

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA'
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Maggio 2007

AVASTIN® (Bevacizumab) e fistola tracheoesofagea

Egregio Dottore,

Roche desidera comunicareLe importanti e nuove informazioni sulla sicurezza relative ad AVASTIN® (bevacizumab). Tali informazioni riguardano l'insorgenza di **fistola tracheoesofagea (TE)**, verificatasi in uno studio che prevedeva la somministrazione concomitante di chemioterapia e radioterapia + AVASTIN in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) in fase di malattia limitata. Avastin non è indicato nel SCLC, né in associazione con radioterapia e chemioterapia concomitanti.

Si raccomanda di sospendere definitivamente l'uso di AVASTIN nei pazienti con fistola TE o con qualunque fistola di 4°grado. Le informazioni disponibili sull'uso continuativo di AVASTIN in pazienti con altri tipi di fistola sono scarse. In presenza di fistole interne non a carico del tratto GI va presa in considerazione la sospensione di AVASTIN.

La comunicazione di queste informazioni agli oncologi, ai radioterapisti e alle società scientifiche interessate, è stata concordata con l'AIFA.

Ulteriori informazioni sulla sicurezza d'uso

Le informazioni inerenti l'insorgenza di fistola TE provengono da uno studio multicentrico di fase II, sponsorizzato dallo sperimentatore, con un solo braccio, in pazienti con SCLC in fase di malattia limitata, trattati con quattro cicli di irinotecan, carboplatino, radioterapia e AVASTIN in concomitanza, seguiti da AVASTIN come terapia di mantenimento per un massimo di 6 mesi. In questo studio si sono verificati due eventi avversi gravi confermati di fistola TE, di cui uno fatale, riportati tra i primi 29 pazienti arruolati. È stato riportato anche un terzo evento fatale (emorragia del tratto aerodigestivo superiore e decesso per cause sconosciute), nel quale la presenza di una fistola TE è stata sospettata ma non confermata. Tutti e tre gli eventi si sono verificati durante la fase di mantenimento dello studio con AVASTIN (cioè durante il trattamento continuativo

con bevacizumab in monoterapia), in presenza di esofagite persistente (≥ 4 settimane).

Da una revisione di tutti i dati disponibili dagli studi clinici su Avastin e dalle segnalazioni spontanee è emerso che gli eventi relativi a fistole TE osservati finora con Avastin sono stati riportati in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule, carcinoma polmonare non a piccole cellule e carcinoma esofageo. Non è stato chiarito se nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule questo gruppo di eventi sia stato influenzato dall'impiego concomitante della radioterapia. Sulla base dei risultati dell'analisi attuale, anche nei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto esisterebbe il rischio, seppur minimo, di fistole TE; d'altra parte, date le dimensioni del database è impossibile sia confermare che escludere la possibilità della fistola TE come una rara reazione avversa da farmaco in altre indicazioni.

Nella letteratura pubblicata le informazioni sulla frequenza di base della fistola TE nei pazienti con SCLC in fase di malattia limitata sono scarse. Attualmente si stima essere $< 1\%$. L'incidenza della fistola TE osservata finora in questo studio è superiore a questo valore. A causa del numero limitato di pazienti trattati nell'ambito del SCLC in fase di malattia limitata e della natura non randomizzata di questo studio, non è possibile distinguere la tossicità qui osservata da altri fattori di rischio per lo sviluppo della fistola TE, come la sensibilità degli organi intratoracici alla sola chemioterapia o radioterapia. L'arruolamento in questo studio è stato chiuso il 12 marzo 2007.

Fistole gastrointestinali e altre fistole

Negli studi clinici su Avastin e nell'esperienza post-marketing è stata riportata un'incidenza comune ($\geq 1\% - < 10\%$) delle fistole gastrointestinali nei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto, ma lo stesso evento è stato riportato meno di frequente anche nei pazienti con altri tipi di neoplasie (es. carcinoma mammario, carcinoma del polmone e altri). Nel complesso delle varie indicazioni si sono avute segnalazioni di altri tipi di fistole (bronicopleuriche, urogenitali e biliari) classificate come non comuni ($\geq 0,1\% - < 1\%$). Altri fattori di rischio, come la diagnosi di tumore, la progressione neoplastica, i trattamenti antitumorali, sono notoriamente associati a un maggiore rischio di sviluppare delle fistole, ma non si può escludere che Avastin abbia un ruolo nell'incrementare tale rischio.

Gli eventi sono stati riportati in momenti diversi durante il trattamento, da una settimana a oltre 1 anno dall'inizio dell'assunzione di AVASTIN; la maggior parte degli eventi però si è verificata nei primi 6 mesi di terapia.

Sulla base di questa più aggiornata revisione dei dati, si può concludere che le segnalazioni inerenti fistole gastrointestinali non sono limitati alle indicazioni gastrointestinali e che altri tipi di fistole sono state riportate in tutte le indicazioni.

Per questo si raccomanda di sospendere definitivamente l'uso di AVASTIN nei pazienti con qualunque fistola di 4° grado. Le informazioni disponibili sull'uso continuativo di AVASTIN in pazienti con altre fistole sono scarse. In presenza di fistole interne non a carico del tratto GI va presa in considerazione la sospensione di AVASTIN.

Roche intende modificare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di AVASTIN inserendo informazioni più dettagliate sull'incidenza di tutti i casi di fistole nei pazienti trattati con AVASTIN.

Attualmente l'uso di AVASTIN è autorizzato nel trattamento di prima linea del carcinoma metastatico del colon-retto in associazione con 5-fluorouracile/acido folinico o 5-fluorouracile/acido folinico/irinotecan somministrati per via endovenosa, e nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico in associazione con paclitaxel.

Per ulteriori informazioni su AVASTIN, si veda il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto attualmente approvato, consultabile accedendo al seguente indirizzo internet:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-it.pdf>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.