

AVIS AUX HÔPITAUX
Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant
AVASTIN® (bevacizumab)

Le 14 juillet 2008

Objet : Lien entre l'emploi concomitant d'AVASTIN® (bevacizumab) et du malate de sunitinib et l'anémie hémolytique microangiopathique dans le traitement de l'hypernéphrome métastatique

Veillez diffuser cette information auprès des services pertinents : [p. ex., oncologie, hématologie, néphrologie, urologie, médecine interne, pharmacie, biologie médicale ou tout autre service au besoin] et des professionnels de la santé concernés et **afficher cet AVIS** dans votre établissement.

Hoffmann-La Roche Limitée, en consultation avec Santé Canada, désire vous faire part de nouveaux renseignements importants sur l'innocuité d'AVASTIN® (bevacizumab) en association avec le malate de sunitinib.

AVASTIN est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il est autorisé comme traitement de première intention des patients atteints de carcinome métastatique du côlon ou du rectum, en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Selon un examen des rapports des essais cliniques :

- Dans deux essais cliniques menés récemment aux États-Unis concernant l'association d'AVASTIN (10 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines) et du malate de sunitinib (50 mg une fois par jour), 7 patients sur 19 (37 %) atteints d'un hypernéphrome métastatique ont présenté des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une anémie hémolytique microangiopathique.
- Parmi ce groupe de 19 patients, on a noté une hypertension artérielle de grade 4 chez 3 patients (16 %) et un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible chez 2 patients (11 %).
- Ni l'emploi concomitant d'AVASTIN® et du malate de sunitinib ni une posologie supérieure à 5 mg/kg toutes les 2 semaines ne sont autorisés.

L'anémie hémolytique microangiopathique est un sous-groupe d'anémie hémolytique causée par des lésions thrombotiques dans les microvaisseaux et d'autres causes mécaniques. Elle est associée à un morcellement des globules rouges et à une thrombopénie. Cette maladie est diagnostiquée en présence de schizocytes dans les frottis sanguins, ainsi que d'autres anomalies dans les résultats des analyses de laboratoires comme la hausse de LDH et les réductions du taux d'haptoglobine sérique.

Information détaillée sur les résultats relatifs à l'innocuité

Dans une étude de phase I sur l'innocuité et la dose maximale tolérée de malate de sunitinib en association avec le bevacizumab, des patients atteints d'un hypernéphrome métastatique ont été répartis en trois cohortes. Chaque cohorte a reçu une dose fixe d'AVASTIN à raison de 10 mg/kg toutes les deux semaines, en association avec 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg de malate de sunitinib par voie orale une fois par jour, selon un schéma thérapeutique de 4 semaines, suivi de 2 semaines de repos. Sur les 12 patients qui recevaient la dose de 50 mg de sunitinib, 5 présentaient une anémie hémolytique microangiopathique confirmée.

On a signalé, dans le cadre d'une étude de phase II, que deux des 7 patients ayant pris la même combinaison comme traitement de première intention d'un hypernéphrome métastatique ont présenté une anémie hémolytique microangiopathique, ce qui a entraîné l'arrêt de l'essai.

En résumé, 7 patients sur 19 traités par le bevacizumab (10 mg/kg/2 semaines) en association avec le sunitinib (50 mg par jour) ont présenté une anémie hémolytique microangiopathique. Les 7 patients en question étaient âgés entre 41 et 76 ans. Le délai d'apparition de ce type d'anémie a été signalé chez 5 d'entre eux et variait entre 14 et 196 jours. Parmi ces cas, quatre ont été compliqués par une hypertension de grade 3 ou 4, et deux présentaient également un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible. Les patients qui présentaient un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible ont également présenté d'autres manifestations indésirables comme une thrombopénie, une anémie, une réticulocytose, une baisse du taux d'haptoglobine sérique, une légère hausse du taux de créatinine sérique, une hypertension grave et une protéinurie. L'hypertension et le syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible font partie du libellé d'AVASTIN et du malade de sunitinib.

La version canadienne de la monographie d'AVASTIN sera mise à jour pour inclure ces nouveaux renseignements.

La prise en charge des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de la participation active des professionnels de la santé et des consommateurs aux programmes de déclaration des effets indésirables. Il est généralement admis que le taux de déclaration d'effet indésirable sous-estime les risques associés à la prise d'un produit de santé. Toute réaction indésirable grave ou imprévue chez les patients prenant AVASTIN devrait être signalée à Hoffmann-La Roche Limitée ou à Santé Canada, aux adresses suivantes :

Hoffmann-La Roche Limitée
Service de pharmacovigilance
2455, boulevard Meadowpine
Mississauga (Ontario) L5N 6L7
ou par téléphone, sans frais, au numéro : 1-888-762-4388
ou par télécopieur au numéro : 905-542-5864
ou par courriel à : mississauga.drug_safety@roche.com

Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :

Programme Canada Vigilance
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335
Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces lignes sans frais:
Tél. : 866 234-2345 ou télécopieur : 866 678-6789
CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

On peut trouver le formulaire de notification des EI et les Lignes directrices concernant des EI sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et des spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/ar-ei_form_f.html
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html

Pour d'autres renseignements liés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)

Courriel : mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca

Tél. : 613-954-6522

Télééc. : 613-952-7738

Si vous avez des questions ou désirez de plus amples renseignements concernant l'utilisation d'AVASTIN, communiquez avec le service d'Information sur les médicaments de Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388, de 8 h 30 à 16 h 30, heure normale de l'Est, du lundi au vendredi.

Veillez agréer nos salutations distinguées.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Biondi', written in a cursive style.

Lorenzo Biondi
Vice-président, Affaires médicales et réglementaires
Hoffmann-La Roche Limitée