

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

Luglio 2008

Comunicazione diretta al personale medico relativa ad importanti informazioni sulla sicurezza dell'uso combinato non autorizzato di Avastin e sunitinib malato.

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Riassunto

- Roche desidera comunicareLe nuove importanti informazioni sulla sicurezza relative all'uso combinato di Avastin (bevacizumab) e sunitinib malato. Si ricorda che l'uso di Avastin associato a sunitinib malato non è autorizzato in nessuna indicazione. Fino a oggi i dati clinici disponibili non sono sufficienti a trarre conclusioni certe relativamente alla sicurezza dell'associazione di Avastin e sunitinib malato.
- Queste informazioni fanno riferimento a eventi avversi verificatisi in uno studio di fase I, che prevedeva l'associazione di Avastin con dosi crescenti di sunitinib malato in pazienti con carcinoma renale metastatico (CRm). In 5 dei 12 pazienti che assumevano sunitinib malato al livello posologico maggiore (50 mg una volta al giorno) sono stati riscontrati valori di laboratorio compatibili con una anemia emolitica microangiopatica (MAHA, microangiopathic haemolytic anaemia).
- La comunicazione di queste informazioni agli oncologi è stata concordata con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA).

Informazioni dettagliate sui dati relativi alla sicurezza

La sicurezza e la dose massima tollerata (DMT) di sunitinib malato in associazione a bevacizumab sono state valutate in pazienti con CRm in uno studio di fase I, analizzando 3 coorti con una dose fissa di Avastin (10 mg/kg/die e.v. ogni 2 settimane) e con dosi crescenti di sunitinib (25 mg, 37,5 mg, e 50 mg al giorno per via orale, alternando 4 settimane di trattamento e 2 di riposo).

Fino a oggi sono stati trattati complessivamente 25 pazienti in questo studio, 12 dei quali assegnati al dosaggio di sunitinib più elevato. In 5 dei 12 pazienti di questa coorte sono stati riscontrati valori di laboratorio compatibili con anemia emolitica microangiopatica (MAHA). In nessun paziente assegnato alle coorti con dosaggi inferiori di sunitinib è stata diagnosticata MAHA. La MAHA è una sottotipo di anemia emolitica provocata da lesioni trombotiche nei microvasi e da altre cause meccaniche ed è associata a trombocitopenia e frammentazione dei globuli rossi. Viene diagnosticata in presenza di schistociti all'esame microscopico dello striscio di sangue e di altre alterazioni dei valori di laboratorio come l'aumento dell'LDH e riduzioni dell'aptoglobina serica.

Due dei 5 casi sono stati considerati gravi per la presenza di altri eventi avversi come trombocitopenia, anemia, reticolocitosi, riduzioni dell'aptoglobina sierica, modesti incrementi dei livelli della creatinemia e ipertensione grave, Sindrome Leucoencefalopatica Posteriore Reversibile (SLRP) e proteinuria. In entrambi i casi gli eventi avversi si sono dimostrati reversibili nelle tre settimane successive alla sospensione di entrambi i farmaci, senza ulteriori interventi.

Le informazioni di cui sopra hanno portato alla chiusura di uno studio di fase II sponsorizzato da Genentech sulla somministrazione di sunitinib alla dose di 50 mg con o senza Avastin con uno schema posologico simile, nel CRm in 1^a linea. Un'analisi preliminare di questo studio ha evidenziato due ulteriori casi di MAHA simili a quelli sopra descritti.

In un altro studio di fase I, sponsorizzato dall'NCI, relativo all'uso di sunitinib a dosi crescenti associato ad Avastin in diversi tipi di tumore, non sono stati ad oggi riportati casi di MAHA.

Allo stesso modo, nessun episodio di MAHA è stato finora riportato in altri due studi sponsorizzati da Genentech con questa associazione in aggiunta alla chemioterapia nel NSCLC e nel carcinoma mammario. Tuttavia, questi due studi di Genentech, che prevedevano regimi posologici differenti da quelli degli studi di cui sopra (dose piena di Avastin e dose crescente di sunitinib fino a 37,5 mg) sono stati interrotti per la scarsa tollerabilità, principalmente dovuta a mielosoppressione, affaticamento e complicanze gastrointestinali (ad es. diarrea, anoressia, disidratazione, stomatite).

L'uso di Avastin associato a sunitinib malato non è autorizzato in nessuna condizione patologica.

È autorizzata l'associazione di AVASTIN con:

- *chemioterapia a base di fluoropirimidine nel trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon o del retto,*
- *paclitaxel nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico,*
- *chemioterapia a base di platino nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule non resecabile, avanzato, metastatico o recidivante con istologia non a prevalenza squamocellulare*
- *interferone alfa-2a nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma renale metastatico e/o avanzato.*

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.