

**Datum:** 16.07.2008  
**Kontakt:** Dr. Petra Günter  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55-36243, Durchwahl Fax 36207  
**E-Mail:** petra.guenter@ages.at  
**Unser Zeichen:**

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

### **Information für die Angehörigen der Heilberufe zur nicht zugelassenen Kombinationsbehandlung von AVASTIN<sup>®</sup> mit Sunitinibmaleat**

**AVASTIN<sup>®</sup> 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung,**  
Zulassungsnummer.: EU/1/04/300/001

**Zulassungsinhaber:** Roche

**Wirksamer Bestandteil:** Bevacizumab

Avastin<sup>®</sup> 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.

Wir möchten Sie über wichtige neue, sicherheitsrelevante Erkenntnisse bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Avastin<sup>®</sup> mit Sunitinibmaleat informieren. Bitte beachten Sie, dass Avastin<sup>®</sup> 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 in diesem Schreiben angesprochenen Informationen betreffen unerwünschte Ereignisse, die in einer Prüfungs-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.

**Avastin® ist in Kombination mit Sunitinibmaleat in keiner Indikation zugelassen.**

### **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 der Patienten aus den 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 schwerwiegend 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 posteriorem 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 zum Abbruch einer von der Firma Genentech gesponserten 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. 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 abgebrochen.

Bitte melden Sie dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES PharmMed alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Avastin®.

Der Zulassungsinhaber wird alle internistische Onkologen sowie onkologisch tätige Urologen und Anstaltsapotheker in einem gesonderten Schreiben informieren.