

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **BAVENCIO**^{MD}

Avélumab pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse

Fiole à usage unique de 20 mg/mL

Norme reconnue

Antinéoplasique

BAVENCIO bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur BAVENCIO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

BAVENCIO est indiqué pour le traitement :

- *des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique.*
- *des patients atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine.*

Importateur et distributeur :

EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga (Ontario) L5K 2N6
EMD Serono est une filiale de Merck KGaA,
Darmstadt, Allemagne
www.emdserono.ca

Date d'approbation :
18 décembre 2017

Date de révision :
6 novembre 2019

Développé conjointement avec :

Pfizer Canada SRI
17 300, autoroute transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

N° de contrôle de la présentation : 225974

^{MD}BAVENCIO est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

**Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les
Avis de conformité avec conditions (AC-C)
pour une ou toutes ses utilisations indiquées**

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de mise en marché décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1 866 234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications, Carcinome à cellules de Merkel métastatique (1)	11/2019
Indications, Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (1)	05/2018
Posologie et administration, Posologie recommandée et modification posologique (3.2)	05/2019
Mises en garde et précautions, Autres réactions indésirables au médicament à médiation immunitaire (6)	05/2019

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5

1	INDICATIONS	5
1.1	Enfants.....	5
1.2	Personnes âgées.....	5
2	CONTRE-INDICATIONS	6
3	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
3.1	Considérations posologiques.....	6
3.2	Posologie recommandée et modification posologique.....	6
3.3	Administration.....	8
3.4	Reconstitution.....	8
3.5	Dose oubliée.....	9
4	SURDOSAGE	9
5	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	9
6	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
6.1	Populations particulières.....	13
6.1.1	Femmes enceintes.....	13
6.1.2	Allaitement.....	14
6.1.3	Enfants.....	14
6.1.4	Personnes âgées.....	14
7	EFFETS INDÉSIRABLES	15
7.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
7.2	Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	16
7.3	Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques.....	25
7.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives.....	26
8	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
8.1	Aperçu.....	27
9	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
9.1	Mode d'action.....	28
9.2	Pharmacodynamique.....	28
9.3	Pharmacocinétique.....	28

10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	30
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
11	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
12	ESSAIS CLINIQUES	32
	12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	32
	12.2 Résultat de l'étude	35
13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	39

BAVENCIO bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur BAVENCIO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

BAVENCIO est indiqué pour le traitement :

- des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique.*
- des patients atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine.*

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AC-C

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

BAVENCIO (avélumab pour injection) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique.

L'autorisation de commercialisation avec conditions s'est fondée sur la réponse tumorale et la durabilité de la réponse. L'amélioration de la survie ou des symptômes liés à la maladie n'a pas encore été établie (voir la section 12 ESSAIS CLINIQUES).

AC-C

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

BAVENCIO est indiqué pour le traitement des patients atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine.

L'autorisation de commercialisation avec conditions s'est fondée sur la réponse tumorale et la durabilité de la réponse. L'amélioration de la survie ou des symptômes liés à la maladie n'a pas encore été établie (voir la section 12 ESSAIS CLINIQUES).

1.1 Enfants

Enfants (âgés de moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BAVENCIO dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les différences globales en matière d'innocuité et d'efficacité entre l'utilisation du produit dans la population gériatrique (patients âgés de 65 ans et plus) et son utilisation chez des patients plus jeunes (âgés de moins de 65 ans) n'ont pas été évaluées.

AC-C

2 CONTRE-INDICATIONS

BAVENCIO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

AC-C

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

BAVENCIO doit être administré par perfusion intraveineuse (IV) sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié. Ne pas administrer en injection intraveineuse directe ou en bolus.

Pour améliorer la traçabilité des produits médicinaux, le nom de marque, BAVENCIO, et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés (ou mentionnés) dans le dossier du patient.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Posologie

La dose recommandée de BAVENCIO est de 10 mg/kg de poids corporel et doit être administrée par voie intraveineuse sur une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines.

Prémédication et surveillance

Les patients doivent recevoir une prémédication par antihistaminique et acétaminophène avant les 4 premières perfusions de BAVENCIO. Pour les doses ultérieures de BAVENCIO, la prémédication doit être administrée selon le jugement clinique et l'existence/le niveau de gravité de précédentes réactions à la perfusion.

Durée du traitement

Il est recommandé que les patients soient traités par BAVENCIO jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées. Les patients dont l'état clinique est stable et qui présentent les premiers signes d'une progression de la maladie peuvent rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Modifications du traitement

L'augmentation ou la diminution de la dose ne sont pas recommandées. Il peut être nécessaire de retarder ou d'interrompre l'administration selon les caractéristiques individuelles d'innocuité et de tolérabilité du traitement.

Le tableau 1 résume les directives pour la modification du traitement. Des directives détaillées pour la prise en charge des réactions indésirables au médicament à médiation immunitaire sont fournies dans la section 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Tableau 1 – Modification recommandée de la dose de BAVENCIO pour la prise en charge des réactions indésirables liées au traitement

Réaction indésirable liée au traitement	Gravité*	Modification du traitement
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre**
	Grade 3 ou grade 4 ou récurrence d'une pneumopathie inflammatoire de grade 2	Cesser définitivement.
Hépatite	Taux d'aspartate aminotransférase (AST) ou d'alanine aminotransférase (ALT) supérieurs à 3 fois et inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 fois la LSN et inférieur ou égal à 3 fois la LSN (grade 2)	Suspendre**
	Taux d'AST ou d'ALT supérieurs à 5 fois la LSN ou taux de bilirubine totale supérieur à 3 fois la LSN (grade 3 ou 4)	Cesser définitivement.
Colite/diarrhée	Grade 2 ou grade 3	Suspendre**
	Grade 4 ou récurrence d'une colite de grade 3	Cesser définitivement.
Endocrinopathies (y compris, mais sans s'y limiter, l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénalienne, le diabète de type 1, l'hyperglycémie)	Grade 3 ou grade 4	Suspendre**
Néphrite et dysfonction rénale	Taux de créatinine sérique supérieur à 1,5 fois la LSN et jusqu'à 6 fois la LSN (grades 2 ou 3)	Suspendre**
	Taux de créatinine sérique supérieur à 6 fois la LSN (grade 4)	Cesser définitivement.
Autres réactions indésirables à médiation immunitaire (RImi) (y compris, mais sans s'y limiter, la myocardite, pancréatite, la myosite, le psoriasis, l'arthrite, la dermatite exfoliatrice, l'érythème polymorphe, la pemphigoïde, l'hypopituitarisme, l'uvéïte, le syndrome de Guillain-Barré)	Dans l'une ou l'autre des circonstances suivantes : Signes cliniques ou symptômes correspondant à un grade 2 ou à un grade 3 de réaction indésirable à médiation immunitaire non décrite ci-dessus	Suspendre**
	Dans l'une ou l'autre des circonstances suivantes : <ul style="list-style-type: none"> Réactions menaçant le pronostic vital ou de grade 4, à l'exception des endocrinopathies maîtrisées par un traitement hormonal substitutif 	Cesser définitivement.

Réaction indésirable liée au traitement	Gravité*	Modification du traitement
	<ul style="list-style-type: none"> Besoin d'une dose de prednisone \geq 10 mg/jour ou l'équivalent pendant plus de 12 semaines RI mi de grades 2 ou 3 durant \geq 12 semaines Récurrence d'une RI mi à un niveau de gravité \geq grade 3 	
Réactions à la perfusion	Grade 1 ou grade 2	Interrompre la perfusion ou ralentir le débit
	Grade 3 ou grade 4	Cesser définitivement.

*Remarque : Les grades de toxicité sont ceux établis dans la version 4.0 des Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute (NCI-CTCAE v4.03).

**Jusqu'à ce que le niveau de gravité des réactions indésirables baisse au grade 0-1 et (ou) jusqu'à la diminution progressive de la dose du corticostéroïde.

3.3 Administration

BAVENCIO doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 % avant la perfusion.

BAVENCIO est administré sur une durée de 60 minutes en perfusion intraveineuse en utilisant un filtre en ligne prémonté ou monté sur la tubulure, stérile, non pyrogène, à faible liaison protéique, de 0,2 micron.

BAVENCIO ne doit pas être administré en injection intraveineuse directe ou en bolus.

3.4 Reconstitution

Utiliser une technique d'asepsie pour la préparation de la solution à perfuser.

- Inspecter visuellement la fiole pour vérifier qu'aucune particule et qu'aucun changement de couleur n'est visible. BAVENCIO est une solution limpide, incolore à légèrement jaune. Jeter la fiole si la solution est trouble, a changé de couleur ou contient des particules.
- Prendre une poche à perfusion de taille appropriée (préférentiellement 250 mL) contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 %. Prélever le volume de BAVENCIO nécessaire dans la ou les fioles et le transférer dans la poche à perfusion. Jeter toute fiole partiellement utilisée ou vide.
- Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche à perfusion pour éviter de la faire mousser ou de la soumettre à une force de cisaillement excessive.
- Inspecter la solution pour s'assurer qu'elle est limpide, incolore et sans particules visibles. Utiliser la solution diluée immédiatement après l'avoir préparée.
- Ne pas administrer d'autres médicaments concomitants par la même ligne intraveineuse.
- Administrer la perfusion comme décrit ci-dessus.
- Après l'administration de BAVENCIO, purger la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 %.
- BAVENCIO ne contient pas d'agent de conservation. Si BAVENCIO n'est pas perfusé immédiatement, la solution diluée peut être conservée jusqu'à 8 heures à la température ambiante ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et

8 °C. Si la solution diluée a été réfrigérée, il faut la laisser revenir à la température ambiante avant de l'administrer. La durée pendant laquelle la solution pour perfusion est conservée dans la poche à perfusion ainsi que la durée de la perfusion elle-même doivent être prises en compte dans les durées de conservation indiquées (voir la section 10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT).

BAVENCIO est compatible avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 % et ne doit pas être mélangé avec d'autres produits.

BAVENCIO est compatible avec des poches à perfusion en polyéthylène, en polypropylène et en copolymère d'acétate de vinyle-éthylène, avec des flacons en verre, avec des tubulures à perfusion en polychlorure de vinyle et avec des filtres en ligne munis de membranes en polyéthersulfone avec une porosité de 0,2 micromètre.

3.5 Dose oubliée

Si une dose prévue de BAVENCIO a été oubliée, il faut l'administrer aussitôt qu'il est possible de le faire ou poursuivre le traitement avec la prochaine dose prévue.

4 SURDOSAGE

Les expériences de surdosage de BAVENCIO ont été limitées dans les études cliniques. Le traitement vise la prise en charge des symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicamenteux
Intraveineuse	Solution pour perfusion / 20 mg/mL	D-mannitol, acide acétique glacial, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, eau pour injection

BAVENCIO est une solution stérile, limpide et incolore à légèrement jaune.

BAVENCIO est fourni en fiole à usage unique. Une fiole de 10 mL contient 200 mg d'avélumab.

AC-C 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement du cancer.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BAVENCIO a une influence négligeable sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. On a rapporté de la fatigue à la suite de l'administration de BAVENCIO (voir la section 7.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques). Il faut recommander aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce qu'ils soient certains qu'ils se sentent bien.

Réactions indésirables au médicament à médiation immunitaire (voir la section 7.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques)

Les réactions indésirables au médicament à médiation immunitaire décrites plus en détail ci-dessous reflètent l'exposition à BAVENCIO d'un nombre total de 1 738 patients dans l'étude EMR100070-001 (étude 001) (n = 1 650) et l'étude EMR100070-003 partie A (étude 003 partie A) (n = 88), menées chez des patients atteints de CCM métastatique précédemment traités, avec une durée médiane du traitement de 12 semaines dans l'étude 001 et de 17 semaines dans l'étude 003 partie A à la date limite de collecte des données. De plus, les réactions indésirables au médicament à médiation immunitaire décrites ci-dessous reflètent l'exposition à BAVENCIO d'un nombre total de 116 patients dans l'étude EMR100070-003 partie B (étude 003 partie B) (n = 116), menée chez des patients atteints de CCM métastatique jamais traités, avec une durée médiane du traitement de 24 semaines à la date limite de collecte des données.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire, parfois mortelle, a été signalée chez des patients recevant BAVENCIO (voir la section 7.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques).

Il faut surveiller chez les patients la survenue de signes et de symptômes de pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire et exclure les causes de pneumopathie autres qu'immunitaires. Une pneumopathie inflammatoire soupçonnée doit être confirmée par radiographie.

Des corticostéroïdes doivent être administrés pour les réactions de grade ≥ 2 (dose initiale de 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une diminution progressive de la dose sur une durée d'au moins 1 mois à partir du moment où l'amélioration est observée).

Le traitement par BAVENCIO doit être suspendu en cas de pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire de grade 2 jusqu'à ce que le niveau de gravité de la réaction baisse au grade 1 ou moins, et le traitement doit être définitivement arrêté en cas de pneumopathie inflammatoire de grade ≥ 3 ou de pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire de grade 2 récurrente (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite à médiation immunitaire, parfois mortelle, a été signalée chez des patients recevant BAVENCIO (voir la section 7.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques).

Il faut surveiller chez les patients la survenue de changements dans la fonction hépatique et de symptômes d'hépatite à médiation immunitaire. Les causes d'hépatite autres qu'immunitaires doivent être exclues. Dans les cas d'hépatites à médiation immunitaire de grade ≥ 2 , des corticostéroïdes doivent être administrés (dose initiale de 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou

l'équivalent, suivie d'une diminution progressive de la dose sur une durée d'au moins 1 mois à partir du moment où l'amélioration est observée).

Le traitement par BAVENCIO doit être suspendu en cas d'hépatite à médiation immunitaire de grade 2 jusqu'à ce que le niveau de gravité de la réaction baisse au grade 1 ou moins, et le traitement doit être définitivement arrêté en cas d'hépatite à médiation immunitaire de grade ≥ 3 (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Colite à médiation immunitaire

Une colite à médiation immunitaire a été signalée chez des patients recevant BAVENCIO (voir la section 7.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques).

Il faut surveiller chez les patients la survenue de signes et de symptômes de colite et exclure les causes de colite autres qu'immunitaires. Des corticostéroïdes doivent être administrés pour les réactions de grade ≥ 2 (dose initiale de 1-2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une diminution progressive de la dose sur une durée d'au moins 1 mois à partir du moment où l'amélioration est observée).

Le traitement par BAVENCIO doit être suspendu en cas de colite à médiation immunitaire de grade 2 ou de grade 3 jusqu'à ce que le niveau de gravité de la réaction baisse au grade 1 ou moins, et le traitement doit être définitivement arrêté en cas de colite à médiation immunitaire de grade 4 ou de colite à médiation immunitaire de grade 3 récurrente (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire et un diabète de type 1 ont été observés chez des patients traités par BAVENCIO (voir la section 7.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques).

Il faut surveiller chez les patients la survenue de signes cliniques et de symptômes d'endocrinopathie.

Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie/hyperthyroïdie)

Des troubles thyroïdiens peuvent se manifester en tout temps durant le traitement. Il faut surveiller chez les patients la survenue de changements dans la fonction thyroïdienne (au début du traitement, périodiquement pendant le traitement, et à la fréquence indiquée en fonction de l'évaluation clinique) et la survenue de signes cliniques et de symptômes de trouble thyroïdien. Au besoin, l'hypothyroïdie doit être prise en charge par un traitement substitutif et l'hyperthyroïdie, par l'administration d'un antithyroïdien.

Le traitement par BAVENCIO doit être suspendu en cas de troubles thyroïdiens de grade ≥ 3 jusqu'à ce que le niveau de gravité de la réaction baisse au grade 1 ou moins (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Insuffisance surrénalienne

Il faut surveiller chez les patients la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance surrénalienne pendant et après le traitement. Des corticostéroïdes doivent être administrés (à raison de 1-2 mg/kg/jour de prednisone par voie IV ou l'équivalent par voie orale) en cas d'insuffisance surrénalienne de grade ≥ 3 , avec diminution progressive de la dose jusqu'à une

dose inférieure ou égale à 10 mg/jour.

Le traitement par BAVENCIO doit être suspendu en cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique de grade ≥ 3 jusqu'à ce que le niveau de gravité de la réaction baisse au grade 1 ou moins (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Diabète de type 1

BAVENCIO peut entraîner un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique (voir la section 7.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques).

Il faut surveiller chez les patients la survenue d'une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes de diabète. Instaurer une insuline pour traiter le diabète de type 1. Le traitement par BAVENCIO doit être suspendu et des anti-hyperglycémifiants ou de l'insuline chez les patients présentant une hyperglycémie de grade ≥ 3 doivent être administrés. Reprendre le traitement par BAVENCIO une fois le contrôle métabolique obtenu par l'insulinothérapie ou les anti-hyperglycémifiants (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Néphrite et dysfonction rénale à médiation immunitaire

BAVENCIO peut entraîner une néphrite à médiation immunitaire.

Il faut surveiller les patients pour détecter un taux de créatinine sérique élevé avant le traitement et périodiquement pendant le traitement. Des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une diminution progressive de la dose de corticostéroïde) doivent être administrés en cas de néphrite de grade ≥ 2 .

Le traitement par BAVENCIO doit être suspendu en cas de néphrite de grade 2 ou de grade 3 jusqu'à ce que le niveau de gravité de la réaction baisse au grade 1 ou moins, et le traitement doit être définitivement arrêté en cas de néphrite de grade 4 (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Autres réactions indésirables au médicament à médiation immunitaire

BAVENCIO peut entraîner des réactions indésirables à médiation immunitaire sévères et mortelles (voir la section 7 Effets indésirables). Comme cela est observé avec les autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, les réactions à médiation immunitaire peuvent toucher n'importe quel système organique. La plupart des réactions à médiation immunitaire se manifestent initialement pendant le traitement; cependant, des réactions indésirables à médiation immunitaire peuvent se produire après l'arrêt du traitement.

D'autres réactions indésirables à médiation immunitaire ont été rapportées chez moins de 1 % des patients : myocardite, y compris avec une issue fatale, myosite, psoriasis, arthrite, dermatite exfoliatrice, érythème polymorphe, pemphigoïde, hypopituitarisme, uvéite et syndrome de Guillain-Barré.

Des cas de pancréatite à médiation immunitaire ont été observés chez des patients recevant BAVENCIO. Au cours d'un essai clinique portant sur BAVENCIO utilisé en association avec l'axitinib, des cas de pancréatite à médiation immunitaire parfois mortels ont été observés (voir la section 7.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques).

Les réactions indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatives suivantes ont été

rapportées en association avec d'autres produits de cette classe : affections cutanées à médiation immunitaire (dermatite bulleuse, syndrome de Stevens Johnson [SSJ]/nécrolyse épidermique toxique [NET]), pancréatite, rhabdomyolyse, myasthénie grave, lymphadénite histiocytaire nécrosante (maladie de Kikuchi-Fujimoto), démyélinisation, vascularite, anémie hémolytique, hypophysite, iritis et encéphalite.

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion, pouvant être sévères, sont survenues chez des patients traités par BAVENCIO.

Il faut surveiller chez les patients la survenue de signes et de symptômes de réaction à la perfusion, notamment les suivants : pyrexie, frissons, bouffées vasomotrices, hypotension, dyspnée, respiration sifflante, douleur dorsale, douleur abdominale et urticaire.

En cas de réaction à la perfusion de grade 1, le débit de la perfusion en cours doit être ralenti de 50 %. Pour les patients présentant une réaction liée à la perfusion de grade 2, il faut cesser temporairement la perfusion jusqu'à ce que le niveau de gravité de la réaction baisse au grade 1 ou que la réaction disparaisse, puis reprendre à un débit de perfusion plus lent de 50 %. En cas de réaction liée à la perfusion de grade ≥ 3 , il faut cesser la perfusion et arrêter définitivement le traitement par BAVENCIO (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Les patients doivent recevoir une prémédication à base d'antihistaminiques et d'acétaminophène avant les 4 premières perfusions de BAVENCIO. Pour les doses ultérieures de BAVENCIO, la prémédication doit être administrée selon le jugement clinique et l'existence / le niveau de gravité de précédentes réactions à la perfusion (voir la section 3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Fertilité

Il n'y a pas eu d'étude menée pour évaluer l'effet de BAVENCIO sur la fertilité. L'effet de BAVENCIO sur la fertilité chez l'homme et chez la femme est inconnu.

Dans des études de toxicologie à doses répétées d'une durée de 1 mois et de 3 mois menées chez le singe, il n'y a pas eu d'effet notable sur les organes reproducteurs du mâle ou de la femelle.

Toxicité embry-fœtale

D'après son mode d'action, BAVENCIO peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les études chez l'animal ont démontré que l'inhibition de la voie de signalisation de la protéine de mort programmée 1 / de son ligand (PD-1/PD-L1) peut être associée à un risque de rejet à médiation immunitaire du fœtus en développement, entraînant la mort du fœtus. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par BAVENCIO, informer la patiente du risque potentiel pour le fœtus. Recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par BAVENCIO et pendant le mois qui suit l'administration de la dernière dose de BAVENCIO.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a que peu ou pas de données sur l'utilisation de BAVENCIO chez la femme enceinte.

D'après son mode d'action, BAVENCIO peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte et il peut augmenter le risque de développer des troubles à médiation immunitaire ou altérer la réponse immunitaire normale.

On n'a pas mené d'études de reproduction chez l'animal avec l'avélumab pour évaluer son effet sur la reproduction et le développement fœtal.

Dans les modèles animaux, la voie de signalisation PD-1/PD-L1 joue un rôle important pour mener la grossesse à terme en induisant chez la mère une tolérance immunitaire au tissu fœtal.

On sait que les immunoglobulines IgG1 humaines traversent la barrière placentaire. L'avélumab a donc le potentiel d'être transmis par la mère au fœtus en développement.

Dans des modèles murins, on a observé que le blocage de la signalisation par le PD-L1 a perturbé la tolérance au fœtus et a causé une augmentation des pertes fœtales. Une fréquence accrue d'avortement et de mortinatalité fait donc partie des risques potentiels d'administrer BAVENCIO pendant la grossesse.

BAVENCIO n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace, à moins que le bénéfice clinique l'emporte sur le risque potentiel. Recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par BAVENCIO et pendant le mois qui suit l'administration de la dernière dose de BAVENCIO.

6.1.2 Allaitement

On ignore si l'avélumab est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme on sait que les anticorps sécrétés peuvent être présents dans le lait maternel, on ne peut exclure un risque pour les nouveau-nés/nourrissons. Il faut choisir entre arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement par BAVENCIO, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par BAVENCIO pour la mère.

Il faut informer les femmes qui allaitent qu'elles ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose de BAVENCIO en raison du potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.

6.1.3 Enfants

Enfants (âgés de moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BAVENCIO dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées.

6.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

Les différences globales en matière d'innocuité et d'efficacité entre l'utilisation du produit dans la population gériatrique (patients âgés de 65 ans et plus) et son utilisation chez des patients plus jeunes (âgés de moins de 65 ans) n'ont pas été évaluées.

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Sur les 242 patients atteints de CU localement avancé ou métastatique traités par BAVENCIO,

68 % avaient 65 ans ou plus et 28 % avaient 75 ans ou plus. Parmi les patients âgés de 65 ans ou plus qui ont été suivis pendant au moins 12 mois, 17 % (28/165) d'entre eux ont répondu à BAVENCIO et 67 % (111/165) ont présenté une réaction indésirable de grade 3 à 4. Aucune différence globale en matière d'innocuité et d'efficacité n'a été signalée entre l'utilisation du produit chez les patients âgés et son utilisation chez des patients plus jeunes.

AC-C 7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de BAVENCIO à une dose de 10 mg/kg administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines a été évaluée chez un total de 1 738 patients, dans l'étude 001, une étude de phase I, à un seul groupe de traitement et menée dans plusieurs centres auprès de patients atteints d'autres tumeurs solides (n = 1 650), y compris chez des patients atteints d'un CU localement avancé ou métastatique (n = 242), et dans l'étude 003 partie A, une étude à un seul groupe de traitement menée dans plusieurs centres chez des patients atteints de CCM métastatique précédemment traités (n = 88). De plus, l'innocuité de BAVENCIO à une dose de 10 mg/kg administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines a été évaluée chez des patients atteints de CCM métastatique jamais traités dans le cadre de l'étude 003 partie B (n = 116).

Les caractéristiques de la population à l'étude composée de 1 738 patients (étude 001 et étude 003 partie A) étaient les suivantes : âge médian de 64 ans (intervalle : 19 à 91 ans); 52 % d'hommes; 78 % de blancs, 9 % d'asiatiques, 5 % de noirs ou d'afro-américains et 8 % d'une autre origine ethnique; score de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (38 %), de 1 (62 %), ou > 1 (0,4 %); et les tumeurs malignes sous-jacentes étaient les suivantes : cancer du poumon non à petites cellules (20 %), cancer gastrique et gastro-œsophagien (15 %), cancer urothélial (14 %), cancer ovarien (13 %), cancer du sein métastatique (10 %), cancer de la tête et du cou (9 %), CCM métastatique (5 %), mésothéliome, carcinome à cellules rénales, mélanome, carcinome corticosurrénalien (3 % dans chaque cas), cancer colorectal, cancer de la prostate résistant à la castration et tumeur maligne inconnue (1 % dans chaque cas). Dans cette population, 25 % des patients ont été exposés à BAVENCIO pendant ≥ 6 mois et 8 % ont été exposés à BAVENCIO pendant ≥ 12 mois.

Les caractéristiques de la population à l'étude composée de 116 patients de l'étude 003 partie B étaient les suivantes : âge médian de 74 ans (intervalle : 41 à 93 ans); 69,8 % d'hommes; 64,7 % de blancs, 2,6 % d'asiatiques, 1,7 % de noirs ou d'afro-américains; score de performance ECOG de 0 (62,1 %) ou de 1 (37,9 %).

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

Dans l'étude 003 partie A, la durée médiane de l'exposition à BAVENCIO a été de 17 semaines (intervalle : de 2 à 102 semaines) avec administration d'un nombre médian de 7 doses (intervalle : de 1 à 95 doses). Dans cette étude en cours, 39,8 % des patients ont reçu BAVENCIO pendant plus de 6 mois et 26,1 %, pendant plus d'un an.

Dans l'étude 003 partie B, la durée médiane de l'exposition à BAVENCIO a été de 24 semaines (intervalle : de 2 à 122 semaines) avec administration d'un nombre médian de 11,5 doses (intervalle : de 1 à 61 doses). Dans cette étude en cours, 48,3 % des patients ont reçu BAVENCIO pendant plus de 6 mois et 25,0 %, pendant plus d'un an.

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Dans l'étude 001, la durée médiane de l'exposition à BAVENCIO des patients atteints de CU

localement avancé ou métastatique a été de 12 semaines (intervalle : de 2 à 134 semaines) avec administration d'un nombre médian de 6 doses (intervalle : de 1 à 67 doses); 26,9 % des patients ont reçu BAVENCIO pendant plus de 6 mois.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

L'innocuité de BAVENCIO a été évaluée dans le cadre de l'étude 003, une étude à un seul groupe de traitement et deux parties menée dans plusieurs centres. La partie A comptait 88 patients atteints de CCM métastatique dont la maladie avait progressé après au moins un cycle de chimiothérapie. La partie B comptait 116 patients atteints de CCM métastatique confirmé par examen histologique et n'ayant jamais reçu de traitement systémique en contexte métastatique.

Partie A - CCM métastatique précédemment traité :

Dans la partie A, les effets indésirables les plus courants ($\geq 20\%$) ont été les suivants : fatigue, douleur musculo-squelettique, diarrhée, nausées, réaction liée à la perfusion, éruption cutanée, œdème périphérique et perte d'appétit (voir le tableau 3). Les effets indésirables apparus sous traitement avec un niveau de gravité de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 3\%$) ont été les suivants : anémie, lymphopénie, douleur abdominale, progression de la maladie, hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux sanguin de la créatine phosphokinase, hausse du taux de gamma-glutamyltransférase, hausse du taux de lipase et hypertension. Les effets indésirables graves apparus sous traitement chez plus d'un patient ont été les suivants : anémie, douleur abdominale, progression de la maladie, détérioration générale de l'état de santé, cellulite, infection pulmonaire, carcinome épidermoïde cutané et lésion rénale aiguë.

Le traitement par BAVENCIO a été définitivement arrêté chez 10 (11,4 %) patients en raison d'effets indésirables apparus sous traitement consistant en une anémie, une thrombocytopénie, un épanchement péricardique, une colite auto-immune, un iléus, un trouble auto-immun, une augmentation du taux d'alanine aminotransférase, une augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase, une augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, une diminution de la numération des neutrophiles et une augmentation des taux de transaminases.

Le traitement par BAVENCIO a été temporairement interrompu chez 36 (40,9 %) patients en raison d'effets indésirables apparus sous traitement, en excluant les cas d'interruption temporaire de l'administration en raison de réactions liées à la perfusion pour lesquels la perfusion avait été reprise le même jour. L'anémie, l'hémorragie gastrique, l'infection pulmonaire, la réaction liée à la perfusion et la douleur dorsale ont été les raisons d'une interruption temporaire du traitement par BAVENCIO signalées chez plus d'un patient.

Partie B - CCM métastatique jamais traité :

Dans la partie B, les effets indésirables les plus courants ($\geq 20\%$) ont été les suivants : fatigue, réaction liée à la perfusion, constipation, nausées, toux et éruption cutanée (voir le tableau 3). Les effets indésirables apparus sous traitement avec un niveau de gravité de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 3\%$) ont été les suivants : progression de la maladie, détérioration générale de l'état

de santé, hausse du taux de lipase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, sepsie, hypertension, perte d'appétit et hyponatrémie. Les effets indésirables graves apparus sous traitement chez plus d'un patient ont été les suivants : réaction liée à la perfusion, douleur abdominale, dysphagie, vomissements, asthénie, progression de la maladie, détérioration générale de l'état de santé, sepsie, déshydratation, diabète, hyponatrémie, progression d'un néoplasme malin, métastases dans le système nerveux central, embolie pulmonaire et lymphœdème.

Le traitement par BAVENCIO a été définitivement arrêté chez 28 (24,1 %) patients en raison d'effets indésirables apparus sous traitement. La progression de la maladie, la détérioration générale de l'état de santé, la réaction liée à la perfusion et la hausse du taux d'aspartate aminotransférase ont été les raisons d'une interruption définitive du traitement par BAVENCIO signalées chez plus d'un patient. Le traitement par BAVENCIO a été définitivement arrêté chez un patient en raison d'un syndrome de lyse tumorale, un effet indésirable apparu sous traitement.

Le traitement par BAVENCIO a été temporairement interrompu chez 53 (45,7 %) patients en raison d'effets indésirables apparus sous traitement, en excluant les cas d'interruption temporaire de l'administration en raison de réactions liées à la perfusion pour lesquels la perfusion avait été reprise le même jour. La diarrhée, la pyrexie, la rhinopharyngite, la réaction liée à la perfusion, les résultats de laboratoire anormaux (hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'amylase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase), l'hyponatrémie, la douleur dorsale et l'hydronéphrose ont été les raisons d'une interruption temporaire du traitement par BAVENCIO signalées chez plus d'un patient.

Le tableau 3 résume les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients recevant BAVENCIO dans l'étude 003 partie A (précédemment traités) et partie B (jamais traités).

Tableau 3 – Effets indésirables de tous grades de gravité survenus chez ≥ 1 % des patients atteints de CCM métastatique dans l'étude 003 partie A (précédemment traités) et partie B (jamais traités)

Classification par système et organe et terme privilégié de MedDRA	BAVENCIO (n = 88)		BAVENCIO (n = 116)	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	16 (18,2)	10 (11,4)	19 (16,4)	3 (2,6)
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie*	5 (5,7)	1 (1,1)	5 (4,3)	0
Hyperthyroïdie*	1 (1,1)	0	1 (0,9)	0
Insuffisance surrénalienne	0	0	3 (2,6)	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	24 (27,3)	0	23 (19,8)	0
Diarrhée	23 (26,1)	0	18 (15,5)	1 (0,9)
Constipation	16 (18,2)	1 (1,1)	28 (24,1)	0
Vomissements	13 (14,8)	0	12 (10,3)	2 (1,7)
Douleur abdominale ^a	17 (19,3)	4 (4,5)	14 (12,1)	3 (2,6)
Colite auto-immune	1 (1,1)	0	0	0
Troubles généraux et affections au point d'injection				
Fatigue ^b	46 (52,3)	2 (2,3)	49 (42,2)	4 (3,4)
Pyrexie [#]	2 (2,3)	0	7 (6,0)	0
Œdème périphérique ^c	20 (22,7)	0	12 (10,3)	0
Frissons [#]	2 (2,3)	0	10 (8,6)	0
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité au médicament [#]	1 (1,1)	0	0	0
Hypersensibilité [#]	1 (1,1)	0	0	0
Trouble auto-immun	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	1 (1,1)	0	0	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Réaction liée à la perfusion [#]	19 (21,6)	0	33 (28,4)	1 (0,9)
Investigations				
Perte de poids	14 (15,9)	0	19 (16,4)	1 (0,9)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST)*	1 (1,1)	0	3 (2,6)	2 (1,7)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)*	1 (1,1)	1 (1,1)	3 (2,6)	1 (0,9)
Hausse des taux de transaminases*	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0
Anomalies des tests de la fonction thyroïdienne	1 (1,1)	0	0	0
Baisse de la thyroïdostimuline sanguine	0	0	2 (1,7)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Perte d'appétit	21 (23,9)	1 (1,1)	16 (13,8)	5 (4,3)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur dorsale [#]	1 (1,1)	0	3 (2,6)	0

Classification par système et organe et terme privilégié de MedDRA	BAVENCIO (n = 88)		BAVENCIO (n = 116)	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Douleur musculo-squelettique ^d	35 (39,8)	3 (3,4)	23 (19,8)	0
Arthralgie	16 (18,2)	1 (1,1)	8 (6,9)	0
Symptômes neurologiques				
Étourdissements	12 (13,6)	0	4 (3,4)	0
Céphalées (maux de tête)	10 (11,4)	0	4 (3,4)	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Néphrite tubulo-interstitielle	1 (1,1)	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	16 (18,2)	0	26 (22,4)	0
Dyspnée ^e	12 (13,6)	1 (1,1)	18 (15,5)	1 (0,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^f	23 (26,1)	0	28 (24,1)	0
Prurit ^g	13 (14,8)	0	17 (14,7)	1 (0,9)
Éruption cutanée maculo-papuleuse*	1 (1,1)	0	5 (4,3)	0
Érythème*	2 (2,3)	0	1 (0,9)	0
Troubles vasculaires				
Hypertension	11 (12,5)	6 (6,8)	11 (9,5)	7 (6,0)
Hypotension [#]	1 (1,1)	0	1 (0,9)	0

* Réactions indésirables au médicament à médiation immunitaire

Réaction indésirable à la perfusion selon la définition préétablie et l'existence d'un lien temporel, y compris les signes et symptômes de réaction indésirable liée à la perfusion, notamment : hypersensibilité au médicament, hypersensibilité, frissons, pyrexie, douleur dorsale, bouffées vasomotrices et hypotension

^a Douleur abdominale est un terme englobant qui comprend les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes

^b Fatigue est un terme englobant qui comprend la fatigue et l'asthénie

^c Œdème périphérique est un terme englobant qui comprend l'œdème périphérique et l'enflure des membres

^d Douleur musculo-squelettique est un terme englobant qui comprend la douleur dorsale, la myalgie, la douleur cervicale et la douleur dans les membres

^e Dyspnée est un terme englobant qui comprend la dyspnée et la dyspnée d'effort

^f Éruption cutanée est un terme englobant qui comprend les éruptions cutanées maculopapuleuses, l'érythème, les dermatoses bulleuses et les éruptions cutanées prurigineuses

^g Prurit est un terme englobant qui comprend le prurit et le prurit généralisé

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Dans l'étude 001, le groupe de patients atteints de CU (n = 249) comprenait 7 patients qui n'avaient pas précédemment reçu de chimiothérapie à base de platine. Les renseignements suivants sont fondés sur les patients atteints de CU qui avaient précédemment reçu une chimiothérapie à base de platine (n = 242).

Chez 242 patients atteints de CU localement avancé ou métastatique, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 15\%$) ont été les suivants : fatigue, nausée, perte d'appétit, réaction liée à la perfusion, perte de poids, diarrhée, constipation, infection urinaire, anémie, vomissements, pyrexie, douleur abdominale et dyspnée. L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus fréquemment rapporté a été l'anémie (8,3 %). Les autres effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés chez $\geq 3\%$ des patients ont été les suivants : hypertension, fatigue, infection urinaire et asthénie.

Un des 242 patients a présenté un effet indésirable, une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire, ayant entraîné la mort.

Les effets indésirables graves signalés chez ≥ 1 % des patients ont été les suivants : réaction liée à la perfusion, pneumopathie inflammatoire et diarrhée. Des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt permanent du traitement ont été rapportés chez 7,4 % des patients, et des effets indésirables ayant entraîné l'interruption temporaire du traitement ont été rapportés chez 11,2 % des patients.

Le tableau 4 résume les effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients atteints de CU localement avancé ou métastatique recevant BAVENCIO dans l'étude 001.

Tableau 4 – Effets indésirables de tous grades survenus chez ≥ 1 % des patients atteints de CU localement avancé ou métastatique dans l'étude 001

Classification par système et organe et terme privilégié de MedDRA	BAVENCIO (n = 242)	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	46 (19,0)	20 (8,3)
Affections endocriniennes		
Hypothyroïdie*	11 (4,5)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	65 (26,9)	4 (1,7)
Constipation	50 (20,7)	2 (0,8)
Diarrhée	50 (20,7)	3 (1,2)
Douleur abdominale ^a	49 (20,2)	5 (2,1)
Vomissements	41 (16,9)	4 (1,7)
Troubles généraux et affections au point d'injection		
Fatigue ^b	108 (44,6)	19 (7,9)
Œdème périphérique ^c	40 (16,5)	1 (0,4)
Pyrexie	39 (16,1)	2 (0,8)
Frissons**	13 (5,4)	0
Infections et infestations		
Infection urinaire ^d	60 (24,8)	16 (6,6)
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Réaction liée à la perfusion	56 (23,1)	1 (0,4)
Investigations		
Perte de poids	50 (20,7)	1 (0,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perte d'appétit	57 (23,6)	5 (2,1)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculo-squelettique ^e	72 (29,8)	8 (3,3)
Arthralgie	25 (10,3)	3 (1,2)
Affections des reins		
Insuffisance rénale ^f	44 (18,2)	8 (3,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée ^g	48 (19,8)	7 (2,9)
Toux	36 (14,9)	0
Pneumopathie inflammatoire*	5 (2,1)	3 (1,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^h	42 (17,4)	1 (0,4)
Prurit ⁱ	27 (11,2)	1 (0,4)
Troubles vasculaires		

Classification par système et organe et terme privilégié de MedDRA	BAVENCIO (n = 242)	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Hypertension	32 (13,3)	16 (6,6)

* Effet indésirable à médiation immunitaire

** Réaction liée à la perfusion (RLP) selon la définition préétablie et l'existence d'un lien temporel, y compris les signes et symptômes de réaction indésirable liée à la perfusion, notamment : hypersensibilité au médicament, hypersensibilité, frissons, pyrexie, douleur dorsale, bouffées vasomotrices et hypotension

^a Douleur abdominale est un terme englobant qui comprend les douleurs abdominales, la gêne abdominale ainsi que les douleurs abdominales hautes et basses

^b Fatigue est un terme englobant qui comprend la fatigue, l'asthénie et le malaise

^c Œdème périphérique est un terme englobant qui comprend l'œdème périphérique et l'enflure des membres

^d Infection urinaire est un terme englobant qui comprend l'infection urinaire, l'urosepsis, la cystite, l'infection des reins, l'infection fongique des voies urinaires, l'infection bactérienne des voies urinaires et l'infection urinaire à entérocoques

^e Douleur musculo-squelettique est un terme englobant qui comprend la douleur musculo-squelettique, la douleur dorsale, la myalgie, la douleur cervicale et la douleur dans les membres

^f Insuffisance rénale est un terme englobant qui comprend l'insuffisance rénale, l'augmentation du taux de créatinine, la lésion rénale aiguë et la diminution du DFG

^g Dyspnée est un terme englobant qui comprend la dyspnée et la dyspnée d'effort

^h Éruption cutanée est un terme englobant qui comprend les éruptions cutanées, les éruptions cutanées maculopapuleuses, les éruptions cutanées prurigineuses, les éruptions cutanées érythémateuses, l'érythème, l'érythème polymorphe, les éruptions cutanées maculaires et les éruptions cutanées papuleuses

ⁱ Prurit est un terme englobant qui comprend le prurit et le prurit généralisé

Réactions indésirables à médiation immunitaire

Les critères suivants ont été utilisés pour catégoriser une réaction indésirable comme étant à médiation immunitaire : apparition dans les 90 jours suivant l'administration de la dernière dose de BAVENCIO, pas de disparition spontanée dans les 7 jours suivant l'apparition, traitement par des corticostéroïdes ou un autre immunosuppresseur ou traitement hormonal substitutif, biopsie indiquant une réaction à médiation immunitaire et aucune autre étiologie manifeste.

Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire

Une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire est survenue chez des patients traités par BAVENCIO. Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients présentant des tumeurs solides à un stade avancé (étude 001 et étude 003 partie A), 1,3 % (23/1 738) des patients ont développé une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire. Parmi ces cas, la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire a été mortelle chez 1 patient (0,1 %), de grade 4 chez 1 patient (0,1 %), de grade 3 chez 6 patients (0,3 %), de grade 2 chez 12 patients (0,7 %) et de grade 1 chez 3 patients (0,2 %). Le délai médian avant l'apparition de la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire a été de 11 semaines (intervalle : de 3 jours à 11,8 mois). La durée médiane a été de 7 semaines (intervalle : de 4 jours à plus de 4 mois). Le traitement par BAVENCIO a été interrompu chez 3 patients et les 23 patients ont tous été traités par corticostéroïdes. La pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire avait disparu chez 13 patients à la date limite de collecte des données.

Dans l'étude 003 partie A, aucun des 88 patients atteints de CCM métastatique précédemment traités et dans la partie B, aucun des 116 patients atteints de CCM métastatique jamais traités n'a développé de pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire.

Dans l'étude 001, 2,0 % (5/242) des patients atteints de CU localement avancé ou métastatique ont développé une pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire; la pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire était de grade 5 chez 1 patient, de grade 3 chez 2 patients, et de grade 2 chez 2 patients.

Hépatite à médiation immunitaire

Une hépatite à médiation immunitaire est survenue chez des patients traités par BAVENCIO. Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients présentant des tumeurs solides à un stade avancé, 1,0 % (18/1 738) des patients ont développé une hépatite à médiation immunitaire. Parmi ces cas, l'hépatite à médiation immunitaire a été mortelle chez 2 patients (0,1 %), de grade 3 chez 13 patients (0,7 %), de grade 2 chez 2 patients (0,1 %) et de grade 1 chez 1 patient (0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'hépatite à médiation immunitaire a été de 14 semaines (intervalle : de 1 semaine à 16 mois). La durée médiane a été de 2,8 mois (intervalle : de 1 jour à 8 mois). Le traitement par BAVENCIO a été interrompu chez 11 patients et les 18 patients ont tous été traités par corticostéroïdes. L'hépatite à médiation immunitaire avait disparu chez 11 des 18 patients à la date limite de collecte des données.

Dans l'étude 003 partie A, 2 % (2/88) des patients atteints de CCM métastatique précédemment traités ont développé une hépatite à médiation immunitaire ayant un niveau de gravité de grade 3. Dans l'étude 003 partie B, 3 % (4/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont développé une hépatite à médiation immunitaire; l'hépatite à médiation immunitaire était de grade 3 chez 3 patients et de grade 2 chez 1 patient.

Dans l'étude 001, 1,7 % (4/242) des patients atteints de CU localement avancé ou métastatique ont développé une hépatite à médiation immunitaire; l'hépatite à médiation immunitaire était de grade 3 chez 3 patients et de grade 1 chez 1 patient.

Colite à médiation immunitaire

Une colite à médiation immunitaire, y compris une diarrhée à médiation immunitaire, est survenue chez des patients traités par BAVENCIO. Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients présentant des tumeurs solides à un stade avancé, 1,6 % (27/1 738) des patients ont développé une colite ou une diarrhée à médiation immunitaire. Parmi ces cas, la colite à médiation immunitaire a été de grade 3 chez 7 patients (0,4 %), de grade 2 chez 14 patients (0,8 %) et de grade 1 chez 6 patients (0,3 %). Le délai médian avant l'apparition de la colite à médiation immunitaire a été de 9 semaines (intervalle : de 2 jours à 11,5 mois). La durée médiane a été de 4 semaines (intervalle : de 1 jour à plus de 15 mois). Le traitement par BAVENCIO a été interrompu chez 9 patients et les 27 patients ont tous été traités par corticostéroïdes. La colite à médiation immunitaire avait disparu chez 19 patients à la date limite de collecte des données.

Dans l'étude 003 partie A, 3 % (3/88) des patients atteints de CCM métastatique précédemment traités ont développé une colite à médiation immunitaire de grade 2. Dans l'étude 003 partie B, 1 % (1/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont développé une colite à médiation immunitaire de grade 2.

Dans l'étude 001, 0,8 % (2/242) des patients atteints de CU localement avancé ou métastatique ont développé une colite à médiation immunitaire, incluant une diarrhée à médiation immunitaire; la diarrhée à médiation immunitaire était de grade 3 chez 1 patient.

Endocrinopathies à médiation immunitaire

Des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire et un diabète de type 1 ont été observés chez des patients traités par BAVENCIO.

Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie/hyperthyroïdie)

Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients présentant des tumeurs solides à un stade avancé, 5,8 % (100/1 738) des patients ont développé des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire, parmi lesquels 92 patients (5,3 %) ont présenté une hypothyroïdie,

7 patients (0,4 %) ont présenté une hyperthyroïdie et 4 patients (0,2 %), une thyroïdite. Parmi ces cas, les troubles thyroïdiens à médiation immunitaire ont été de grade 3 chez 3 patients (0,2 %), de grade 2 chez 71 patients (4,1 %) et de grade 1 chez 26 patients (1,5 %). Le délai médian avant l'apparition des troubles thyroïdiens a été de 12 semaines (intervalle : de 2 semaines à 15 mois). La durée médiane n'a pas pu être estimée (intervalle : de 1 jour à plus de 28 mois). Le traitement par BAVENCIO a été interrompu chez 1 patient (0,1 %). Les troubles de la thyroïde avaient disparu chez 7 patients à la date limite de collecte des données.

Dans l'étude 003 partie A, 8 % (7/88) des patients atteints de CCM métastatique précédemment traités ont développé des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire de grade 3 (1 patient), de grade 2 (2 patients) et de grade 1 (3 patients), parmi lesquels 5 patients ont présenté une hypothyroïdie, 1 patient a présenté une hyperthyroïdie et 1 patient a présenté une anomalie des tests de la fonction thyroïdienne (grade non déterminé). Dans l'étude 003 partie B, 6 % (7/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont développé des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire de grade 2 (3 patients) et de grade 1 (4 patients), parmi lesquels 4 patients ont présenté une hypothyroïdie, 1 patient a présenté une hypothyroïdie et une hyperthyroïdie, et 2 patients ont présenté une hausse de la thyroïdostimuline sanguine.

Dans l'étude 001, 5,4 % (13/242) des patients atteints de CU localement avancé ou métastatique ont développé des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire, de grade 1 ou 2 dans tous les cas. Onze (4,5 %) de ces patients ont présenté une hypothyroïdie et 2 (0,8 %), une hyperthyroïdie.

Insuffisance surrénalienne

Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients présentant des tumeurs solides à un stade avancé, 0,5 % (9/1 738) des patients ont développé une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire. Parmi ces cas, l'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire a été de grade 3 chez 2 patients (0,1 %), de grade 2 chez 6 patients (0,3 %) et de grade 1 chez 1 patient (0,1 %). Le délai médian avant l'apparition de l'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire a été de 14 semaines (intervalle : de 1 jour à 13,5 mois). La durée médiane n'a pas pu être estimée (intervalle : de 2 jours à plus de 11 mois). Le traitement par BAVENCIO a été interrompu chez 2 patients et les 9 patients ont tous été traités par corticostéroïdes, 4 (44 %) des 9 patients ayant reçu une corticothérapie systémique à dose élevée (≥ 40 mg de prednisone ou l'équivalent) suivie d'une diminution progressive de la dose. L'insuffisance surrénalienne n'avait disparu chez aucun patient à la date limite de collecte des données.

Dans l'étude 003 partie A, aucun des 88 patients atteints de CCM métastatique précédemment traités n'a présenté une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire. Dans l'étude 003 partie B, 3 % (3/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont développé une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire de grade 2 (2 patients) ou de grade 1 (1 patient).

Diabète de type 1

Un diabète de type 1 d'apparition nouvelle, y compris une acidocétose diabétique, a été observé chez les patients recevant BAVENCIO. Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients présentant des tumeurs solides à un stade avancé, un diabète de type 1 (grade 3) sans autre étiologie est survenu chez 0,1 % (2/1 738) des patients et a mené à un arrêt définitif du traitement.

Dans l'étude 003 partie A, aucun des 88 patients atteints de CCM métastatique précédemment traités n'a présenté un diabète de type 1. Dans l'étude 003 partie B, 0,9 % (1/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont développé un diabète de type 1, signalé comme

étant de grade 3. La dose de BAVENCIO n'a pas été modifiée.

Néphrite et dysfonction rénale à médiation immunitaire

Une néphrite à médiation immunitaire est survenue chez 0,1 % (1/1 738) des patients recevant BAVENCIO, entraînant l'arrêt définitif du traitement par BAVENCIO.

Dans l'étude 003 partie A, 1,1 % (1/88) des patients atteints de CCM métastatique précédemment traités ont présenté une néphrite à médiation immunitaire, signalée sous forme de néphrite tubulo-interstitielle de grade 2. Dans l'étude 003 partie B, 0,9 % (1/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont présenté une néphrite à médiation immunitaire, signalée comme étant de grade 3. La dose de BAVENCIO n'a pas été modifiée et le patient s'en est remis.

Autres réactions indésirables au médicament à médiation immunitaire

Myocardite

Une myocardite à médiation immunitaire a été observée dans des études autres que l'étude 003 et l'étude 001, chez 2 patients traités par BAVENCIO, avec une issue mortelle dans l'un des cas.

Dans l'étude 003 partie A, aucun des 88 patients atteints de CCM métastatique précédemment traités n'a présenté de myocardite. Dans l'étude 003 partie B, 0,9 % (1/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont présenté une myocardite, celle-ci ayant entraîné une interruption définitive du traitement par BAVENCIO.

Myosite

Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients présentant des tumeurs solides à un stade avancé, 0,5 % (9/1 738) des patients ont développé une myosite à médiation immunitaire. Parmi ces cas, la myosite à médiation immunitaire a été de grade 4 chez 3 patients (0,2 %), de grade 3 chez 2 patients (0,1 %), de grade 2 chez 3 patients (0,2 %) et de grade 1 chez 1 patient (0,1 %).

Dans l'étude 003 partie A, aucun des 88 patients atteints de CCM métastatique précédemment traités n'a présenté de myosite. Dans l'étude 003 partie B, 0,9 % (1/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont présenté une myosite, celle-ci ayant entraîné une interruption définitive du traitement par BAVENCIO.

Événements neurologiques

Dans l'étude 003 partie A, aucun des 88 patients atteints de CCM métastatique précédemment traités n'a présenté d'événement neurologique. Dans l'étude 003 partie B, 0,9 % (1/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités ont présenté une neuropathie à médiation immunitaire signalée comme étant de grade 3, celle-ci ayant entraîné une interruption définitive du traitement par BAVENCIO.

Pancréatite

Des cas de pancréatite à médiation immunitaire ont été observés chez des patients recevant BAVENCIO en dehors des études 003 et 001. Au cours d'un essai clinique portant sur BAVENCIO utilisé en association avec l'axitinib, de rares cas de pancréatite à médiation immunitaire mortels ont été observés.

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion sont survenues chez des patients dans les études cliniques sur BAVENCIO. Des réactions à la perfusion de grade 3 et de grade 4 ont été signalées chez 0,7 % (12/1 738) des patients recevant BAVENCIO; 0,6 % (11/1 738) des patients ont reçu une

corticothérapie intraveineuse pour traiter une réaction à la perfusion de grade 3 ou 4.

Dans l'étude 003 partie A, aucun des 88 patients atteints de CCM métastatique précédemment traités n'a présenté de réaction de grade 3 liée à la perfusion. Dans l'étude 003 partie B, des réactions à la perfusion de grade 3 ont été signalées chez 0,9 % (1/116) des patients atteints de CCM métastatique jamais traités, entraînant une interruption définitive du traitement.

Immunogénicité

Comme c'est le cas de toutes les protéines thérapeutiques, BAVENCIO a un potentiel immunogène. Sur les 1 738 patients traités par BAVENCIO à raison de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines, 1 558 étaient évaluable pour la formation d'anticorps anti-médicament (AAM) apparus sous traitement et 64 (4,1 %) ont eu un résultat positif. Selon les données disponibles, la présence d'AAM dirigés contre BAVENCIO n'a pas semblé avoir d'effet sur la pharmacocinétique ou le risque de réaction liée à la perfusion.

7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

Tous les effets indésirables observés dans l'étude 003 partie A sont présentés dans le tableau 3. En raison de la taille limitée de la population de l'étude 003 partie A (n = 88), il n'était pas possible d'observer des effets indésirables à une fréquence < 1 %.

Les effets indésirables observés dans l'étude 003 partie B à une fréquence inférieure à 1 %, selon la classification par système et organe, comprennent les suivants :

Troubles auto-immuns : Néphrite auto-immune, neuropathie auto-immune

Affections cardiaques : Myocardite, myosite

Affections endocriniennes : Hyperthyroïdie

Affections gastro-intestinales : Colite

Investigations : Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase, hausse des résultats aux tests de la fonction hépatique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète, hyperglycémie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Érythème, hypotension

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Les effets indésirables observés dans l'étude 001 à une fréquence inférieure à 1 %, selon la classification par système et organe, comprennent les suivants :

Affections endocriniennes : Hyperthyroïdie*, insuffisance surrénalienne*

Affections oculaires : Uvéite*

Affections gastro-intestinales : Diarrhée*, entérocolite*

Troubles hépatobiliaires : Hépatite auto-immune*, hépatite*

Investigations : Hausse du taux d'aspartate aminotransférase*, hausse du taux d'alanine aminotransférase*, hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase*

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Douleur dorsale*, polyarthrite rhumatoïde*

Affections du système nerveux : Syndrome de Guillain-Barré*

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée**

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption cutanée prurigineuse*, érythème*, érythème polymorphe*, prurit généralisé, éruption cutanée érythémateuse*

Affections vasculaires : Bouffées vasomotrices**, hypotension**

* Effet indésirable à médiation immunitaire

** Réaction liée à la perfusion (RLP) selon la définition préétablie

7.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

Le tableau 5 résume certains des résultats de laboratoire anormaux de grade 3 ou 4 observés chez ≥ 1 % des patients traités par BAVENCIO dans l'étude 003 partie A (précédemment traités) et partie B (jamais traités).

Tableau 5 – Certains résultats de laboratoire anormaux avec aggravation sous traitement observés chez ≥ 1 % des patients de l'étude 003 partie A (n = 88) et partie B (n = 116)

Épreuves de laboratoire	Tout grade (n = 88) n (%)	Grades 3-4 (n = 88) n (%)	Tout grade (n = 116) n (%)	Grades 3-4 (n = 116) n (%)
Chimie clinique				
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	29 (34)	2 (2)	32 (28)	3 (3)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	18 (21)	4 (5)	22 (19)	1 (1)
Hausse du taux de lipase	12 (15)	4 (5)	24 (22)	6 (6)
Hausse du taux d'amylase	6 (8)	1 (1)	14 (13)	5 (5)
Hausse du taux de bilirubine	5 (6)	1 (1)	16 (14)	0
Hyperglycémie*	-	7 (8)	-	10 (9)
Hématologie				
Anémie	33 (39)	8 (9)	47 (41)	4 (4)
Lymphopénie	42 (51)	16 (19)	54 (49)	12 (11)
Thrombocytopénie	25 (29)	3 (4)	21 (18)	1 (1)
Neutropénie	6 (7)	1 (1)	12 (11)	0

* Hyperglycémie indiquée de grade ≥ 3 seulement à cause du dosage non à jeun

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Le tableau 6 résume certains des résultats de laboratoire anormaux de grade 3 ou 4 observés chez ≥ 1 % des patients atteints de CU localement avancé ou métastatique traités par BAVENCIO dans l'étude 001.

Tableau 6 – Certains résultats de laboratoire anormaux avec aggravation sous traitement observés chez ≥ 1 % des patients atteints de CU localement avancé ou métastatique de l'étude 001

Épreuves de laboratoire	Tout grade (n = 242) n (%)	Grades 3-4 (n = 242) n (%)
Chimie clinique		
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	51 (21,7)	4 (1,7)
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	91 (39,1)	18 (7,7)
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	69 (29,4)	9 (3,8)
Augmentation du taux de bilirubine sanguine	26 (11,3)	3 (1,3)
Augmentation du taux de CPK	14 (8,7)	1 (0,6)
Augmentation du taux de créatinine	158 (67,2)	6 (2,6)
Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase	60 (31,7)	19 (10,1)
Hypercalcémie	4 (2,0)	1 (0,5)
Hyperglycémie*	-	21 (8,9)
Hyperkaliémie	63 (26,8)	8 (3,4)
Hypocalcémie	3 (1,5)	0 (0,0)
Hypoglycémie	19 (8,1)	1 (0,4)
Hypokaliémie	26 (11,1)	1 (0,4)
Hypomagnésémie	48 (21,2)	2 (0,9)
Hyponatrémie	98 (41,7)	37 (15,7)
Hypophosphatémie	61 (26,5)	12 (5,2)
Augmentation du taux de lipase	34 (18,7)	15 (8,2)
Augmentation du taux d'amylase sérique	20 (11,5)	5 (2,9)
Hématologie		
Anémie	116 (50,9)	22 (9,6)
Diminution de la numération lymphocytaire	114 (51,4)	29 (13,1)
Diminution de la numération des neutrophiles	22 (10,1)	2 (0,9)
Diminution de la numération plaquettaire	46 (20,1)	2 (0,9)

* Hyperglycémie indiquée de grade ≥ 3 seulement à cause du dosage non à jeun

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec BAVENCIO chez l'humain.

Le métabolisme de l'avélumab se fait principalement par les voies cataboliques. On ne s'attend donc pas à ce que BAVENCIO ait des interactions médicament-médicament avec d'autres produits médicinaux.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le PD-L1 peut être exprimé sur les cellules tumorales et (ou) sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur et peut contribuer à l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale dans le microenvironnement de la tumeur. La liaison du PD-L1 aux récepteurs PD-1 et B7.1 se trouvant sur les lymphocytes T et sur les cellules présentatrices de l'antigène supprime l'activité cytotoxique des lymphocytes T, la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines.

L'avélumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre le ligand 1 de mort programmée (PD-L1). L'avélumab se lie au PD-L1 et bloque l'interaction entre le PD-L1 et les récepteurs de mort programmée 1 (PD-1) et B7.1. Cela empêche les effets suppresseurs du PD-L1 sur l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8+, rétablissant ainsi la réponse antitumorale des lymphocytes T. Dans des modèles de tumeur syngénique chez la souris, le blocage de l'activité du PD-L1 a entraîné une réduction de la croissance de la tumeur.

Comme l'avélumab est une IgG1 entièrement humaine, les récepteurs FC γ ont une affinité de liaison pour lui, et il a été montré qu'il induit une lyse directe des cellules tumorales par les lymphocytes NK (natural killer) selon une réaction de toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps *in vitro*.

9.2 Pharmacodynamique

Dans le sang périphérique des patients qui recevaient 10 mg/kg d'avélumab toutes les 2 semaines, on a observé une occupation de la cible PD-L1 de plus de 90 % pendant tout l'intervalle posologique. Des augmentations transitoires de l'IFN γ et du TNF α ont été observées.

9.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 – Résumé de la pharmacocinétique de l'avélumab à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients présentant des tumeurs malignes

	C _{max}	T _{max}	t _{1/2}	ASC _{0-tau}	Cl	V _{éé}
Moyennes, intervalle ou estimation de population	294 µg/mL*	1,5 heure**	6,1 jours [§]	26 214 µg*h/mL***	0,59 L/jour [§]	4,72 L [§]

Cl = clairance systémique totale; V_{éé} = volume de distribution à l'état d'équilibre

*moyenne géométrique la plus grande observée (CV = 32,5 %) de la C_{max} dans l'étude 001

**durée médiane observée après la première dose de 10 mg/kg dans l'étude 001

***moyenne géométrique estimée à l'état d'équilibre (CV = 35,4 %) selon une analyse pharmacocinétique de population

[§] selon une analyse pharmacocinétique de population

Absorption : L'avélumab est administré par voie intraveineuse et est biodisponible à 100 % dans la circulation sanguine.

Distribution : L'avélumab est censé être distribué dans la circulation générale et, dans une moindre mesure, dans l'espace extracellulaire. Le volume de distribution à l'état d'équilibre a été de 4,72 L.

Métabolisme : L'avélumab est supposé être dégradé en petits peptides et acides aminés par les voies cataboliques, comme le sont les anticorps IgG endogènes.

Élimination : Selon une étude pharmacocinétique de population de 1 629 patients, la valeur du paramètre de la clairance systémique (Cl) dans ce modèle de pharmacocinétique de population est de 0,59 L/jour.

Les concentrations à l'état d'équilibre de l'avélumab ont été atteintes après environ 4 à 6 semaines (2 à 3 cycles) d'administration répétée de doses de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, et l'accumulation systémique s'exprimait par un facteur de multiplication d'environ 1,25 des valeurs de C_{max} et d'environ 1,66 des valeurs de C_{min} après 24 semaines de traitement.

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) à la dose recommandée est de 6,1 jours d'après l'analyse pharmacocinétique de population. À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de 10 mg/kg, la clairance moyenne déterminée par analyse non compartimentale a été de 0,36 mL/h/kg. La demi-vie correspondante a été de 95 h (~4 jours).

Linéarité/Non-linéarité : L'exposition à l'avélumab a augmenté de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle des doses de 10 mg/kg à 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

Populations particulières et états pathologiques

Une analyse de covariance avec le modèle de pharmacocinétique de population actuel n'a pas pu détecter d'effet significatif sur le paramètre de la clairance avec les covariables de l'âge, du sexe, de la race, du statut du PD-L1, de la charge tumorale, de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique légère ou modérée.

La covariable du poids corporel a présenté une corrélation positive avec les paramètres de la clairance (Cl) et du volume du compartiment 1 (V1) dans le modèle de pharmacocinétique de population.

Insuffisance hépatique :

Une analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet cliniquement important sur le paramètre de la clairance (Cl) dans le modèle avec les covariables de l'insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine inférieur ou égal à la limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'AST supérieur à la LSN, ou taux de bilirubine entre 1 et 1,5 fois la LSN, n = 217) ou de l'insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine entre 1,5 et 3 fois la LSN, n = 4) et de la fonction hépatique normale (taux de bilirubine et d'AST inférieurs ou égaux à la LSN, n = 1 388).

L'avélumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (taux de bilirubine supérieur à 3 fois la LSN).

Insuffisance rénale :

Aucune différence importante sur le plan clinique de la clairance de l'avélumab n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] de 60 à 89 mL/min, clairance de la créatinine [ClCr] selon la formule de Cockcroft-Gault; n = 623), modérée (DFG de 30 à 59 mL/min, n = 320) ou grave (DFG de 15 à 29 mL/min, n = 4) et les patients ayant une fonction rénale normale (DFG \geq 90 mL/min, n = 671).

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage des fioles

Entreposer à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière.

Le dispositif de fermeture du contenant ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Entreposage de la solution diluée pour perfusion

BAVENCIO ne contient pas d'agent de conservation.

Si BAVENCIO n'est pas perfusé immédiatement, la solution diluée peut être conservée jusqu'à 8 heures à la température ambiante ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Si la solution diluée a été réfrigérée, il faut la laisser revenir à la température ambiante avant de l'administrer. La durée pendant laquelle la solution pour perfusion est conservée dans la poche à perfusion ainsi que la durée de la perfusion elle-même doivent être prises en compte dans les durées de conservation indiquées.

Ne pas congeler ni secouer la solution diluée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

BAVENCIO bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements sur BAVENCIO, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

BAVENCIO est indiqué pour le traitement :

- *des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique.*
- *des patients atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine.*

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Avélumab

Nom chimique : Anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 dirigé contre le PD-L1 humain

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire de l'hétérodimère (incluant le pont disulfure) est la suivante : $C_{6374}+H_{9898}+N_{1694}+O_{2010}+S_{44}$. La masse moléculaire de l'avélumab intact, calculée selon la composition en acides aminés et la liaison disulfure prédite sans les glycanes est de 143 832 Da, la masse avec les glycanes est d'environ 147 000 Da.

Formule de structure : L'avélumab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1. Il est composé de deux chaînes lourdes de 450 résidus d'acide aminé chacune et de deux chaînes légères de 216 résidus d'acide aminé chacune avec les liaisons disulfure inter- et intra-chaînes typiques des IgG1.

Propriétés physicochimiques : L'avélumab est une solution à diluer pour perfusion limpide, incolore à légèrement jaune et ne contenant pratiquement aucune particule visible. Le pH de la solution se situe dans l'intervalle de 5,0 à 5,6 et l'osmolalité est comprise entre 270 et 330 mOsm/kg.

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique 003 sur le CCM métastatique

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
EMR 1000070-003 partie A (étude 003 partie A)	Un seul groupe de traitement, multicentrique	10 mg/kg par voie IV toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées	88	69,7 ans 33 à 88 ans	Hommes : n = 65 (74 %) Femmes : n = 23 (26 %)
EMR 1000070-003 partie B (étude 003 partie B)	Un seul groupe de traitement, multicentrique	10 mg/kg par voie IV toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées	116	74,0 ans 41 à 93 ans	Hommes : n = 81 (70 %) Femmes : n = 35 (30 %)

Étude 003 partie A - CCM métastatique précédemment traité :

L'étude 003 partie A était une étude multicentrique en ouvert à un seul groupe de traitement auprès de 88 patients atteints de CCM métastatique confirmé par examen histologique dont la maladie avait progressé après au moins un cycle de chimiothérapie pour traiter des métastases à distance. Les patients répondant aux critères suivants étaient exclus de l'étude : maladie auto-immune; affections médicales nécessitant une immunosuppression systémique; greffe d'organe ou de cellules souches allogéniques dans le passé; traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4 dans le passé; métastases dans le système nerveux central (SNC); infection par le VIH, hépatite B ou hépatite C; ou score de performance ECOG > 2.

Les patients ont reçu BAVENCIO (avélumab pour injection) à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées. Les patients présentant une progression radiologique de la maladie pouvaient recevoir des doses supplémentaires du traitement à moins que la progression radiologique ne s'accompagne d'une détérioration clinique importante. Des évaluations de la réponse tumorale ont été menées toutes les 6 semaines par un comité indépendant d'évaluation des critères, à l'aide des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides) v1.1.

Sur les 88 patients, 73,9 % étaient des hommes, l'âge médian était de 72,5 ans (de 33 ans à 88 ans), 92,0 % étaient de race blanche, et 55,7 % et 44,3 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et de 1, respectivement. En contexte métastatique, 65 % des patients avaient reçu un traitement anticancéreux précédent et 35 % avaient reçu deux traitements anticancéreux

précédents ou plus. Cinquante-trois pour cent (53 %) des patients avaient des métastases viscérales. Pour tous les patients, l'expression du PD-L1 a été évaluée de façon rétrospective dans des échantillons de tumeur; parmi ces patients, 66 % étaient positifs pour le PD-L1 (≥ 1 % des cellules tumorales), 18 % étaient négatifs pour le PD-L1, et 16 % avaient des résultats non évaluables par un essai immunohistochimique expérimental. Des échantillons de tumeur archivés ont été évalués pour détecter le polyomavirus de Merkel (MCV pour Merkel cell polyomavirus) à l'aide d'un test expérimental; sur les 77 patients ayant des résultats évaluables, 60 % présentaient le MCV. Les patients ont reçu un nombre médian de 7 doses de BAVENCIO (de 1 dose à 95 doses), et la durée médiane du traitement a été de 17 semaines (de 2 semaines à 208 semaines).

Le critère d'efficacité principal était la meilleure réponse globale (MRG) confirmée. Le critère d'efficacité secondaire clé était la durée de la réponse (DR). L'analyse de l'efficacité a été menée à la fin de 36 mois de suivi du dernier patient admis.

Étude 003 Partie B - CCM métastatique jamais traité :

L'étude 003 partie B était une étude multicentrique en ouvert à un seul groupe de traitement auprès de 116 patients atteints de CCM métastatique n'ayant jamais reçu de traitement systémique en contexte métastatique. En plus d'exclure les patients répondant aux critères d'exclusion définis pour l'étude 003 partie A, l'étude 003 partie B excluait aussi les patients ayant été atteints d'une affection maligne (autre qu'un CCM), à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde cutané ou d'un carcinome in situ (cutané, vésical, du col de l'utérus, colorectal ou mammaire, néoplasie intraépithéliale prostatique de bas grade ou cancer de la prostate de grade 1) au cours des 5 dernières années.

Comme les patients de l'étude 003 partie A, ceux de l'étude 003 partie B ont reçu BAVENCIO à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soit observée. Les patients présentant une progression radiologique de la maladie pouvaient recevoir des doses supplémentaires du traitement à moins que la progression radiologique ne s'accompagne d'une détérioration clinique importante. Des évaluations de la réponse tumorale ont été menées toutes les 6 semaines par un comité indépendant d'évaluation des critères, à l'aide des critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides) v1.1.

Sur les 116 patients, 69,8 % étaient des hommes, l'âge médian était de 74,0 ans (de 41 ans à 93 ans), 81,0 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 64,7 % étaient de race blanche, et 62,1 % et 37,9 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et de 1, respectivement. Au sujet de l'état de la maladie à l'admission à l'étude, 67,2 % des patients présentaient une atteinte viscérale, définie comme étant des sièges lésionnels cibles et non cibles, et classés comme autres que cutanés (y compris les tissus mous ou les yeux) ou ganglionnaire selon l'évaluation par le CEICE, et 21,6 % présentaient une atteinte des nœuds lymphoïdes uniquement. Un total de 6 patients avaient précédemment reçu de la chimiothérapie systémique pour un cancer non métastatique dans un contexte de traitement adjuvant ou de cancer localement avancé.

Pour tous les patients, l'expression du PD-L1 a été évaluée de façon rétrospective dans des échantillons de tumeur; parmi ces patients, 18,1 % étaient positifs pour le PD-L1 (statut défini par une expression de PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales), 75,0 % étaient négatifs pour le PD-L1, et 6,9 % avaient des résultats non évaluables par un essai immunohistochimique expérimental. Concernant la détection du polyomavirus de Merkel, sur les 116 patients, 60,3 % ont été signalés comme étant positifs, 31,9 % étaient négatifs et 7,8 % étaient non évaluables selon la méthode immunohistochimique. Les patients ont reçu un nombre médian de 11,5 doses de BAVENCIO (de

1 dose à 61 doses), et la durée médiane du traitement a été de 23,6 semaines (de 2,0 semaines à 121,6 semaines).

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse durable (TRD), défini comme la proportion de patients ayant présenté une réponse objective (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) pendant une période d'au moins 6 mois. Les critères d'efficacité secondaires clés incluaient la meilleure réponse globale (MRG) et la durée de la réponse (DR). L'analyse de l'efficacité a été basée sur une analyse ponctuelle menée à la fin de 7 mois de suivi du dernier patient admis.

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Tableau 9 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'essai clinique 001 sur le traitement du CU localement avancé ou métastatique après un traitement à base de platine

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
EMR100070-001 (Étude 001) – Cohortes des patients atteints de CU	Un seul groupe de traitement, multi-centrique	10 mg/kg par voie IV toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées.	242*	67,6 ans (30 à 89 ans)	Hommes : n = 175 (72 %) Femmes : n = 67 (28 %)

*patients exposés au platine seulement

L'étude 001 était une étude multicentrique en ouvert à un seul groupe de traitement auprès de 242 patients atteints de CU localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant un schéma de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine. Tous les patients ont été suivis pendant au moins 6 semaines, et 161 (67 %) d'entre eux ont été suivis pendant au moins 6 mois. Au moment du deuxième arrêt de la collecte des données, les 242 patients avaient été suivis pendant au minimum 12 mois après que le dernier patient participant à l'étude du CU ait reçu la première dose d'avélumab.

Les patients ayant des métastases actives ou des antécédents de métastases dans le système nerveux central (SNC), ayant une maladie auto-immune active ou des antécédents de maladie auto-immune (autre que diabète de type 1, vitiligo, psoriasis ou maladie thyroïdienne ne nécessitant pas un traitement immunosuppresseur), ayant eu d'autres tumeurs malignes dans les 5 dernières années, ayant reçu une greffe d'organe, ayant une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ou une infection active par le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C étaient exclus. Les évaluations de la réponse tumorale étaient menées toutes les 6 semaines par un comité d'examen indépendant des critères d'efficacité (CEICE) utilisant les critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1. Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse objective confirmée (ROC). La durée de la réponse (DR) était le critère secondaire clé. L'efficacité a été évaluée chez les patients qui avaient été suivis pendant au moins 6 et 12 mois, respectivement, au moment de l'arrêt de la collecte des données.

Sur les 242 patients, 72,3 % étaient des hommes, l'âge médian était de 68,0 ans (de 30 ans à 89 ans), 77,7 % étaient de race blanche, et 35 % et 65 % des patients participant à l'étude avaient un statut de performance ECOG de 0 ou de 1, respectivement. Parmi les patients, 43 % avaient un carcinome urothélial dont le siège n'était pas la vessie, dont 23 % avaient une tumeur de la voie excrétrice supérieure et 84 % présentaient des métastases viscérales (lésions ciblées et/ou non ciblées ailleurs que dans les ganglions lymphatiques). Tous les patients avaient précédemment reçu de la chimiothérapie pour un cancer localement avancé ou métastatique : 46 % des patients avaient précédemment reçu un seul traitement anti-cancéreux pour le traitement d'un CU localement avancé ou métastatique, 30 % avaient précédemment reçu deux traitements, 15 % avaient précédemment reçu trois traitements et 7 % avaient précédemment reçu quatre traitements ou plus. Au départ, 17 % des patients avaient un taux d'hémoglobine < 10 g/dL et 34 % des patients avaient des métastases au foie. Les patients ont été admis peu importe leur statut PD-L1.

12.2 Résultat de l'étude

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

Étude 003 Partie A – CCM métastatique précédemment traité :

Le taux de réponse objective (TRO) chez les patients atteints de CCM métastatique précédemment traités était de 33,0 % (IC à 95 % : 23,3; 43,8) (voir le tableau 10).

Tableau 10 – Résultats sur l'efficacité dans l'étude 003 partie A sur le CCM métastatique

Critères d'efficacité (Évaluations des tumeurs selon les critères RECIST v1.1 par le CIEC)	Résultats n = 88
Meilleure réponse globale (MRG) confirmée	
Réponse complète (RC)* n (%)	10 (11,4 %)
Réponse partielle (RP)* n (%)	19 (21,6 %)
Taux de réponse objective (TRO)	
Taux de réponse, RC+RP* n (%) (IC à 95 %)	29 (33,0 %) (23,3, 43,8)
Durée de la réponse (DR)^a	n = 29
Médiane, mois (IC à 95 %)	40,5 (18,0, non estimée)
Minimum, maximum	2,8, 41,5 +
Délai avant la réponse	n = 29
Médian, semaines (plage)	6,1 (6 à 36)

IC : intervalle de confiance; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; CIEC : Comité indépendant d'évaluation des critères; + indique qu'une valeur a été censurée; * Une RC ou une RP a été confirmée lors d'une évaluation subséquente de la tumeur;

^aD'après le nombre de patients avec une réponse confirmée (RC ou RP)

Un taux de réponse plus élevé a été observé chez les patients dont les tumeurs ont eu un résultat positif au test d'expression de PD-L1 (36,2 % [21/58]) que chez les patients dont les tumeurs ont eu un résultat négatif au test d'expression de PD-L1 (18,8 % [3/16]).

Étude 003 Partie B - CCM métastatique jamais traité :

Une analyse ponctuelle effectuée après un minimum de 7 mois de suivi chez les patients atteints de CCM métastatique jamais traités a indiqué que 32 patients avaient eu une durée de réponse d'au moins 6 mois pour un TRD de 27,6 % (IC à 95 % : 19,7; 36,7). Davantage de résultats sont présentés au tableau 11.

Tableau 11 – Résultats sur l'efficacité dans l'étude 003 partie B sur le CCM métastatique

Critères d'efficacité (Évaluations des tumeurs selon les critères RECIST v1.1 par le CIEC)	Résultats n = 116
Meilleure réponse globale (MRG) confirmée	
Réponse complète (RC)* n (%)	16 (13,8 %)
Réponse partielle (RP)* n (%)	30 (25,9 %)
Taux de réponse objective (TRO)	
Taux de réponse, RC+RP* n (%) (IC à 95 %)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
Durée de la réponse (DR)^a	n = 46
Médiane, mois (IC à 95 %)	15,2 (10,2, non estimée)
Minimum, maximum	1,2; 22,1 +
Délai avant la réponse	n = 46
Médian, semaines (plage)	6,1 (5 à 36)

IC : intervalle de confiance; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; CIEC : Comité indépendant d'évaluation des critères; + indique qu'une valeur a été censurée; * Une RC ou une RP a été confirmée lors d'une évaluation subséquente de la tumeur;

^aD'après le nombre de patients avec une réponse confirmée (RC ou RP)

Un taux de réponse plus élevé a été observé chez les patients dont les tumeurs ont eu un résultat positif au test d'expression de PD-L1 que chez les patients dont les tumeurs ont eu un résultat négatif au test d'expression de PD-L1 (61,9 % [13/21] versus 33,3 % [29/87], respectivement). Au moment de l'analyse ponctuelle, la DR médiane pour les patients positifs pour PD-L1 n'avait pas été atteinte et la DR médiane pour les patients négatifs pour PD-L1 était de 15,2 mois (IC à 95 % : 10,2; non estimée).

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Les résultats sur l'efficacité chez les patients atteints de CU localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie à base de platine dans l'étude 001 sont présentés dans le tableau 12.

Résultats d'efficacité du premier arrêt de la collecte des données (suivi de ≥ 6 mois, n = 161) :

Le taux de réponse objective confirmée (ROC) évaluée par le CEICE a été de 16,1 % et comprenait 8 réponses complètes et 18 réponses partielles chez les patients traités par BAVENCIO. Le délai médian avant l'apparition de la réponse a été de 11,4 semaines (min., max. : 5,6, 48). Le taux de durabilité de la réponse à 6 mois a été de 95,8 % chez les 161 patients suivis pendant au moins 6 mois. Des réponses ont été observées chez les patients positifs et négatifs pour PD-L1, avec un taux de réponse plus bas chez les patients déterminés comme étant négatifs pour PD-L1 (statut défini par une expression de PD-L1 de moins de 5 % sur les cellules tumorales) lors de l'étude 001.

Résultats d'efficacité du deuxième arrêt de la collecte des données (suivi de ≥ 12 mois, n = 242) :

Le ROC confirmé évalué par le CEICE a été de 15,7 %, et comprenait 11 réponses complètes et 27 réponses partielles chez les patients traités par BAVENCIO. Le délai médian avant l'apparition de la réponse a été de 11,6 semaines (min., max. : 5,6, 47,7). Le taux de durabilité de la réponse à 6 mois et à 12 mois a été de 94,4 % et de 69,4 %, respectivement, chez 242 patients suivis pendant au moins 12 mois.

Tableau 12 – Résultats sur l'efficacité chez les patients atteints de CU localement avancé ou métastatique dans l'étude 001

Critères d'efficacité (Évaluations des tumeurs selon les critères RECIST v1.1 par le CIEC)	Résultats ≥ 6 mois de suivi (n = 161)
Meilleure réponse globale (MRG) confirmée	
Réponse complète (RC)* n (%)	8 (5,0 %)
Réponse partielle (RP)* n (%)	18 (11,2 %)
Taux de réponse objective (TRO)	
Taux de réponse, RC+RP* n (%) (IC à 95 %)	26 (16,1 %) (10,8, 22,8)
Durée de la réponse (DR)^a	
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (9,7, NE)
≥ 6 mois selon K-M (IC 95 %)	95,8 % (73,9, 99,4)
Minimum, maximum, mois	1,4+, 17,4+

IC : intervalle de confiance; RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; CIEC : Comité d'examen indépendant des critères d'efficacité; K-M : Kaplan-Meier; + indique une valeur censurée; NE : non estimable;

*La RC ou la RP étaient confirmées à une évaluation subséquente de la tumeur

^aD'après le nombre de patients avec une réponse confirmée (RC ou RP)

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Des études de toxicité à doses répétées classiques ont été menées sur des singes cynomolgus. Des doses intraveineuses de 20, 60 ou 140 mg/kg ont été administrées une fois par semaine dans l'étude d'une durée de 1 mois et dans les études d'une durée de 3 mois, suivies d'une période de rétablissement (de 1 mois et de 2 mois respectivement).

Les résultats de ces études n'ont pas montré d'effet notable. La dose sans effet nocif observé (DSENO) dans les deux études sur des primates a été ≥ 140 mg/kg, ce qui est 10 à 14 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel génotoxique ou carcinogène de l'avélumab.

Aucune étude de toxicité pour la reproduction ou le développement n'a été menée avec l'avélumab.

On n'a pas mené d'étude de fertilité avec l'avélumab. Dans des études de toxicologie à doses répétées d'une durée de 1 mois et de 3 mois menées chez le singe cynomolgus, il n'y a pas eu d'effet notable sur les organes reproducteurs du mâle ou de la femelle.

Dans des modèles animaux, l'inhibition de la voie de signalisation du PD-L1/PD-1 a aggravé certaines affections et accentué les réponses inflammatoires. Les souris génétiquement modifiées pour PD-1 infectées par *M. tuberculosis* ont eu une survie considérablement diminuée comparativement aux témoins ayant le type sauvage, ce qui a été corrélé à une augmentation de la prolifération bactérienne et des réponses inflammatoires chez ces animaux. Les souris génétiquement modifiées pour PD-L1 et PD-1 et les souris recevant des anticorps bloquant le PD-L1 ont également présenté une survie diminuée à la suite d'une infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

BAVENCIO^{MD}
Avélumab pour injection
Solution pour perfusion intraveineuse

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **BAVENCIO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BAVENCIO**.

Pourquoi BAVENCIO est-il utilisé?

BAVENCIO est un médicament utilisé chez les patients adultes pour traiter un type rare de cancer de la peau qui s'est propagé, appelé carcinome à cellules de Merkel métastatique.

BAVENCIO est un médicament utilisé pour traiter un cancer de la vessie qui ne peut être retiré par une chirurgie ou qui s'est propagé et qui a déjà été traité à l'aide d'un certain type de chimiothérapie n'ayant pas fonctionné ou ne fonctionnant plus.

BAVENCIO ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins 18 ans.

Pour les indications suivantes, BAVENCIO a été approuvé *avec conditions* (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- Pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique.
- Pour le traitement d'un cancer de la vessie précédemment traité à l'aide d'un certain type de chimiothérapie.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament

a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment BAVENCIO agit-il?

BAVENCIO agit en aidant votre système immunitaire à combattre le cancer.

Quels sont les ingrédients de BAVENCIO?

Ingrédients médicinaux : Avélumab

Ingrédients non médicinaux : D-mannitol, acide acétique glacial, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, eau pour injection

BAVENCIO est offert sous les formes posologiques qui suivent :

BAVENCIO est offert en fiole (flacon de verre) de 10 mL contenant 200 mg d'avélumab. Le dispositif de fermeture du contenant ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Ne prenez pas BAVENCIO si :

- vous êtes allergique à l'avélumab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous ne le savez pas de façon certaine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BAVENCIO afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- des problèmes aux poumons, comme de la difficulté à respirer ou une toux. Ceux-ci peuvent être des signes d'inflammation dans les poumons (pneumopathie inflammatoire);
- une inflammation du foie (hépatite). Les signes et symptômes d'hépatite peuvent inclure des résultats anormaux à des analyses sanguines (tests du fonctionnement du foie), un jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), une douleur localisée sur le côté droit de votre ventre ou une somnolence;
- de la diarrhée (des selles molles, trop liquides ou aqueuses) ou une tendance à aller plus souvent à la selle que d'habitude, ou tout symptôme d'inflammation des intestins (colite), comme des maux de ventre ou du mucus ou du sang dans les selles;
- des problèmes touchant des glandes qui produisent des hormones (la thyroïde, les glandes surrénales ou l'hypophyse) et qui peuvent perturber le fonctionnement de ces glandes. Les signes et symptômes qui peuvent indiquer que ces glandes ne fonctionnent pas correctement peuvent être, entre autres, une fatigue extrême, des battements de cœur rapides, une augmentation de la transpiration, des changements d'humeur et de comportement, comme une irritabilité ou une tendance à oublier des choses, la sensation d'avoir froid, une pression artérielle très basse, un changement de poids ou des maux de tête;
- une inflammation du pancréas (pancréatite). L'inflammation du pancréas peut causer des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements;
- une inflammation du cœur (myocardite). L'inflammation du cœur peut se traduire, entre autres, par de la difficulté à respirer, des étourdissements ou des évanouissements, de la fièvre, une douleur ou une sensation de serrement dans la poitrine ou des symptômes semblables à ceux de la grippe;
- une inflammation des muscles (myosite). L'inflammation des muscles peut comprendre des douleurs ou une faiblesse musculaires;

- des réactions à la perfusion, entre autres, des frissons, de l'urticaire, un essoufflement, de la fièvre et un mal de dos;
- une greffe d'organe dans le passé (foie ou rein);
- des problèmes aux reins;
- une affection qui touche votre système nerveux;
- une affection nécessitant un traitement médicamenteux immunosuppresseur;
- une maladie auto-immune (une affection dans laquelle l'organisme attaque ses propres cellules), comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou le lupus;
- la prise de médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire. Comme exemple de ces médicaments, on peut citer des corticostéroïdes, comme la prednisone.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si l'un de ces signes ou symptômes apparaît ou s'il s'aggrave. N'essayez pas de traiter vos symptômes vous-même en prenant d'autres médicaments. Votre professionnel de la santé peut :

- vous donner d'autres médicaments pour prévenir des complications et atténuer vos symptômes;
- suspendre l'administration de votre prochaine dose de BAVENCIO; ou
- mettre complètement fin à votre traitement par BAVENCIO.

Veillez noter que ces signes et symptômes sont parfois retardés et peuvent se développer après l'administration de votre dernière dose. Avant le traitement, votre professionnel de la santé vérifiera votre état de santé général. Vous passerez également des analyses sanguines au cours du traitement.

Grossesse :

Informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être, ou encore si vous prévoyez le devenir. Vous ne devez pas utiliser BAVENCIO si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin le recommande dans votre cas particulier. BAVENCIO peut être mauvais pour votre enfant à naître.

Si vous êtes une femme qui peut devenir enceinte, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant que vous êtes sous traitement par BAVENCIO et pendant au moins le mois qui suit l'administration de la dernière dose.

Allaitement :

Informez votre professionnel de la santé si vous allaitez. N'allaitez pas tout le temps que vous recevrez BAVENCIO et pendant au moins le mois qui suit l'administration de la dernière dose.

On ne sait pas si BAVENCIO passe dans le lait maternel. On ne peut pas exclure un risque pour le nourrisson allaité.

Conduite et utilisation de machines :

On ne sait pas si BAVENCIO a une influence sur votre capacité à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Cependant, si vous ressentez de la fatigue, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment BAVENCIO vous est administré :

On vous administrera BAVENCIO dans un hôpital ou une clinique sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté.

Vous recevrez BAVENCIO sous la forme d'une perfusion (goutte à goutte) dans une veine (intraveineuse) sur une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines. Votre professionnel de la santé déterminera combien de traitements il vous faut recevoir.

Dose habituelle :

La quantité de BAVENCIO que vous recevrez sera calculée en fonction de votre poids. La dose recommandée est de 10 mg de BAVENCIO par kilogramme de votre poids.

Arrêter votre traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par BAVENCIO avant d'en avoir d'abord discuté avec votre professionnel de la santé.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important que vous vous présentiez à tous vos rendez-vous. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre professionnel de la santé aussitôt que possible pour reprendre rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BAVENCIO?

En prenant BAVENCIO, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans les essais cliniques avec BAVENCIO :

Très courant (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- Démangeaisons
- Pression artérielle élevée (haute pression sanguine)
- Céphalées
- Douleur dans les articulations

Courant (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Réaction allergique au médicament, tendance accrue de l'organisme à avoir des réactions allergiques
- Rougeur de la peau
- Augmentation des enzymes du foie dans le sang
- Diminution du taux de l'hormone produite par la thyroïde dans le sang

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Diminution du nombre de globules rouges dans le sang		✓	
COURANT Infection urinaire		✓	
PEU COURANT Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire) : apparition ou aggravation d'une toux, essoufflement, douleur dans la poitrine		✓	
Inflammation du foie (hépatite) : jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux, urine foncée (de la couleur du thé), nausée ou vomissements sévères, saignement ou bleus apparaissant plus facilement qu'à l'habitude, douleur sur le côté droit du ventre (abdomen), moins faim qu'à l'habitude, somnolence		✓	
Inflammation des intestins (colite) : diarrhée (selles molles) ou besoin d'aller à la selle plus fréquemment qu'à l'habitude, sang dans les selles ou selles foncées, goudronneuses et collantes, douleur ou sensibilité sévères au niveau du ventre (abdomen)		✓	
Inflammation d'une glande produisant des hormones (particulièrement la thyroïde, les glandes surrénales ou l'hypophyse) : battements de cœur rapides, constipation, transpiration accrue, voix qui devient plus grave, fatigue extrême, pression artérielle très basse, prise ou perte de poids, besoin d'uriner plus fréquemment qu'à l'habitude, faim ou soif plus prononcées qu'à l'habitude, étourdissements ou évanouissement, perte de cheveux,		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
modifications de l'humeur ou du comportement (par exemple, irritabilité ou tendance à oublier), sensation d'avoir froid, maux de tête			
Problèmes de sucre dans le sang (diabète de type 1) : faim ou soif, besoin d'uriner plus fréquemment, perte de poids		✓	
Inflammation des reins (néphrite) : uriner moins qu'à l'habitude, enflure des chevilles, sang dans l'urine, perte d'appétit		✓	
Inflammation du cœur (myocardite) : essoufflement, battements de cœur irréguliers, sensation de fatigue, douleur dans la poitrine		✓	
Inflammation des muscles (myosite) : faiblesse des muscles, enflure, douleur		✓	
Réactions à la perfusion sévères : frissons ou tremblements, pression artérielle basse, urticaire, fièvre, rougeur du visage et du cou, mal de dos, essoufflement ou respiration sifflante, douleur abdominale		✓	
Inflammation de l'œil (uvéite)		✓	
Problèmes liés au système nerveux (syndrome de Guillain-Barré) : douleur, engourdissement, faiblesse musculaire, difficulté à marcher		✓	
RARE Inflammation du pancréas (pancréatite) : douleurs abdominales, nausées et vomissements		✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Garder le produit dans son emballage original pour le protéger de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de BAVENCIO, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web d'EMD Serono (<http://www.emdserono.ca/fr/index.html>), ou peut être obtenu en téléphonant à EMD Serono au 1 888 737-6668.

Le présent dépliant a été rédigé par EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada

Développé conjointement avec :
Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : novembre 2019