



Woerden, 7 mei 2007

Ref.: AS/mo/07.880

Belangrijke veiligheidsinformatie:
Rechtstreekse communicatie aan zorgverleners over de associatie van AVASTIN®
(bevacizumab) met tracheo-oesofagale fistels

Geachte heer, mevrouw,

Samenvatting

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) en de Nederlandse overheid ontvangt u van ons belangrijke nieuwe veiligheidsinformatie betreffende Avastin® (bevacizumab). Deze informatie gaat over tracheo-oesofagale (TE) fistels die zijn ontstaan in een onderzoek waarbij chemotherapie, radiotherapie en Avastin werden gecombineerd bij patiënten met kleincellig longkanker (SCLC) met beperkte ziekte-uitbreiding (limited-disease SCLC). Avastin is niet geïndiceerd voor gebruik bij SCLC of voor gebruik in combinatie met gelijktijdige radiotherapie en chemotherapie.

Wij bevelen aan dat u de behandeling met Avastin permanent beëindigt bij patiënten met TE fistels of andere graad 4 fistels. Beperkte informatie is beschikbaar over langdurig gebruik van Avastin bij patiënten met andere fistels. Bij interne fistels buiten het maagdarmsstelsel dient discontinuering van Avastin te worden overwogen.

De communicatie van deze informatie naar de voorschrijvers (oncologen, longartsen, maag-, darm- en leverspecialisten, radiotherapeuten en chirurgen) is opgesteld in overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) en Roche.

Verdere informatie betreffende de veiligheidsbevindingen

Er zijn twee bevestigde ernstige bijwerkingen betreffende TE fistels (één fataal) gemeld bij de eerste 29 patiënten die zijn opgenomen in een investigator-sponsored multicenter, single-arm fase II onderzoek, bij patiënten met SCLC met beperkte ziekte-uitbreiding die behandeld worden met vier kuren met gelijktijdig irinotecan, carboplatine, radiotherapie en Avastin, gevolgd door onderhoudstherapie met Avastin gedurende 6 maanden. Een derde fatale bijwerking (bloeding van het bovenste luchtwegen- en spijsverteringsstelsel en overlijden door onbekende oorzaak), is ook gemeld, waarbij TE fistels werden vermoed maar niet zijn bevestigd. Alle drie de gevallen traden op tijdens de Avastin onderhoudsfase (tijdens voortgezette behandeling met bevacizumab monotherapie) van het onderzoek in aanwezigheid van aanhoudende (≥ 4 weken) oesofagitis.

Een beoordeling van alle beschikbare data uit klinische onderzoeken met Avastin en spontaan gerapporteerde bijwerkingen wees uit dat TE fistels die tot nu toe zijn waargenomen bij gebruik van Avastin, zijn gemeld bij patiënten met kleincellig longkanker, niet-kleincellig longkanker en oesofagus kanker. Bij patiënten met kleincellig longkanker blijft het onduidelijk of dit cluster van bijwerkingen werd beïnvloed door gelijktijdige toepassing van radiotherapie. De resultaten van huidige analyses suggereren ook dat er naar alle waarschijnlijkheid een zeer klein risico van TE fistels is bij patiënten met gemetastaseerd colorectalkanker, maar door de grootte van de database, kan men de mogelijkheid dat TE fistels een zeldzame bijwerking zijn van Avastin noch bevestigen noch uitsluiten bij andere indicaties.

Er is beperkte informatie in gepubliceerde literatuur over de mate van het optreden van TE fistels bij patiënten met SCLC met beperkte ziekte-uitbreiding, maar het is geschat op minder dan 1%. De incidentie van TE fistels dat tot nu toe is waargenomen in dit onderzoek overschrijdt dit percentage. Gezien het kleine aantal patiënten dat behandeld is voor SCLC met beperkte ziekte-uitbreiding

en de niet-gerandomiseerde aard van dit onderzoek, is het niet mogelijk om de toxiciteit in dit onderzoek te onderscheiden van andere risicofactoren voor het ontwikkelen van TE fistels, zoals intrathoracale orgaansensitiviteit door alleen chemotherapie en radiotherapie. Deze studie is sinds 12 maart 2007 gesloten voor verdere deelname.

Gastro-intestinale fistels en andere fistels

Tijdens klinische onderzoeken en sinds het in de handel brengen van Avastin zijn gastro-intestinale fistels vaak ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) gemeld bij patiënten met gemetastaseerd colorectalkanker, maar werden deze ook, doch minder vaak, gemeld bij patiënten met andere soorten kanker (bijv. borstkanker, longkanker en andere soorten kanker). Soms ($\geq 0,1\%$ tot $< 1\%$) voorkomende meldingen van andere soorten fistels (bijv. bronchopleurale, urogenitale en galblaas fistels) zijn waargenomen bij verschillende indicaties. Hoewel andere risicofactoren (bijv. aanwezigheid van kanker, progressie van kanker, behandelingen van kanker) bekend staan geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op ontwikkeling van fistels, kan een rol voor Avastin in de toename van dit risico niet worden uitgesloten.

De bijwerkingen betreffende fistels zijn gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling, variërend van één week tot langer dan 1 jaar vanaf de start van de behandeling met Avastin, waarbij de meeste gevallen optraden in de eerste 6 maanden van de behandeling.



Gebaseerd op deze recente beoordeling van data, kan er geconcludeerd worden dat meldingen van gastro-intestinale fistels niet zijn beperkt tot gastro-intestinale indicaties en dat andere soorten fistels zijn gemeld bij andere indicaties.

Om die reden raden wij aan om permanent de behandeling met Avastin te beëindigen bij patiënten met elke soort graad 4 fistels. Beperkte informatie is beschikbaar over langdurig gebruik van Avastin bij patiënten met andere fistels. In gevallen van interne fistels buiten het maagdarmsstelsel, dient discontinuering van Avastin overwogen te worden.

Roche zal de Samenvatting van de Productkenmerken van Avastin (SPC) aanpassen met meer gedetailleerde informatie betreffende de incidentie van alle gevallen van fistels bij patiënten die behandeld zijn met Avastin.

Avastin is momenteel goedgekeurd voor eerstelijns behandeling van gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom in combinatie met intraveneus 5-fluorouracil/folinezuur of intraveneus 5-fluorouracil/ folinezuur/irinotecan en voor de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd borstkanker in combinatie met paclitaxel.

De huidige Samenvatting van de Productkenmerken van Avastin is ter informatie bijgesloten.

Telefonisch melden

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarbij gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>), of als bijlage in het Farmacotherapeutisch kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van een handelsvergunning van het product.

Voor verdere informatie of vragen over TE (en andere) fistels die geassocieerd zijn met het gebruik van Avastin, verzoeken wij u om contact op te nemen met ondergetekenden, te bereiken via telefoonnummer 0348 – 438 237.

Hoogachtend,

Roche Nederland B.V.

Ing. R.C.A.L. van Wuijtswinkel
Medical Manager

Drs. A.J. Storm
Senior Medical Manager

Bijlage: Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van Avastin d.d. 24 april 2007