



Rome 12/03/14

Dr. Paola Testori Coggi
European Commission
Director-General in the Directorate-General
for Health and Consumers
1049 Brussels, Belgium

Ref: Avastin (Bevacizumab) or Lucentis (Ranibizumab) Intravitreal use

Madam Director General / Dear Dr. Testori Coggi

In December 2012 the Italian Technical Scientific Committee (CTS) of AIFA, followed the decision enacted on 30th August 2012 by the CHMP of EMA, which modified the risk/benefit profile of Avastin. The CHMP decision altered the point 4.4 of Avastin SpC as follows:

“Intravitreal use: Avastin is not formulated for intravitreal use.

Eye disorders

Individual cases and clusters of serious ocular adverse reactions have been reported following unapproved intravitreal use of Avastin compounded from vials approved for intravenous administration in cancer patients. These reactions included infectious endophthalmitis, intraocular inflammation such as sterile endophthalmitis, uveitis and vitritis, retinal detachment, retinal pigment epithelial tear, intraocular pressure increased, intraocular haemorrhage such as vitreous haemorrhage or retinal haemorrhage and conjunctival haemorrhage. Some of these reactions have resulted in various degrees of visual loss, including permanent blindness.

Systemic effects following intravitreal use

A reduction of circulating VEGF concentration has been demonstrated following intravitreal anti-VEGF therapy. Systemic adverse reactions including non-ocular haemorrhages and

arterial thromboembolic reactions have been reported following intravitreal injection of VEGF inhibitors.”

This information related to the medical product’s safety has led to the exclusion of Intravitreal Bevacizumab from the list of the Italian Law 648/96 which allowed the reimbursement by the National Health System of off-label medicines and only when in-label medicines are not present.

AIFA, taking in account the CTS opinion, in its role to protect public health, has communicated to ophthalmologists who eventually wanted to continue the off-label treatment with Avastin to carefully evaluate the risk/benefit balance for Avastin, and to inform the patients about the risk related to its intravitreal treatment. In addition, the Agency, in order to follow up patients treated with Avastin intravitreally, tried to gather information from all the Italian Regions. After 18 months only 34 ADRS were sent on a total of 44.071 patients treated, strongly suggesting that off-label ADRs are under-reported. About two weeks ago, as you are certainly aware, the Italian Antitrust Authority has found Roche and Novartis, the two MAHs of Avastin and Lucentis respectively, guilty of a cartel agreement and announced a fine for 182M Euro.

This decision has stirred a media hype, even brought false accusations of corruption to AIFA, and the Italian Parliament may consider the possibility of discussing a new law which would modify the off-label use.

AIFA would like to receive DG-SANCO opinion about the role of a National Competent Authority in such a situation (i.e. allowing off-label use in presence of such specific SpC expressed warnings).

Looking forward to your reply, I remain respectfully your,


(Liza Panti)



COMMISSIONE EUROPEA
DIREZIONE GENERALE DELLA SALUTE E DEI CONSUMATORI

Il Direttore-Generale

Bruxelles, 13 marzo 2014
DG/PTC

Egregio Professor Pani,

La ringrazio per la Sua lettera del 12 marzo 2014 a proposito delle azioni intraprese dell'AIFA circa l'uso "off label" intravitale dell'Avastin.

L'Avastin è stato autorizzato dalla Commissione europea nel 2005 per il trattamento di alcuni tipi di tumore in combinazione con altri farmaci chemioterapici: carcinoma del colon o del retto, carcinoma metastatico della mammella, carcinoma polmonare avanzato metastatico o in ricaduta non a piccole cellule, tumore epiteliale avanzato delle ovaie, tumore avanzato delle tube di Fallopio o del peritoneo, carcinoma renale avanzato o metastatico.

L'Avastin non è stato autorizzato per alcun trattamento oftalmico, poiché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ne ha fatto richiesta. Quando un titolare sviluppa una nuova indicazione per un farmaco già autorizzato, deve fornire i relativi studi alle autorità competenti. L'autorizzazione della nuova indicazione può essere concessa tramite una variazione dell'autorizzazione già concessa o attraverso una nuova autorizzazione. Una nuova indicazione non può essere autorizzata in assenza di dati sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia del farmaco per la nuova indicazione.

Nel luglio 2012, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha aggiornato le avvertenze speciali dell'Avastin (bevaci zumab) con l'aggiunta di ulteriori informazioni relative all'uso intravitale non approvato del farmaco. Tale aggiornamento era basato sui più recenti dati della sorveglianza post-autorizzazione presentati dal titolare dell'autorizzazione, con particolare riferimento a segnalazioni di gravi reazioni avverse relative all'uso intravitale/intraoculare dell'Avastin, e sulla letteratura scientifica riguardante il farmaco. Sulla base dell'opinione del CHMP, il 30 agosto 2012 la Commissione europea ha adottato una decisione con un aggiornamento del riassunto delle caratteristiche del prodotto (SMPC) dell'Avastin, comprese le modifiche da lei accuratamente menzionate nella sua lettera.

Mr. Luca Pani
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone 118 – 00187 ROMA
SegreteriaDirezioneGenerale@aifa.gov.it

E' importante anche sottolineare che, in conformità con la nuova legislazione europea sulla farmacovigilanza, applicabile da luglio 2012, tutte le reazioni avverse ai farmaci, sia nel contesto delle indicazioni autorizzate, sia riconducibili all'uso "off-label", devono essere segnalate alle autorità competenti. Tali segnalazioni possono condurre ad interventi normativi sull'autorizzazione all'immissione in commercio, per esempio l'aggiunta di controindicazioni o avvertenze per prevenire l'uso al di fuori dei termini dell'autorizzazione, ove vi siano evidenze del fatto che tale uso possa presentare un rischio per i pazienti. Questo è esattamente ciò che è accaduto nel caso dell'Avastin.

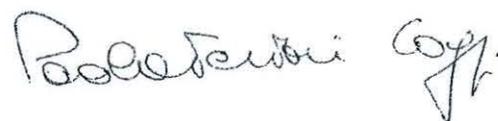
La Commissione europea riconosce che l'uso "off-label" dei farmaci è un tema complesso che merita particolare attenzione. Sebbene la legislazione europea regoli l'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci, questa non ne regola specificamente l'uso "off-label". La Commissione ha in programma di lanciare nei prossimi mesi uno studio per meglio comprendere i vari aspetti dell'uso "off-label" dei farmaci.

Una discussione su questo tema con i rappresentanti delle autorità competenti degli Stati Membri è all'ordine del giorno della prossima riunione del Comitato farmaceutico che si terrà il prossimo 26 marzo. Il contributo dell'AIFA e questo dibattito sarà di estrema utilità.

Ciò detto, lo scopo essenziale della legislazione europea in materia di produzione, distribuzione e uso dei farmaci – e quindi il ruolo fondamentale delle autorità nazionali competenti – sono la protezione della salute pubblica. Le modifiche allo SMPC dell'Avastin sono state introdotte per informare i professionisti sanitari del fatto che l'Avastin non è stato formulato per uso intravitale e per avvertirli delle gravi reazioni avverse che sono state segnalate in relazione a tale uso non autorizzato dell'Avastin.

La strategia più responsabile che un'autorità nazionale competente possa adottare in caso di dubbi sull'uso "off-label" di un farmaco, specie alla presenza di avvertenze riguardanti la sicurezza contenute nello SMPC, è quella di proteggere la salute pubblica a prescindere dal costo del farmaco. Le considerazioni finanziarie non dovrebbero mai prevalere sulla sicurezza dei pazienti.

Sulla base delle informazioni a mia disposizione, ritengo pertanto che l'AIFA abbia agito nel rispetto delle regole e nell'interesse dei pazienti.



Paola TESTORI COGGI