

An die
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin



Grenzach-Wyhlen, 7. Mai 2007

Avastin® (Bevacizumab)

Wichtige sicherheitsrelevante Information

Direkte Kommunikation mit den Angehörigen der Heilberufe zum Zusammenhang von AVASTIN® (Bevacizumab) mit Tracheoösophageal-Fisteln

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Zusammenfassung

Roche Pharma AG möchte Sie nachfolgend über eine wichtige neue sicherheitsrelevante Information zu AVASTIN(r) (Bevacizumab) in Kenntnis setzen. Es handelt sich dabei um Informationen zu Tracheoösophageal-Fisteln, die in einer klinischen Studie bei gleichzeitiger Anwendung von Chemotherapie, Strahlentherapie und Avastin bei Patienten mit klein-zelligem Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) im Stadium „limited disease“ auftraten. Avastin ist derzeit nicht für die Anwendung beim SCLC oder in Kombination mit gleichzeitiger Chemo- und Strahlentherapie zugelassen.

Wir empfehlen, Avastin bei Patienten mit bestehenden Tracheoösophageal-Fisteln oder anderen Grad-4-Fisteln dauerhaft abzusetzen. Zur fortgesetzten Anwendung von Avastin bei Patienten mit anderen Fisteln liegen nur begrenzte Informationen vor. Im Falle eines Auftretens von inneren Fisteln, die sich nicht im Gastrointestinaltrakt befinden, sollte ein Absetzen von Avastin in Erwägung gezogen werden.

Die Kommunikation dieser Information an die relevanten Verschreiber und Apotheker erfolgt in Übereinstimmung mit der nationalen und der europäischen Zulassungsbehörde (PEI und EMEA).

Weitere sicherheitsrelevante Informationen

Aus der oben genannten klinischen Studie - einer Prüfarzt-initiierten, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie mit Patienten mit SCLC im Stadium „limited disease“, die mit vier Zyklen Irinotecan, Carboplatin, Strahlentherapie und Avastin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avastin bis zu 6 Monaten behandelt wurden - liegen zwei bestätigte Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Tracheoösophageal-Fisteln bei den ersten 29 eingeschlossenen Patienten vor, von denen eines tödlich verlief. Ein dritter, ebenfalls tödlicher Fall - eine Blutung im oberen Verdauungstrakt mit Tod aus unbekannter Ursache - wurde ebenfalls berichtet. Hierbei wurde eine Tracheoösophageal-Fistel vermutet, aber nicht bestätigt. Alle drei Ereignisse traten während der Avastin Erhaltungsphase auf, d.h. während der fortgesetzten Monotherapie mit Bevacizumab, und bei persistierender, mindestens vierwöchiger Ösophagitis.

Die Durchsicht aller verfügbaren Daten aus klinischen Studien mit Avastin, sowie aus der Spontanberichterstattung ergab, dass alle bisher im Zusammenhang mit Avastin beobachteten Fälle von Tracheoösophageal-Fisteln bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC), nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) und Ösophaguskarzinom berichtet wurden. Bei den SCLC-Patienten ist bisher unbekannt, ob diese Ereignishäufung durch eine gleichzeitig angewandte Strahlentherapie beeinflusst wurde. Die Ergebnisse der gegenwärtigen Datenanalyse legen außerdem nahe, dass das Risiko des Auftretens von Tracheoösophageal-Fisteln bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom allenfalls sehr gering ist. Aufgrund des begrenzten Umfangs der vorliegenden Datenbasis ist jedoch nicht auszuschließen, dass Tracheoösophageal-Fisteln eine seltene Nebenwirkung von Avastin auch in anderen Indikationen sein könnten.

Zum spontanen Auftreten von Tracheoösophageal-Fisteln bei Patienten mit SCLC im Stadium „limited disease“ liegen nur wenige Literaturberichte vor. Es wird jedoch angenommen, dass das Risiko $< 1\%$ beträgt. Die Inzidenz von Tracheoösophageal-Fisteln in der oben genannten Studie übersteigt derzeit diesen Wert. Aufgrund der geringen Patienten-zahl, die mit der Diagnose SCLC im Stadium „limited disease“ behandelt wurde, und aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns ist es nicht möglich, die in dieser Studie beobachtete Toxizität von anderen Risikofaktoren für das Auftreten von Tracheoösophageal-Fisteln, wie z.B. die aus alleiniger Chemo- und Strahlentherapie resultierende intra-thorakale Organempfindlichkeit, zu unterscheiden. Die Rekrutierung in die oben genannte Studie wurde am 12. März 2007 gestoppt.

Gastrointestinale Fisteln und andere Fisteln

Bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom wurde in klinischen Studien mit Avastin und im Spontanmeldesystem häufig ($\geq 1\%$ - $< 10\%$) über gastrointestinale Fisteln berichtet. Diese wurden ebenfalls, jedoch weniger häufig, bei Patienten mit anderen Krebs-erkrankungen beobachtet (z.B. bei Brustkrebs, Lungenkrebs und anderen). Gelegentliche Fälle ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) anderer Fisteln (z.B. Bronchopleuralfisteln, Urogenitalfisteln und biliäre Fisteln) wurden bei verschiedenen Indikationen beobachtet. Obwohl andere Risikofaktoren (z.B. die Krebsdiagnose, das Fortschreiten der Krebserkrankung und die Krebsbehandlung) bekanntermaßen das Risiko einer Entstehung von Fisteln erhöhen, kann eine Beteiligung von Avastin bei dieser Risikoerhöhung nicht ausgeschlossen werden.

Die Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung im Zeitraum von einer Woche bis zu über einem Jahr nach Beginn der Avastin Behandlung berichtet. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann somit gefolgert werden, dass Berichte über gastrointestinale Fisteln nicht auf gastrointestinale Indikationen beschränkt sind. Andere Arten von Fisteln wurden in verschiedenen Indikationen berichtet.

Wir empfehlen deshalb ebenfalls, Avastin bei Patienten mit Grad-4-Fisteln jeder Art dauerhaft abzusetzen. Zur fortgesetzten Anwendung von Avastin bei Patienten mit anderen Fisteln liegen nur begrenzte Informationen vor. Im Falle von inneren Fisteln, die nicht im Gastrointestinaltrakt auftreten, sollte ein Absetzen von Avastin in Betracht gezogen werden.

Roche beabsichtigt, die Fachinformation von Avastin hinsichtlich weiterführender Informationen zur Inzidenz aller Fälle von Fisteln bei Patienten unter Avastin zu überarbeiten.

Avastin ist gegenwärtig zur First-line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms in Kombination mit 5-Fluorouracil/Folinsäure oder intravenösem 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan sowie zur First-line-Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms in Kombination mit Paclitaxel zugelassen.

Zu Ihrer Information finden Sie beigelegt die aktuelle Fachinformation von Avastin.

Aufruf zur Berichterstattung

Angehörige der Heilberufe werden gebeten, jedes schwerwiegende Ereignis, welches im Verdacht des Zusammenhangs mit der Avastin Anwendung steht, 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 EMA, Tel.: 0044/20 74 18 84 00, e-Mail: mail@emea.europa.eu, gegeben werden.

Zu weiteren Informationen oder Fragen zu Tracheoösophageal-Fisteln und anderen Fisteln, die im Zusammenhang mit der Avastin Behandlung auftreten, wenden Sie sich bitte an: Roche Pharma AG, Tel.: 07624/14-2075.

Mit freundlichen Grüßen

Roche Pharma AG
ppa.



Dr. B. Klapperich

ppa.



Dr. M. Granser