

Перевод:

**Письмо-обращение к специалистам в связи с информацией о высокой частоте развития впервые диагностированной недостаточности функции яичников у женщин в менопаузе, получающих лечение препаратом «Авастин®» (бевацизумаб).**

Уважаемые специалисты здравоохранения,

Компания Ф. Хоффманн- Ля Рош Лтд (Roche) хотела бы проинформировать вас о получении новых важных сведений, касающихся применения Авастина® (бевацизумаба).

## **Резюме**

В исследовании III фазы NSABP C-08, посвященном адъювантной терапии пациентов с раком толстой кишки, впервые диагностированная недостаточность функции яичников чаще наблюдалась у женщин в менопаузе, получавших терапию Авестином® в комбинации с mFOLFOX6, по сравнению с теми, кто получал только mFOLFOX6.

Поскольку для нормального циклического функционирования яичников необходим ангиогенез, и у подопытных животных наблюдалось ингибирование фолликулогенеза, причинно-следственная связь применения бевацизумаба и развития недостаточности функции яичников представляется возможной.

Если пациентка- женщина детородного возраста, то до начала курса лечения Авестином® необходимо обсудить с ней возможные стратегии сохранения фертильности.

## **Дополнительная информация**

Как указано в действующей версии CDS, результаты исследования безопасности многократных доз у животных показали, что применение бевацизумаба или специфических блокаторов VEGF приводит к дозозависимому обратимому ингибированию функции яичников, которое может оказать нежелательное влияние на женскую фертильность.

В исследовании III фазы NSABP C-08 схема mFOLFOX+/- Авастин® применялась как адъювантная терапия 2787 пациентов с раком толстой кишки (среди них 1344 женщины). Частота возникновения недостаточности функции яичников (диагноз ставился при аменорее от трех месяцев и больше, уровне фолликулостимулирующего гормона  $\geq 30$  мМЕ/л и отрицательном тесте на беременность с определением  $\beta$ - ХГЧ в сыворотке крови) оценивалась у 295 женщин в менопаузе.

Частота возникновения впервые диагностированной недостаточности функции яичников (заболевание не выявлено при рандомизации, а появилось уже в период лечения по протоколу) составила 2,6% в группе mFOLFOX6 и 39% в группе mFOLFOX6+ Авастин®. При применении препарата по данному показанию возраст, по-видимому, не является фактором риска развития недостаточности функции яичников. После отмены бевацизумаба функция яичников восстановилась у 86,2% женщин из группы mFOLFOX6+ Авастин®.

Химиотерапия является известным фактором риска развития недостаточности функции яичников у пациенток с онкологическими заболеваниями. В литературных источниках упоминается достаточно большой диапазон значений частоты возникновения данного нежелательного явления- от 17 до 77%.

В настоящее время в CDS вносятся следующие изменения с учетом результатов исследования NSABP C-08:

## **Особые указания**

### *Недостаточность функции яичников/фертильность*

Авастин® может оказывать влияние на фертильность женщин (см. разделы «Беременность» и «Побочное действие»). В связи с этим до начала курса лечения препаратом необходимо обсуждать стратегии сохранения фертильности с пациентками детородного возраста.

## **Беременность**

### *Фертильность (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»)*

Результаты исследований безопасности многократных доз у животных показали, что бевацизумаб может оказывать нежелательное влияние на фертильность женщин (см. раздел «Безопасность на доклиническом этапе»). Данные дополнительного исследования применения препарата у женщин в менопаузе (в рамках исследования III фазы, где Авастин® использовался в качестве компонента адъювантной терапии пациентов с раком толстой кишки) показали, что впервые диагностированная недостаточность функции яичников чаще встречается в группе бевацизумаба по сравнению с контрольной группой. После отмены курса лечения бевацизумабом функция яичников восстановилась у большинства пациенток. Отдаленное влияние бевацизумаба на фертильность неизвестно.

## **Побочное действие**

### *Недостаточность функции яичников/фертильность (см. разделы 4.6 и 4.8)*

В исследовании III фазы NSABP C-08 Авастин® применялся в качестве компонента адъювантной терапии пациентов с раком толстой кишки. Частота возникновения недостаточности функции яичников (диагноз ставился при аменорее от трех месяцев и больше, уровне фолликулостимулирующего гормона  $\geq 30$  мМЕ/л и отрицательном тесте на беременность с определением  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови) оценивалась у 295 женщин в менопаузе. Случаи приобретенной недостаточности функции яичников были зарегистрированы у 2,6% пациенток из группы mFOLFOX6 и 39% из группы mFOLFOX6+ бевацизумаб. После отмены бевацизумаба функция яичников восстановилась у 86,2% женщин. Отдаленное влияние препарата на фертильность неизвестно.

## **Контактная информация для сообщений о нежелательных явлениях**

Компания Roche обращается к специалистам здравоохранения с просьбой сообщать о всех серьезных нежелательных явлениях, возможно связанных с применением Авастина®, по телефону 8(495)229-29-99 (офис Представительства компании), а также по электронной почте [moscow.ds@roche.com](mailto:moscow.ds@roche.com). Кроме того, эта информация может быть передана в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по телефонам 8(499)578-01-31 и 8(499)578-02-73, а также в виде заполненной карты-извещения ([http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor\\_bezопасnosti\\_ls/2956](http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezопасnosti_ls/2956)) или по почте (109074, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1).

Просим обращаться в Представительство компании и в том случае, если у вас возникнут вопросы по развитию недостаточности яичников на фоне применения Авастина® или потребуются дополнительные сведения.

С уважением,  
F. Hoffmann-La Roche AG



<Enter address here>

DD/MM/YYYY

**Higher incidence of new cases of ovarian failure observed in premenopausal women treated with Avastin®**

Dear Healthcare Provider

[Hoffmann-La Roche Limited] (Roche) would like to inform you of an important update to the information regarding the use of AVASTIN (bevacizumab).

**Summary**

In NSABP C-08, a phase III trial in adjuvant treatment of patients with colon cancer, a higher incidence of new cases of ovarian failure has been observed in premenopausal women treated with Avastin + mFOLFOX6 as compared to mFOLFOX6 alone.

As angiogenesis is required for normal cyclical ovarian function and as inhibition of folliculogenesis has been observed in animal models, a causal role of bevacizumab in the occurrence of ovarian failure must be considered possible.

Fertility preservation strategies should be discussed with women of child-bearing potential prior to starting treatment with Avastin.

**F. Hoffmann-La Roche AG**

Pharmaceuticals Division  
Hochstrasse 16  
CH-4070 Basel

PDRA2A  
Bldg/Room 663/U1312

Tel. +41-61-687 99 77  
Fax +41-61-688 15 60

## Further information

As already described in the current Product Information, repeat dose safety studies in animals have shown that bevacizumab, or specific VEGF blockade, results in a dose-dependent reversible inhibition of ovarian function, which may have an adverse effect on female fertility.

In NSABP C-08, a phase III trial of mFOLFOX+/-Avastin as adjuvant treatment of 2787 patients with colon cancer, of which 1344 were women, the incidence of ovarian failure (defined as amenorrhoea lasting 3 or more months, FSH levels  $\geq 30$  mIU/mL and a negative serum  $\beta$ -HCG pregnancy test) was evaluated in 295 premenopausal women.

The incidence of new cases of ovarian failure (defined as not having ovarian failure at randomization, but having ovarian failure during protocol treatment) was 2.6% in the mFOLFOX6 group and 39.0% in the mFOLFOX6 + Avastin group. In this setting, age did not seem to be a risk factor for developing ovarian failure. After bevacizumab treatment was discontinued, ovarian function recovered in 86.2% of evaluable women in the mFOLFOX6 + Avastin group.

Chemotherapy is a known risk factor for ovarian failure in patients with cancer. In the literature, a wide range of 17 to 77% incidence has been reported.

The Product Information for Avastin is being updated to reflect the findings from the study NSABP C-08, as follows:

## Warnings and Precautions

### *Ovarian failure/fertility*

Avastin may impair female fertility (see section 'Pregnancy' and 'Undesirable Effects'). Therefore fertility preservation strategies should be discussed with women of child-bearing potential prior to starting treatment with Avastin.

## Pregnancy

### *Fertility (see section 'Warnings and Precautions' and 'Undesirable Effects')*

Repeat dose safety studies in animals have shown that bevacizumab may have an adverse effect on female fertility (see section 'Preclinical Safety'). In a phase III trial in the adjuvant treatment of patients with colon cancer, a substudy with premenopausal women has shown a higher incidence of new cases of ovarian failure in the bevacizumab group compared to the control group. After discontinuation of bevacizumab treatment, ovarian function recovered in the majority of patients. Long term effects of the treatment with bevacizumab on fertility are unknown.

## Undesirable Effects

*Ovarian failure/fertility (see sections 4.6 and 4.8)*

In NSABP C-08, a phase III trial of Avastin in adjuvant treatment of patients with colon cancer, the incidence of new cases of ovarian failure, defined as amenorrhoea lasting 3 or more months, FSH level  $\geq 30$  mIU/mL and a negative serum  $\beta$ -HCG pregnancy test, has been evaluated in 295 premenopausal women. New cases of ovarian failure were reported in 2.6% patients in the mFOLFOX-6 group compared to 39% in the mFOLFOX-6 + bevacizumab group. After discontinuation of bevacizumab treatment, ovarian function recovered in 86.2% of these evaluable women. Long term effects of the treatment with bevacizumab on fertility are unknown.

## Call for reporting

Healthcare professionals should report any serious adverse events suspected to be associated with the use of Avastin to Roche at <local tel. no>. Alternatively, this information may be reported to <local health authority/EMA> by phone (number), by facsimile (number), online (weblink) or mailed, using the <form>, to the <local health authority/EMA + address>.

For further information or any questions on ovarian failure associated with the use of Avastin, please contact <local contact>

Sincerely,

F. Hoffmann-La Roche AG