

Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant  
AVASTIN® (bevacizumab)

Le 24 octobre 2006

**Objet : Association d'AVASTIN® (bevacizumab) à l'encéphalopathie hypertensive et au syndrome de leucoencéphalopathie réversible postérieure (LEPR)**

Aux professionnels de la santé

Hoffmann-La Roche Limitée, à la suite de discussions avec Santé Canada, aimerait vous faire part de nouveaux renseignements portant sur l'innocuité d'AVASTIN.

AVASTIN est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Il est autorisé dans le traitement de première intention du carcinome métastatique du côlon ou du rectum, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

**Les points suivants sont fondés sur l'examen des rapports post-commercialisation et des essais cliniques :**

- **De rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été signalés chez les patients recevant l'AVASTIN. Si un tel cas se présente, il faut arrêter l'AVASTIN de façon permanente.**
- **On a signalé, quoique rarement, le cas de patients recevant l'AVASTIN qui ont présenté des signes et symptômes évocateurs d'un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, une affection neurologique rare qui peut être associée, notamment, aux signes et symptômes suivants: crises épileptiques, céphalées, altération de l'état mental, troubles visuels ou cécité corticale, avec ou sans hypertension associée.**
- **Ce syndrome peut être réversible s'il est reconnu et traité rapidement. Chez les patients qui présentent un tel syndrome, on recommande un traitement des symptômes spécifiques, y compris la maîtrise de l'hypertension, ainsi que l'arrêt de l'AVASTIN.**

La majorité des cas rapportés impliquait des patients qui avaient été traités pour des conditions autres que le carcinome métastatique du côlon ou du rectum.

*Encéphalopathie hypertensive*

L'encéphalopathie hypertensive est une complication de l'hypertension artérielle maligne. Les signes et symptômes peuvent comprendre une hypertension grave accompagnée de céphalées, de nausées, de vomissements, de perturbations visuelles, de convulsions ou de confusion. L'encéphalopathie hypertensive peut être réversible si elle est traitée en réduisant progressivement la tension artérielle à des valeurs presque normales en plusieurs heures.

D'après les études cliniques (avec une incidence de <0,1 %) et l'expérience post-commercialisation à l'échelle mondiale, au sein d'une population d'environ 67 000 patients recevant l'AVASTIN, un total de trois (3) cas d'encéphalopathie hypertensive ont été confirmés. Dans tous les cas, les patients avaient des antécédents médicaux d'hypertension et une tension artérielle notablement élevée (tension systolique  $\geq 200$  mm Hg). L'issue a été mortelle dans un (1) cas. Aucun cas n'a été signalé au Canada.

### *Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR)*

Le LEPR peut se présenter, accompagné ou non d'hypertension; les symptômes peuvent comprendre des céphalées, des convulsions, de la confusion, de la cécité corticale et d'autres perturbations visuelles et neurologiques. Il pourrait se développer chez des patients atteints d'insuffisance rénale, d'hypertension ou qui sont immunosupprimés. Le LEPR peut également être associé à l'utilisation d'autres médicaments, comme des agents immunosuppresseurs ou des médicaments utilisés dans le traitement du cancer.<sup>1,2</sup>

D'après les études cliniques (avec une incidence de <0,1 %) et l'expérience post-commercialisation au sein d'une population d'environ 67 000 patients recevant l'AVASTIN, un total de quatre (4) cas confirmés et de dix (10) cas soupçonnés de LEPR ont été signalés. Deux (2) de ces cas ont récemment été publiés.<sup>3</sup> Un (1) des cas soupçonnés était d'origine canadienne. Selon l'information signalée, l'apparition des symptômes survenait de 16 heures à 1 an suivant le début du traitement.

Le LEPR peut être réversible s'il est reconnu et soigné rapidement. L'identification et le traitement du LEPR dépendent d'une détection précoce des signes et symptômes neurologiques du LEPR. Ces symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux de l'hypertension non maîtrisée; il faut donc effectuer un examen neurologique chez un patient présentant les signes et symptômes décrits ci-dessus. L'imagerie cérébrale, surtout l'IRM, confirme le diagnostic de LEPR. Chez les patients qui développent un LEPR, le traitement des symptômes spécifiques, y compris la maîtrise de l'hypertension, est recommandé, de même que l'arrêt de l'AVASTIN. Les signes et symptômes du LEPR disparaissent habituellement en quelques jours, bien que des séquelles neurologiques peuvent persister. L'innocuité de la reprise d'AVASTIN chez des patients ayant déjà présenté un LEPR est inconnue.

La version canadienne de la monographie d'AVASTIN a été révisée afin d'inclure les nouveaux renseignements sur l'innocuité susmentionnés. Il est possible de consulter la monographie sur le site Web : <http://www.rochecanada.com/pdf/avastinHPE.pdf>

La prise en charge des réactions indésirables associées à des produits de santé commercialisés dépend du professionnel de la santé et des consommateurs qui les signalent. On pense que le taux des réactions indésirables signalées de façon spontanée après la mise en marché du produit sous-estime généralement les risques associés aux traitements médicamenteux. Toute réaction indésirable grave et/ou imprévue chez les patients prenant l'AVASTIN devrait être signalée à Hoffmann-La Roche (Canada) Limitée ou à Santé Canada, aux adresses suivantes:

Hoffmann-La Roche Limitée  
Service de pharmacovigilance  
2455, boulevard Meadowpine  
Mississauga (Ontario) L5N 6L7  
Par téléphone, au numéro sans frais : 1 888 762-4388  
Par télécopieur, au numéro : 905 542-5864  
Par courriel à : [mississauga.drug\\_safety@roche.com](mailto:mississauga.drug_safety@roche.com)

**Toute réaction indésirable soupçonnée peut également être signalée à :**  
Programme canadien des surveillances des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)  
Direction des produits de santé commercialisés  
SANTÉ CANADA  
Localisateur postal : 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Téléphone : 613 957-0337  
Télec. : 613 957-0335

Pour signaler une réaction indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent appeler sans frais au

Téléphone : 866 234-2345

Télécopieur : 866 678-6789

[cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

Le formulaire de déclaration des réactions indésirables et les lignes directrices sont affichés sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium canadien des produits et spécialités pharmaceutiques*.

[http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei\\_form\\_f.html](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html)

[http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei\\_guide\\_ldir\\_f.html](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide_ldir_f.html)

**Pour toute autre question relative à la présente, veuillez communiquer avec Santé Canada:**

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)

Courriel : [mhpd\\_dpsc@hc-sc.gc.ca](mailto:mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca)

Téléphone : 613 954-6522

Télécopieur : 613 952-7738

Si vous avez des questions ou désirez de plus amples renseignements concernant l'utilisation d'AVASTIN, communiquez avec le Service d'information sur les médicaments de Hoffmann-La Roche Limitée, au 1 888 762-4388, de 8 h 30 à 16 h 30 (HNE), du lundi au vendredi.

Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments distingués.

***Originale signée par***

Lorenzo Biondi

Vice-président, Affaires médicales et réglementaires

Hoffmann-La Roche Limitée

***Références***

1. Stott VL, Hurell MA, Anderson TJ. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome: A Misnomer Reviewed. *Internal Med J*, 2005;(25):83-90.
2. Hinchey *et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*, Feb 22, vol. 334:494-500.
3. Glusker P, Recht L., Lane B, Ozcan C, Wong SJ, Hari P, Barron, H. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab [Lettres à la rédaction]. *N Engl J Med* 2006;354:980-2.