

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



Le 09 novembre 2011

À l'attention des professionnels de la santé

Objet : Incidence plus élevée de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne observée chez les femmes préménopausées traitées par AVASTIN® (bevacizumab)

Hoffmann-La Roche Limitée (Roche), en collaboration avec Santé Canada, aimerait vous faire part d'une mise à jour importante concernant l'innocuité d'AVASTIN.

- Dans le cadre de l'essai NSABP C-08, un essai de phase III sur le traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III, on a observé une incidence plus élevée de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne chez les femmes préménopausées traitées par AVASTIN + mFOLFOX6, comparativement à celles traitées uniquement par mFOLFOX6.
- Comme l'angiogenèse est nécessaire au cycle ovarien normal et que l'inhibition de la folliculogénèse a été observée dans les modèles animaux, il faut envisager la possibilité d'un rôle causal du bevacizumab dans la survenue d'une insuffisance ovarienne.
- Il faut discuter des stratégies de préservation de la fertilité et des changements hormonaux associés à l'insuffisance ovarienne avec les femmes préménopausées avant l'instauration du traitement par AVASTIN.

Renseignements supplémentaires

Comme la version canadienne actuelle de la monographie du produit le mentionne déjà, des études sur l'innocuité de doses répétées chez des animaux ont montré que le bevacizumab, ou le blocage spécifique du VEGF, entraîne une inhibition, réversible et dépendante de la dose, de la fonction ovarienne. Cette inhibition peut avoir un effet indésirable sur la fertilité des femmes.

L'essai NSABP C-08, un essai de phase III sur mFOLFOX6 +/- AVASTIN comme traitement adjuvant du cancer du côlon de stade II ou III portait sur 2 687 patients, dont 1 344 étaient des femmes. L'incidence de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne (définie comme une aménorrhée d'une durée de 3 mois ou plus, un taux de FSH \geq 30 mUI/mL et un test de grossesse négatif basé sur la β -HCG sérique au cours du traitement protocolaire) a été évaluée chez 295 femmes préménopausées participant à l'étude.

L'incidence de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne (définie comme le fait de ne

pas présenter d'insuffisance ovarienne à la randomisation, mais d'en présenter une au cours du traitement protocolaire) était de 2,6 % dans le groupe sous mFOLFOX6 et de 39,0 % dans le groupe sous mFOLFOX6 + AVASTIN. Dans ce contexte, l'âge ne semblait pas être un facteur de risque d'insuffisance ovarienne. Après l'arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie chez 86,2 % des femmes évaluables du groupe sous mFOLFOX6 + AVASTIN.

La chimiothérapie est un facteur de risque connu d'insuffisance ovarienne chez les patientes atteintes de cancer. Dans la littérature, on rapporte une incidence de 17 à 77 %.

La version canadienne de la monographie d'AVASTIN a été révisée afin d'inclure ces nouveaux renseignements sur l'innocuité.

AVASTIN est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il est autorisé pour l'administration intraveineuse dans les indications suivantes :

- en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum;
- en association avec une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non squameux et non à petites cellules avancé, métastatique ou récidivant, quand il s'agit d'un carcinome non résécable;
- en association avec le paclitaxel dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-négatif qui présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1*;
- dans le traitement des patients atteints d'un glioblastome, en cas de récurrence ou de progression de la maladie, après un traitement préalable*.

**Il faut noter que les indications pour le cancer du sein et le glioblastome ont reçu une autorisation de commercialisation avec conditions, en attente de résultats d'études de confirmation des bienfaits cliniques. Une autorisation de commercialisation avec conditions est accordée à un produit sur la base de données prometteuse quant à l'efficacité clinique, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.*

L'utilisation d'AVASTIN n'est pas autorisée en association avec le mFOLFOX6 comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du côlon.

La prise en charge des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements avec ces produits de santé. Tout cas d'insuffisance ovarienne grave ou tout autre effet indésirable grave ou imprévu chez les patients recevant AVASTIN doit être signalé à Roche ou à Santé Canada.

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 que l'on soupçonne être lié à l'utilisation de produits de santé peut être signalé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- Par téléphone, sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration et en l'envoyant :
 - par télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les formulaires de déclaration, les étiquettes préaffranchies et les lignes directrices sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à la section Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>). Le formulaire de déclaration est aussi dans le *Compendium canadien des produits et des spécialités pharmaceutiques*.

Pour toute autre question au sujet de cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)
Courriel : mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Pour changer votre adresse d'envoi ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec le détenteur d'autorisation de mise sur le marché (industrie).

Si vous avez des questions ou désirez obtenir de plus amples renseignements sur l'utilisation d'AVASTIN, veuillez communiquer avec le service d'Information sur les médicaments chez Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388, du lundi au vendredi, entre 8 h 30 et 16 h 30 (HNE).

Veuillez agréer nos salutations distinguées.



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