

AZIENDA U.S.L. n. 5 - SPEZZINO U.O. FARMACEUTICA TERRITORIALE
16 NOV. 2012
Prot. n° 4057



Agenzia Sanitaria Regionale della Liguria
REGISTRO UFFICIALE
Protocollo n. 2908
del 30/10/2011 Entrata

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO A

AIFA

**Uso intravitreale *off label* della specialità medicinale Avastin® (bevacizumab):
modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto introdotte
dal CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)
dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).**

L'Agenzia Italiana del Farmaco richiama l'attenzione degli operatori sanitari (medici e farmacisti) coinvolti nel trattamento dei pazienti con il farmaco per uso intravitreale Avastin® (bevacizumab) sulle modifiche/integrazioni apportate al paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto da parte del CHMP mediante decisione EMA/H/C/000582-II/0044 del 30 agosto 2012. La modifica introdotta riguarda il riferimento alle segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF.

In particolare, il paragrafo 4.4 è stato così aggiornato:

Uso intravitreale

Avastin non è formulato per l'uso intravitreale.

Patologie dell'occhio

In seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastin® (bevacizumab), composto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti. Questi eventi includono endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, infiammazione del corpo vitreo, distacco di retina, lacerazioni dell'epitelio pigmentato della retina, aumento della pressione intraoculare, emorragie intraoculari come emorragie intravitreali o

emorragie retiniche e emorragie congiuntivali. Alcuni di questi eventi hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente.

Effetti sistemici a seguito dell'uso intravitreale

Una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo è stata dimostrata in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF. **Sono state segnalate gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF, e vi è un rischio teorico che può riguardare l'inibizione di VEGF.**

Al fine di garantire la sicurezza dei pazienti trattati, AIFA raccomanda ai medici di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio per ogni utilizzo del farmaco, informando i pazienti sui possibili rischi legati al trattamento, in particolar modo per quello intravitreale.

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 26 e 27 settembre 2012, acquisiti i citati aggiornamenti provenienti dal CHMP (EMA), ha disposto:

- la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) dalla lista di cui alla legge n. 648/96 per gli usi ancora previsti;
- la predisposizione di un sistema di monitoraggio specifico e raccolta dati sui pazienti che passeranno dall'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) ad altro trattamento per la degenerazione maculare;
- la richiesta alle Regioni di dati sulle reazioni avverse locali e sistemiche rilevate con l'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab).

Pertanto le Regioni saranno invitate ad acquisire i dati di *follow up* relativi ai pazienti per cui è stato impiegato il medicinale Avastin® (bevacizumab) fuori indicazione (compreso l'utilizzo nel contesto di quanto previsto dalla Legge 648/96) e sottoporre gli stessi all'AIFA entro il termine del 31 dicembre 2012.



Roma, 18 ottobre 2012

A tutti gli Assessorati Regionali alla Sanità

Agli Assessorati alla Sanità delle Province autonome di Trento e Bolzano

OGGETTO: Comunicato AIFA riguardante l'uso intravitreale *off label* della specialità medicinale Avastin® (bevacizumab), a seguito della modifica del paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto introdotta dal CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'Agenda Europea dei Medicinali (EMA).

Si rende noto a codesti Assessorati Regionali e Provinciali alla Sanità che, a seguito della decisione dell'EMA/H/C/000582-II/0044 del 30 agosto 2012, che ha integrato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Avastin® (bevacizumab), l'AIFA ne ha rivalutato l'utilizzo off-label e la sua rimborsabilità, escludendolo dall'elenco ai sensi della Legge n. 648/96, con Determina DG 18 ottobre 2012 n. 10.

Si ricorda che in virtù della Determinazione 28 ottobre 2010, pubblicata in GU n. 269 del 17.11.2010, abrogata con la richiamata Determina, il medicinale Avastin risultava incluso nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge n. 648/96 per le seguenti indicazioni terapeutiche:

1. *trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età;*
2. *trattamento del glaucoma neovascolare.*

La modifica dell'RCP dell'Avastin introdotta dall'EMA riguarda il riferimento alle segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF.

In particolare, il paragrafo 4.4 è stato così aggiornato:

Uso intravitreale

Avastin non è formulato per l'uso intravitreale.

Patologie dell'occhio

Agencia Sanitaria Regionale
della Liguria

REGISTRO UFFICIALE

Protocollo n. 2909

del 30-10-2012

Entrato

In seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastin, composto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti. Questi eventi includono endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, infiammazione del corpo vitreo, distacco di retina, lacerazioni dell'epitelio pigmentato della retina, aumento della pressione intraoculare, emorragie intraoculari come emorragie intravitreali o emorragie retiniche e emorragie congiuntivali. Alcuni di questi eventi hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente.

Effetti sistemici a seguito dell'uso intravitreale

Una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo è stata dimostrata in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF. Sono state segnalate gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF, e vi è un rischio teorico che può riguardare l'inibizione di VEGF.

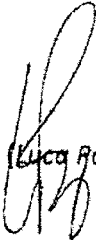
Al fine di garantire la sicurezza dei pazienti trattati, l'AIFA, con un Comunicato approvato dalla Commissione Consultiva Tecnico Scientifica per la valutazione dei medicinali (CTS) nella seduta del 26 e 27 settembre 2012 e pubblicato sul proprio portale web in data 3 Ottobre u.s., ha raccomandato ai medici di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio per ogni utilizzo del farmaco, informando i pazienti sui possibili rischi legati al trattamento, in particolar modo per quello intravitreale.

Ferma restando l'esclusione dell'Avastin® (bevacizumab) dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge n. 648/96, si fa presente che per gli usi off-label di questo prodotto i medici, alla luce delle considerazioni svolte al precedente paragrafo, sulla base della propria valutazione e responsabilità, potranno comunque, in applicazione della legge n. 94/1998 (c.d. Legge Di Bella), prescrivere il suddetto farmaco.

Nel medesimo Comunicato, si preavvisava che le Regioni sarebbero state invitate ad acquisire e sottoporre ad AIFA i dati di *follow up* riguardanti l'uso fuori indicazione di Avastin (compreso l'utilizzo nel contesto di quanto previsto dalla Legge 648/96).

Con la presente, si intende formalizzare a codesti Assessorati la sopra richiamata richiesta di far pervenire i dati sulle reazioni avverse locali e sistemiche rilevate con l'uso intravitreale di bevacizumab entro il termine del 31 Dicembre 2012 tramite la rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Si allega, inoltre, un modello di scheda di monitoraggio, da utilizzare al fine della raccolta dati mediante la piattaforma telematica AIFA in corso di attivazione, di cui verranno fornite tutte le informazioni necessarie e da restituire compilata in tutte le sue parti. In particolare, dovranno essere compilati con particolare attenzione i dati sull'acuità visiva con la migliore correzione, il fluido retinico e gli eventi avversi (ADR).


(Luca Rani)

ALLEGATO C.

Registrazione paziente

Ufficio R & SC

Unità Registri del protocollo dei farmaci



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Agenzia Sanitaria Regionale
della Liguria
REGISTRO UFFICIALE
Protocollo n. 2808
del 30-12-2016 Entrata

Scheda di raccolta dati sull'uso off label intravitreale di **Avastin®** (bevacizumab)

Codice identificativo del paziente

Anno di nascita

ASL di residenza

Centro ospedaliero

Regione

Occhio

Destro

Sinistro

Entrambi in sequenza

Entrambi in contemporanea

Tutti i campi sono obbligatori per la compilazione

Dati clinici OS

Data inizio trattamento	.././
Diagnosi	DMLE MENLE GNV MNE PONNV
Occhio	Destro Sinistro Entrambi in sequenza Entrambi in contemporanea
Terapie in corso con agenti anti-VEGF sistemici o oculari	Si No
Acuità visiva con la migliore correzione	../10 .. (Snellen) .. (ETDRS)
Esame OCT	
Spessore retinico	... μm
Fluido retinico	Assente Presente Discutibile
Esame FA	
Area di lesione	... mm2
Emorragie sottoretinica/ intraretinica	Assente Presente Discutibile
Leakage	Assente Presente

Degenerazione maculare neovascolare (essidativa) Legata all'Età
Maculopatie Essudative Non Legata all'Età
Glaucoma NeoVascolare
Maculopatie Non Essudative
Patologie Oculari Non caratterizzate da NeoVascularizzazione

Legenda:
DMLE
MENLE
GNV
MNE
PONNV

Dati clinici OD

Data inizio trattamento	.././
Diagnosi	DMLE MENLE GNV MNE PONNV
Occhio (campo in automatico dalla scheda Registrazione)	Destro Sinistro Entrambi in sequenza Entrambi in contemporanea
Terapie in corso con agenti anti-VEGF sistemici o oculari	Si No
Acuità visiva con la migliore correzione	../10 .. (Snellen) .. (ETDRS)
Esame OCT	
Spessore retinico	... µm
Fluido retinico	Assente Presente Discutibile
Esame FA	
Area di lesione	... mm2
Emorragie sottoretinica/ intraretinica	Assente Presente Discutibile
Leakage	Assente Presente

Degenerazione maculare neovascolare (essidativa) Legata all'Età
Maculopatie Essudative Non Legata all'Età
Glaucoma NeoVascolare
Maculopatie Non Essudative
Patologie Oculari Non caratterizzate da NeoVascularizzazione

Legenda:
DMLE
MENLE
GNV
MNE
PONNV

Follow up

Data Follow up (successiva alla data inizio trattamento)	.././	
N° somministrazioni effettuate	...	
Cadenza delle somministrazioni	Mensile	
Mg del farmaco somministrati/ iniezione	... Testo libero	
Diagnosi (campi che si compilano in automatico prendendo i dati dalla scheda Dati clinici)	DMLE MENLE GNV MNE PONNV	
Occhio (campi che si compilano in automatico prendendo i dati dalla scheda Dati clinici)	Destro Sinistro Entrambi in sequenza Entrambi in contemporanea	
V'è stato un aumento della pressione intraoculare	Si No	
V'è stato una rottura retinica	Si No	
Acuità visiva con la migliore correzione (alla data di questo Fup)	../10 .. (Snellen) .. (ETDRS)	
Delta dell'acuità (differenza con Dati Clinici)	...	automatico
Esame OCT (alla data di questo Fup)	...	
Spessore retinico	... µm	
Delta dello spessore retinico (differenza con Dati Clinici)	...	automatico
Fluido retinico	Assente Presente Discutibile	
Esame FA (alla data di questo Fup)	...	
Area di lesione	... mm2	
Delta dell'area di lesione (differenza con Dati Clinici)	...	automatico
Emorragie sottoretinica/ intraretinica	Assente Presente Discutibile	
Leakage	Migliorato Peggiorato Stabile	
Paziente continua il trattamento	Si No	
Se No, indicare il motivo:	Inefficacia della terapia Fine del trattamento ADR correlato al farmaco Gravidanza Decesso*	
Si sono verificate ADR durante il trattamento?	Perdita al Fup Si	

Se Si indicare i codici RNFV di tutte le reazioni avverse note

** Se decesso indicare la causa del decesso*

No

...

Farmaco

Altro

Degenerazione maculare neovascolare (essidativa) Legata all'Età

Maculopatie Essudative Non Legata all'Età

Glaucoma NeoVascolare

Maculopatie Non Essudative

Patologie Oculari Non caratterizzate da NeoVascularizzazione

Legenda:

DMLE

MENLE

GNV

MNE

PONNV

Follow up		
Data Follow up (successiva alla data inizio trattamento)	.././	
N° somministrazioni effettuate	...	
Cadenza delle somministrazioni	Mensile	
Mg del farmaco somministrati/ iniezione	... Testo libero	
	...	
Diagnosi (campi che si compilano in automatico prendendo i dati dalla scheda Dati clinici)	DMLE MENLE GNV MNE PONNV	
Occhio (campi che si compilano in automatico prendendo i dati dalla scheda Dati clinici)	Destro Sinistro Entrambi in sequenza Entrambi in contemporanea	
V'è stato un aumento della pressione intraoculare	Si No	
V'è stato una rottura retinica	Si No	
Acuità visiva con la migliore correzione (alla data di questo Fup)	../10 .. (Snellen) .. (ETDRS)	
Delta dell'acuità (differenza con Dati Clinici)	...	automatico
Esame OCT (alla data di questo Fup)		
Spessore retinico	... µm	
Delta dello spessore retinico (differenza con Dati Clinici)	...	automatico
Fluido retinico	Assente Presente Discutibile	
Esame FA (alla data di questo Fup)		
Area di lesione	... mm2	
Delta dell'area di lesione (differenza con Dati Clinici)	...	automatico
Emorragie sottoretinica/ intraretinica	Assente Presente Discutibile	
Leakage	Migliorato Peggiorato Stabile	
Paziente continua il trattamento	Si No	
Se No, indicare il motivo:	Inefficacia della terapia Fine del trattamento ADR correlato al farmaco Gravidanza Decesso*	
Si sono verificate ADR durante il trattamento?	Perdita al Fup Si	

Se Si indicare i codici RNFV di tutte le reazioni avverse note
* Se decesso indicare la causa del decesso

No

...

Farmaco

Altro

Degenerazione maculare neovascolare (essidativa) Legata all'Età
Maculopatie Essudative Non Legata all'Età
Glaucoma NeoVascolare
Maculopatie Non Essudative
Patologie Oculari Non caratterizzate da NeoVascularizzazione

Legenda:

DMLE

MENLE

GNV

MNE

PONNV