

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

Juin 2007

Objet : Lien entre AVASTIN® (bevacizumab) et les fistules oesophago-trachéales

Madame, Monsieur,

Hoffmann-La Roche Limitée, à la suite de discussions avec Santé Canada, désire vous faire part de nouveaux renseignements importants quant à l'innocuité d'AVASTIN® (bevacizumab).

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 à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Selon un examen des rapports soumis depuis la commercialisation du produit et des essais cliniques :

- **Des manifestations indésirables graves et parfois mortelles de fistule oesophago-trachéale ont été signalées en rapport à l'usage d'AVASTIN dans le cadre d'essais cliniques portant sur le cancer du poumon à petites cellules (CPPC), le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et le cancer de l'oesophage.**
- **Il faut cesser définitivement l'AVASTIN en cas de fistule oesophago-trachéale ou de toute fistule gastro-intestinale. Il existe peu de renseignements portant sur la poursuite du traitement d'AVASTIN chez les patients présentant d'autres types de fistules.**
- **En cas de fistule interne survenant ailleurs que dans le tractus gastro-intestinal, il faut envisager l'arrêt du traitement d'AVASTIN.**

Fistules oesophago-trachéales

Deux cas graves de fistules oesophago-trachéales confirmées, dont un cas à issue fatale, ont été rapportés parmi les 29 premiers patients inscrits à un essai de phase II, multicentrique, à groupe unique, commandité par les investigateurs et mené aux É.-U., auprès de patients atteints de cancer du poumon à petites cellules (CPPC) à un stade limité qui ont reçu quatre cycles d'irinotécan, de carboplatine, de radiothérapie et d'AVASTIN de façon concomitante, suivis d'un traitement d'entretien d'AVASTIN pendant une durée maximale de 6 mois. Un troisième décès a aussi été signalé (hémorragie des voies aéro-digestives supérieures et décès de cause inconnue) lors duquel une fistule oesophago-trachéale a été soupçonnée mais non confirmée. Les trois événements se sont produits en présence d'œsophagite persistante (≥ 4 semaines) au cours de la phase de l'étude se rapportant au traitement d'entretien d'AVASTIN (pendant le traitement continu d'AVASTIN en monothérapie). On a cessé de recruter des patients pour cette étude le 12 mars 2007. Aucun patient canadien n'était inscrit à cette étude.

AVASTIN n'est pas indiqué lorsqu'il s'agit d'un cas de CPPC ni par ailleurs en association à une radiothérapie et à une chimiothérapie pour soigner quelque cancer que ce soit. À date, aucun cas de fistule oesophago-trachéale n'a été signalé au Canada.

En date du 22 mars 2007, six cas supplémentaires de fistule oesophago-trachéale avaient aussi été signalés à l'échelle mondiale provenant d'autres études portant sur le cancer du poumon et de l'oesophage impliquant l'utilisation d'AVASTIN et d'une chimiothérapie employée seule ou en association à une radiothérapie. Une analyse de toutes les données disponibles tirées des essais cliniques évaluant AVASTIN et des cas signalés spontanément a révélé que les cas de fistule oesophago-trachéale observés à date avec AVASTIN avaient été signalés chez des patients atteints de CPPC, de CPNPC et de cancer de l'oesophage. Chez les patients atteints de CPPC, il n'a pas encore été déterminé si cet ensemble d'événements avait été influencé par l'administration concomitante d'une radiothérapie. À date, aucun cas de fistule oesophago-trachéale n'a été signalé chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique, mais on ne peut exclure la possibilité qu'il s'agisse d'une réaction indésirable grave liée à l'AVASTIN qui pourrait survenir lorsque l'Avastin est employé lors d'indications autres que le cancer du poumon ou de l'oesophage.

Il existe peu de renseignements dans les publications portant sur le taux intrinsèque de fistule oesophago-trachéale chez les patients atteints de CPPC à un stade limité, mais ce taux est estimé à $< 1\%$ ¹. L'incidence de fistule oesophago-trachéale observée lors de l'essai commandité par les investigateurs aux É.-U. à date dépasse ce taux. En raison du faible nombre de patients soignés, atteints du CPPC à un stade limité et en raison de la nature non randomisée de cet essai, il est impossible de distinguer la toxicité observée lors de cet essai des autres facteurs de risque de fistule oesophago-trachéale, telle qu'une sensibilité des organes intrathoraciques à la chimiothérapie et à la radiothérapie lorsqu'employées seules.

Autres fistules

Lors d'essais cliniques portant sur AVASTIN, des fistules gastro-intestinales ont été signalées avec une incidence maximale d'environ 2 % chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, mais elles ont aussi été signalées moins fréquemment chez les patients présentant d'autres types de cancers (p. ex., cancer du sein, du poumon ou autres). Des cas rares ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$) d'autres types de fistules (p. ex., fistules bronchopleurales, urogénitales et biliaires) ont été observés par rapport à d'autres indications. Des cas de fistule ont également été signalés lors d'études post-commercialisation. Bien que l'on connaisse l'existence d'autres facteurs de risque (p. ex., diagnostic de cancer, progression du cancer, traitements anticancéreux) associés à un risque accru de développement de fistules, on ne peut écarter la possibilité qu'AVASTIN puisse jouer un rôle quant à l'augmentation du risque.

Les événements ont été signalés à différents temps dans le courant du traitement, que ce soit d'une semaine à plus d'un an suivant le début du traitement d'AVASTIN, la plupart des événements étant survenus au cours des six premiers mois de traitement.

La version canadienne actuelle de la monographie (voir Mises en garde et précautions, Perforation gastro-intestinale) comprend une description des cas de formation de fistule gastro-intestinale chez les patients ayant reçu de l'AVASTIN, signalés lors d'études cliniques et dans les rapports soumis suite à la commercialisation d'Avastin. Roche prévoit réviser les renseignements thérapeutiques portant sur AVASTIN pour y inclure des renseignements plus détaillés quant à l'incidence de tous les cas de fistule chez les patients recevant AVASTIN.

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 spontanée d'effets indésirables sous-estime les risques associés à la prise d'un produit de santé. Toute réaction indésirable grave et/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
Téléphone (sans frais) : 1-888-762-4388
Télécopieur : 905-542-5864
Courriel : mississauga.drug_safety@roche.com

Tout effet indésirable soupçonné peut également être signalé au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Direction des produits de santé commercialisés

SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335

Pour signaler un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent appeler sans frais au :

Téléphone : 866-234-2345

Télécopieur : 866-678-6789

cadrm@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification concernant un effet indésirable et les lignes directrices se trouvent sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium canadien des produits et spécialités pharmaceutiques*.

http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html

http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide_ldir_f.htm

Pour d'autres questions au sujet de cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada, à :

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)

Courriel : mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-954-6522

Télécopieur : 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.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes sentiments distingués.

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



Référence : Burt M, Diehl W, Martini N, *et al.* Malignant esophagorespiratory fistula: management options and survival. *The Annals of Thoracic Surgery* 1991;52(6):1222-8. Discussion 1228-9.