



Grenzach-Wyhlen, 11. Juli 2008

Avastin® (Bevacizumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Information

Direkte Kommunikation mit den Angehörigen der Heilberufe zur nicht zugelassenen Kombinationsbehandlung mit AVASTIN® und Sunitinibmaleat

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

Zusammenfassung

Roche möchte Sie über wichtige neue, sicherheitsrelevante Erkenntnisse bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von AVASTIN® (Bevacizumab) mit Sunitinibmaleat informieren. Bitte beachten Sie, dass Avastin bisher noch in keiner Indikation in Kombination mit Sunitinibmaleat zugelassen ist. Die gegenwärtig vorliegenden Daten lassen noch keine abschließende Sicherheitsbeurteilung der gleichzeitigen Anwendung von Avastin mit Sunitinibmaleat zu.

Die Informationen, die wir Ihnen heute zukommen lassen, betreffen unerwünschte Ereignisse, die in einer Prüfarzt-gesponserten Dosisfindungsstudie der Phase I auftraten, in der Avastin zusammen mit Sunitinibmaleat in ansteigender Dosierung bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet wurde. Bei 5 von insgesamt 12 Patienten, die die höchste Dosis an Sunitinibmaleat erhalten hatten (50 mg einmal täglich), traten Laborwertveränderungen auf, die auf eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) schließen ließen.

Die Kommunikation dieser Information an die an der Behandlung von Krebserkrankungen beteiligten Fachärzte (z.B. Onkologen, Urologen, Gastroenterologen, Gynäkologen, Pneumologen) und an die Apotheker wurde mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) abgestimmt.

Ausführliche Informationen zu den sicherheitsrelevanten Erkenntnissen

Die Sicherheit und maximal tolerierte Dosis (MTD) von Sunitinibmaleat in Kombination mit Bevacizumab wurde bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in einer Phase-I-Studie bestimmt, in der

3 Kohorten mit fixer Avastin-Dosis (10 mg/kg intravenös alle 2 Wochen) und steigenden Sunitinib-Dosen (25 mg, 37,5 mg und 50 mg oral täglich über 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Therapiepause) untersucht wurden.

Bisher wurden insgesamt 25 Patienten in dieser Studie behandelt, von denen 12 der höchsten Sunitinib-Dosis zugeteilt worden waren. 5 von den 12 Patienten dieser Kohorte entwickelten Laborwertveränderungen, die auf eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) schließen ließen. Bei keinem Patienten einer der Kohorten mit niedrigerer Sunitinib-Dosis wurde eine MAHA diagnostiziert. Bei einer MAHA handelt es sich um eine Untergruppe der hämolytischen Anämie. Sie wird durch thrombotische Läsionen in Mikrogefäßen und andere mechanische Alterationen verursacht und ist mit Thrombozytopenie und Fragmentierung roter Blutzellen assoziiert. Die Diagnose erfolgt mikroskopisch mit Nachweis von Schistozysten im Blut und wird durch andere Laborwertabweichungen, wie z.B. Zunahme der LDH und Abfall des Serum-Haptoglobins, gestützt.

Zwei der 5 beobachteten MAHA-Fälle wurden als schwer eingestuft, da sie mit weiteren unerwünschten Ereignissen verbunden waren, wie z.B. Thrombozytopenie, Anämie, Retikulozytose, Abnahme des Serum-Haptoglobins, mäßigem Anstieg des Serum-Kreatinins sowie schwerer Hypertonie, reversiblen posterio-rem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) und Proteinurie. Diese Symptome waren innerhalb von 3 Wochen nach Absetzen beider Arzneimittel ohne zusätzliche Interventionen reversibel.

Die oben genannten Informationen führten zur Schließung einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von 50 mg Sunitinib zusammen mit oder ohne Avastin mit einem ähnlichen Dosierungsschema in der *First-line*-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms, die von der Firma Genentech gesponsert wurde. In der vorläufigen Studiauswertung wurden zwei weitere Fälle von MAHA identifiziert, die den oben beschriebenen Fällen glichen.

Aus einer anderen Phase-I-Dosisfindungsstudie des *National Cancer Institute* (NCI) mit Sunitinib in Kombination mit Avastin bei mehreren Tumorerkrankungen wurde bisher kein Fall einer MAHA berichtet.

Ebenso wurden bisher keine MAHA-Fälle aus zwei anderen, von Genentech gesponserten Studien berichtet, in denen die Avastin/Sunitinib-Kombination zusätzlich zur Chemotherapie beim NSCLC und beim Mammakarzinom untersucht wurde. Diese beiden Genentech-Studien, die andere Dosierungsschemata als die oben diskutierten Studien hatten (Avastin in voller Dosierung und Sunitinib in ansteigender Dosierung bis zu 37,5 mg), wurden jedoch aufgrund schlechter Verträglichkeit der Studienmedikation (Myelosuppression, Fatigue und gastrointestinale Komplikationen wie z.B. Diarrhoe, Anorexie, Dehydrierung, Stomatitis) ebenfalls geschlossen.

Avastin ist in Kombination mit Sunitinibmaleat in keiner Indikation zugelassen.

Avastin ist zugelassen in Kombination mit

- Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom,
- Paclitaxel zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom,
- Platin-haltiger Chemotherapie zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie,
- Interferon alfa-2a zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Den vollständigen Text der Fachinformation finden Sie auf der Webseite www.fachinfo.de.

Aufruf zur Berichterstattung

Angehörige der Heilberufe werden gebeten, jedes unerwünschte Ereignis, bei welchem ein Zusammenhang mit der Anwendung von Avastin vermutet werden kann, an Roche Pharma AG, Fax: 07624/14-3183 bzw. e-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com zu melden. Alternativ kann die Information auch telefonisch, per Fax oder per e-Mail an das Paul-Ehrlich-Institut, Tel.: 06103/77-0, Fax: 06103/77-1234, e-Mail: pei@pei.de, oder an die EMEA, Tel.: 0044/20 74 18 84 00, e-Mail: mail@emea.europa.eu, berichtet werden.

Zu weiteren Informationen oder Fragen zur MAHA im Zusammenhang mit der Avastin Behandlung wenden Sie sich bitte an: Roche Pharma AG, Tel.: 07624/14-2075.

Mit freundlichen Grüßen

Roche Pharma AG

ppa.



Dr. Maria-Theresia Rose
Stufenplanbeauftragte

ppa.



Dr. Karl Matussek
Leitung Business Unit Gastrointestinale Tumore/Nierenzellkarzinom