BAVENCIO

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bavencio 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer contient 20 mg d'avélumab.
Un flacon de 10 mL contient 200 mg d'avélumab.

Avélumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain dirigé contre la protéine de surface immunomodulatrice PD-L1, ligand du récepteur PD-1. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 5 mg de polysorbate 20 par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution limpide, incolore à légèrement jaune. Le pH de la solution est compris entre 5,0 et 5,6 et son osmolalité se situe entre 285 et 350 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.

Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) à un stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de sel de platine.

Bavencio, en association avec axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales (CCR) à un stade avancé (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté en matière de traitement du cancer.

Posologie

La dose recommandée de Bavencio en monothérapie est de 800 mg à administrer par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines.

L'administration de Bavencio doit être poursuivie selon le schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La dose recommandée de Bavencio en association avec axitinib est de 800 mg à administrer par voie intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 2 semaines, avec la prise concomitante de 5 mg d'axitinib à prendre par voie orale deux fois par jour (à 12 heures d'intervalle) avec ou sans nourriture jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Pour toute information relative à la posologie d'axitinib, veuillez vous reporter aux informations sur le produit axitinib.

Prémédication
Les patients doivent recevoir une prémédication composée d'un antihistaminique et de paracétamol avant les 4 premières perfusions de Bavencio. Si la quatrième perfusion a pu être réalisée sans que survienne de réaction liée à la perfusion, l'administration de la prémédication avant les doses suivantes sera laissée à l'appréciation du médecin.

Modifications du traitement
Les augmentations ou réductions de dose ne sont pas recommandées. Un report ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires au cas par cas en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance ; voir le Tableau 1.

Les recommandations précises pour la prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire sont présentées dans la rubrique 4.4.

Tableau 1 : Recommandations pour la suspension ou l'arrêt de Bavencio

Effet indésirable lié au traitement	**Sévérité***	**Modification du traitement**
Réaction liée à la perfusion	Réaction liée à la perfusion de grade 1	Réduire le débit de perfusion de 50 %
	Réaction liée à la perfusion de grade 2	Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1 ; reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 %
	Réaction liée à la perfusion de grade 3 ou de grade 4	Arrêter définitivement le traitement
Pneumopathie	Pneumopathie de grade 2	Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1
	Pneumopathie de grade 3 ou de grade 4, ou pneumopathie récurrente de grade 2	Arrêter définitivement le traitement
Hépatite Pour les recommandations pour Bavencio en association avec axitinib, voir ci-dessous	Aspartate aminotransférases (ASAT) ou alanine aminotransférases (ALAT) supérieures à 3 fois et inférieures ou égales à 5 fois la limite normale supérieure (LNS) ou bilirubine totale supérieure à 1,5 fois et inférieure ou égale à 3 fois la LNS	Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1

	ASAT ou ALAT supérieures à 5 fois la LNS ou bilirubine totale supérieure à 3 fois la LNS	Arrêter définitivement le traitement
Colite	Colite ou diarrhée de grade 2 ou de grade 3	Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1
	Colite ou diarrhée de grade 4 ou colite récurrente de grade 3	Arrêter définitivement le traitement
Pancréatite	Pancréatite suspectée	Suspendre le traitement
	Pancréatite confirmée	Arrêter définitivement le traitement
Myocardite	Myocardite suspectée	Suspendre le traitement
	Myocardite confirmée	Arrêter définitivement le traitement
Endocrinopathies (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hyperglycémie)	Endocrinopathies de grade 3 ou de grade 4	Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1
Néphrite et dysfonction rénale	Taux de créatinine sérique compris entre 1,5 fois et 6 fois la LNS	Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1
	Taux de créatinine sérique supérieur à 6 fois la LNS	Arrêter définitivement le traitement
Réactions cutanées	Éruption cutanée de grade 3	Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1
	Éruption cutanée de grade 4 ou récurrente de grade 3 ou syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) confirmés	Arrêter définitivement le traitement
Autres effets indésirables à médiation immunitaire (dont les autres effets indésirables à médiation immunitaire cliniquement importants mentionnés au paragraphe « Autres effets indésirables à médiation immunitaire » [voir rubrique 4.4])	Pour les effets suivants : • Signes ou symptômes cliniques de grade 2 ou de grade 3 d'un effet indésirable à médiation immunitaire non décrit ci-dessus	Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1
	Pour les effets suivants : • Effet indésirable de grade 4 ou engageant le pronostic vital (à l'exception des endocrinopathies contrôlées par un traitement hormonal substitutif) • Effet indésirable à médiation immunitaire récurrent de grade 3 • Nécessité d'administrer 10 mg/jour ou plus de prednisone ou équivalent pendant plus de 12 semaines • Effets indésirables à médiation immunitaire de grade 2 ou de grade 3 persistants pendant 12 semaines ou plus	Arrêter définitivement le traitement
Syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave[a]	Myosite de grade 2, myasthénie grave de grade 2, myocardite suspectée	Suspendre le traitement
	Myosite de grade 3, myasthénie grave de grade 3, myocardite confirmée	Arrêter définitivement le traitement

* Toxicité évaluée selon les Critères Communs de Terminologie pour les Effets Indésirables du National Cancer Institute, version 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)
[a] Se présentant comme un chevauchement de deux de ces affections ou de l'ensemble des trois. Le grade CTCAE le plus sévère parmi les événements individuels doit être pris en compte pour évaluer la modification du traitement recommandée pour l'avélumab.

Modifications du traitement lorsque Bavencio est utilisé en association avec axitinib
Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est ≥ 3 fois la LNS mais < 5 fois la LNS ou si la bilirubine totale est ≥ 1,5 fois la LNS mais < 3 fois la LNS, Bavencio et axitinib doivent tous deux être suspendus jusqu'à ce que ces effets indésirables régressent à un grade 0-1. S'ils persistent (plus de 5 jours), une corticothérapie par prednisone ou un équivalent, suivie d'une réduction progressive, doit être envisagée. Après rétablissement, une reprise du traitement par Bavencio ou axitinib, ou une reprise séquentielle par Bavencio et axitinib doit être envisagée. Une réduction de la dose selon les

informations sur le produit axitinib doit être envisagée en cas de reprise du traitement par axitinib.

Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est ≥ 5 fois la LNS ou > 3 fois la LNS avec en parallèle un taux de bilirubine totale ≥ 2 fois la LNS, ou si le taux de bilirubine totale est ≥ 3 fois la LNS, Bavencio et axitinib doivent tous deux être arrêtés définitivement et une corticothérapie doit être envisagée.

Conseils concernant la modification de la dose d'axitinib lorsqu'il est utilisé avec Bavencio
Lorsque Bavencio est administré en association avec axitinib, veuillez vous reporter aux informations sur le produit axitinib pour connaître les modifications de dose recommandées pour axitinib.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Les données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont insuffisantes pour donner des recommandations posologiques.

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère sont insuffisantes pour donner des recommandations posologiques.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Bavencio chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles concernant Bavencio sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Bavencio est destiné à être utilisé en perfusion intraveineuse exclusivement. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ni en bolus intraveineux.

Bavencio doit être dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %). Il sera ensuite administré en perfusion intraveineuse pendant 60 minutes en utilisant un filtre intégré ou additionnel stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,2 micromètre.

Pour les instructions concernant la préparation et l'administration du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, pouvant être sévères, ont été signalées chez des patients traités par avélumab (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et symptômes de réactions liées à la perfusion, notamment fièvre, frissons, bouffées vasomotrices, hypotension, dyspnée, sifflement respiratoire, dorsalgie, douleur abdominale et urticaire.

En cas de réaction liée à la perfusion de grade 3 ou de grade 4, la perfusion doit être interrompue et le traitement par avélumab doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Pour les réactions liées à la perfusion de grade 1, le débit de perfusion doit être réduit de 50 % pour la perfusion en cours. En cas de réaction liée à la perfusion de grade 2, la perfusion doit être provisoirement arrêtée jusqu'au retour à un grade 1 ou jusqu'à la disparition de la réaction, et elle sera reprise ensuite à un débit de perfusion réduit de 50 % (voir rubrique 4.2).

En cas de réapparition d'une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou de grade 2, le patient pourra continuer à recevoir avélumab sous étroite surveillance, après ajustement adéquat du débit de perfusion et administration d'une prémédication par paracétamol et antihistaminique (voir rubrique 4.2).

Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, 24,6 % (513/2 082) ont présenté des réactions liées à la perfusion. Chez 97,7 % d'entre eux (501/513), la première réaction s'est produite lors des 4 premières perfusions dont 2,7 % (14/513) étaient de grade ≥ 3. Chez les 2,3 % (12/513) de

patients restants, les réactions liées à la perfusion se sont produites après les 4 premières perfusions et 91,7 % (11/12) étaient de grade 1 ou de grade 2.

Effets indésirables à médiation immunitaire

Des effets indésirables à médiation immunitaire, qui peuvent être sévères ou fatals, peuvent survenir simultanément au niveau d'un ou plusieurs tissus ou systèmes d'organes chez les patients traités par avélumab. Une prise en charge médicale doit être mise en place rapidement, y compris la consultation d'un spécialiste si nécessaire (voir rubrique 4.2), afin de gérer la morbidité et le risque de mortalité associés.

Bien que les effets indésirables à médiation immunitaire surviennent habituellement pendant le traitement, les symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt du traitement.

L'identification précoce et la prise en charge des effets indésirables à médiation immunitaire sont essentielles pour assurer une utilisation sûre de l'avélumab. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables à médiation immunitaire.

La plupart des effets indésirables à médiation immunitaire survenus avec avélumab ont été réversibles et ont pu être gérés au moyen d'interruptions temporaires ou définitives du traitement par avélumab, de l'administration de corticoïdes et/ou de soins de support.

Lorsqu'un effet indésirable à médiation immunitaire est suspecté, une évaluation adéquate doit être réalisée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure les autres causes. Selon la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par avélumab devra être suspendu et une corticothérapie administrée. Si des corticoïdes sont utilisés pour traiter un effet indésirable, une réduction progressive de leurs doses doit être initiée sur une période d'au moins 1 mois à partir de l'amélioration.

Lorsque les effets indésirables à médiation immunitaire n'ont pas pu être contrôlés par la corticothérapie, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques pourra être envisagée.

Chez les patients présentant une maladie auto-immune (MAI) préexistante, les données issues des études observationnelles indiquent que le risque d'effets indésirables à médiation immunitaire à la suite d'un traitement par inhibiteur de points de contrôle immunitaires pourrait être accru, en comparaison avec les patients ne présentant pas de MAI préexistante. De plus, les poussées de la MAI sous-jacente étaient fréquentes, mais la majorité étaient d'intensité légère et étaient gérables.

Pneumopathie à médiation immunitaire
Des cas de pneumopathie à médiation immunitaire ont été observés chez des patients traités par avélumab. Un cas avec une issue fatale a été signalé chez des patients traités par avélumab (voir rubrique 4.8).

L'apparition de signes et symptômes de pneumopathie à médiation immunitaire doit être surveillée chez les patients et les causes de pneumopathie autres que la médiation immunitaire doivent être exclues. En cas de suspicion, la pneumopathie doit être confirmée par un examen radiographique.

Une corticothérapie doit être administrée en cas d'événement de grade ≥ 2 (dose initiale de 1 à 2 mg/kg de poids corporel [PC]/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).

Le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas de pneumopathie à médiation immunitaire de grade 2 et définitivement arrêté en cas de pneumopathie à médiation immunitaire de grade 3, de grade 4, ou de grade 2 si elle est récurrente (voir rubrique 4.2).

Hépatite à médiation immunitaire
Des cas d'hépatite à médiation immunitaire ont été observés chez des patients traités par avélumab. Deux cas avec une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par avélumab (voir rubrique 4.8).

Les altérations de la fonction hépatique et les symptômes d'hépatite à médiation immunitaire doivent être surveillés chez les patients et les causes d'hépatite autres que la médiation immunitaire doivent être exclues.

Une corticothérapie doit être administrée en cas d'événements de grade ≥ 2 (dose initiale de 1 à 2 mg/kg de PC/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).

Le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas d'hépatite à médiation immunitaire de grade 2 et définitivement arrêté en cas d'hépatite à médiation immunitaire de grade 3 ou de grade 4 (voir rubrique 4.2).

Colite à médiation immunitaire
Des cas de colite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients traités par avélumab (voir rubrique 4.8).

L'apparition de signes et symptômes de colite à médiation immunitaire doit être surveillée chez les patients et les causes de colite autres que la médiation immunitaire doivent être exclues. Une corticothérapie doit être administrée en cas d'événements de grade ≥ 2 (dose initiale de 1 à 2 mg/kg de PC/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).

Le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas de colite à médiation immunitaire de grade 2 ou de grade 3 et définitivement arrêté en cas de colite à médiation immunitaire de grade 4, ou de grade 3 si elle est récurrente (voir rubrique 4.2).

Pancréatite à médiation immunitaire
Des cas de pancréatite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients traités par avélumab. Deux cas avec une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par avélumab en association avec axitinib (voir rubrique 4.8).

L'apparition de signes et symptômes de pancréatite à médiation immunitaire doit être surveillée chez les patients. Chez les patients symptomatiques, une consultation en gastroentérologie et des examens de laboratoire (y compris des examens d'imagerie médicale) sont indiqués pour assurer l'instauration précoce de mesures appropriées. Une corticothérapie doit être administrée en cas de pancréatite à médiation immunitaire (dose initiale de 1 à 2 mg/kg de PC/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).

Le traitement par avélumab doit être suspendu en cas de suspicion de pancréatite à médiation immunitaire et définitivement arrêté en cas de confirmation de la pancréatite à médiation immunitaire (voir rubrique 4.2).

Myocardite à médiation immunitaire
Des cas de myocardite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients traités par avélumab. Deux cas avec une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par avélumab en association avec axitinib (voir rubrique 4.8).

L'apparition de signes et symptômes de myocardite à médiation immunitaire doit être surveillée chez les patients. Chez les patients symptomatiques, une consultation en cardiologie et des examens de laboratoire sont indiqués pour assurer l'instauration précoce des mesures appropriées. Une corticothérapie doit être administrée en cas de myocardite à médiation immunitaire (dose initiale de 1 à 2 mg/kg de PC/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde). En l'absence d'amélioration après 24 heures de corticothérapie, une immunosuppression supplémentaire (par ex. par mycophénolate, infliximab ou globuline anti-thymocyte) doit être envisagée.

Le traitement par avélumab doit être suspendu en cas de suspicion de myocardite à médiation immunitaire et définitivement arrêté en cas de confirmation de la myocardite à médiation immunitaire (voir rubrique 4.2).

Endocrinopathies à médiation immunitaire
Des cas de troubles thyroïdiens à médiation immunitaire, d'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire et de diabète de type 1 ont été rapportés chez des patients traités par avélumab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et symptômes cliniques d'endocrinopathies. Le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas d'endocrinopathies de grade 3 ou de grade 4 (voir rubrique 4.2).

Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie/hyperthyroïdie)
Des troubles thyroïdiens peuvent survenir à tout moment pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Les altérations de la fonction thyroïdienne doivent être surveillées chez les patients (en début de traitement, régulièrement au cours du traitement et dès lors qu'un suivi est indiqué en fonction de l'évaluation clinique), ainsi que les signes cliniques et les symptômes de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie doit être prise en charge au moyen d'un traitement hormonal substitutif et l'hyperthyroïdie, au moyen d'un médicament antithyroïdien, selon les besoins.

Le traitement par avélumab doit être suspendu en cas de troubles thyroïdiens de grade 3 ou de grade 4 (voir rubrique 4.2).

Insuffisance surrénalienne
L'apparition de signes et symptômes d'insuffisance surrénalienne doit être surveillée chez les patients pendant et après le traitement. Une corticothérapie doit être administrée (1 à 2 mg/kg de PC/jour de prednisone par voie intraveineuse ou équivalent oral) en cas d'insuffisance surrénalienne de grade ≥ 3, suivie d'une réduction progressive de la dose jusqu'à ≤ 10 mg/jour.

Le traitement par avélumab doit être suspendu en cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique de grade 3 ou de grade 4 (voir rubrique 4.2).

Diabète de type 1
Avélumab peut provoquer un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour rechercher une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. Un traitement par insuline doit être instauré pour le diabète de type 1. En cas d'hyperglycémie de grade ≥ 3, le traitement par avélumab doit être suspendu et des anti-hyperglycémiants doivent être administrés. Le traitement par avélumab pourra être repris après obtention du contrôle métabolique sous insulinothérapie.

Néphrite et dysfonction rénale à médiation immunitaire
Avélumab peut provoquer une néphrite à médiation immunitaire (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour rechercher des taux sériques élevés de créatinine avant le traitement et, à intervalles réguliers, pendant le traitement. En cas de néphrite de grade ≥ 2, des corticoïdes doivent être administrés (dose initiale de 1 à 2 mg/kg de PC/jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de néphrite de grade 2 ou de grade 3, le traitement par avélumab doit être suspendu jusqu'au retour à un grade ≤ 1. En cas de néphrite de grade 4, le traitement par avélumab doit être arrêté définitivement.

Autres effets indésirables à médiation immunitaire
D'autres effets indésirables à médiation immunitaire cliniquement importants ont été rapportés au cours des études cliniques ou durant l'utilisation post-commercialisation de l'avélumab : myosite, hypopituitarisme, uvéite, myasthénie grave, syndrome myasthénique, syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave, cystite non infectieuse, sarcoïdose, syndrome de Guillain-Barré, cholangite sclérosante, arthrite, pseudopolyarthrite rhizomélique, syndrome de Sjögren et gastrite (voir rubrique 4.8).

Lorsqu'un effet indésirable à médiation immunitaire est suspecté, une évaluation adéquate doit être réalisée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes. Selon la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par avélumab devra être suspendu et une corticothérapie devra être administrée. Le traitement par avélumab devra être repris une fois que l'effet indésirable à médiation immunitaire sera revenu à un grade 1 ou inférieur, après réduction progressive du corticoïde. Le traitement par avélumab doit être définitivement arrêté en cas de récidive d'un effet indésirable à médiation immunitaire de grade 3 et en cas d'effet indésirable à médiation immunitaire de grade 4 (voir rubrique 4.2).

Des cas de syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie grave (se présentant comme un chevauchement de deux de ces affections ou de l'ensemble des trois), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés avec l'avélumab. Une identification précoce et une prise en charge renforcée sont essentielles afin de gérer la morbidité et le risque de mortalité associés (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité (en association avec axitinib)
Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés chez des patients traités par avélumab en association avec axitinib et la fréquence d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT de grade 3 et de grade 4 était plus élevée que celle observée avec avélumab seul (voir rubrique 4.8).

Les modifications de la fonction hépatique et les symptômes hépatiques doivent être surveillés plus fréquemment chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib que chez les patients traités par avélumab en monothérapie.
Le traitement par avélumab doit être suspendu en cas d'hépatotoxicité de grade 2 jusqu'à résolution de la toxicité et définitivement arrêté en cas d'hépatotoxicité de grade 3 ou de grade 4. Une corticothérapie doit être envisagée en cas d'évènements de grade ≥ 2 (voir rubrique 4.2).

Patients exclus des études cliniques

Les patients atteints des affections suivantes ont été exclus des études cliniques : métastases actives du système nerveux central (SNC), maladie auto-immune active ou antérieure, antécédents d'autres tumeurs malignes au cours des 5 années précédentes, greffe d'organe, affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ou infection active par le VIH, ou hépatite B ou C.

L'avélumab devra être utilisé avec précaution chez ces populations, après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice/risque théorique au cas par cas.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 200 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Bavencio doit être dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %). Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime contrôlé en sodium (voir rubrique 6.6).

Teneur en polysorbate

Ce médicament contient 5 mg de polysorbate 20 par flacon. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Il convient d'en tenir compte lors du traitement des patients par Bavencio.

Carte patient

Le médecin prescripteur doit discuter avec le patient des risques liés au traitement par Bavencio. La Carte patient sera remise au patient et il sera invité à la conserver sur lui en permanence.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec avélumab.

Avélumab étant principalement métabolisé par des voies du catabolisme, aucune interaction pharmacocinétique entre avélumab et d'autres médicaments n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant qu'elles reçoivent avélumab. Elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par avélumab et pendant au moins 1 mois après la dernière dose d'avélumab.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'avélumab chez la femme enceinte.

Aucune étude des effets d'avélumab sur la reproduction animale n'a été effectuée. Cependant, il a été démontré chez les modèles murins gravides que le blocage de la voie de signalisation PD-L1 entraînait une perturbation de la tolérance fœto-maternelle, aboutissant à une augmentation des pertes fœtales (voir rubrique 5.3). Ces résultats indiquent que l'administration d'avélumab pendant la grossesse, étant donné son mécanisme d'action, expose à un risque potentiel d'effets délétères sur le fœtus, notamment à des taux plus élevés d'avortement ou de mort-né.

Les immunoglobulines IgG1 humaines sont connues pour traverser la barrière placentaire. Avélumab est donc susceptible de passer de la mère au fœtus en cours de développement. Il n'est pas recommandé d'utiliser avélumab pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par avélumab.

Allaitement

On ne sait pas si avélumab est excrété dans le lait maternel. Dans la mesure où l'on sait que les anticorps peuvent être sécrétés dans le lait maternel, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Il doit être conseillé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose en raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.

Fertilité

Les effets d'avélumab sur la fertilité masculine et féminine ne sont pas connus.

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée pour évaluer les effets d'avélumab sur la fertilité, il n'a été constaté aucun effet notable sur les organes reproducteurs des singes femelles lors des études de toxicologie en administration répétée sur 1 mois et 3 mois (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Avélumab a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue ont été signalés après l'administration d'avélumab (voir rubrique 4.8). Il doit être conseillé aux patients d'être prudents lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines tant qu'ils ne sont pas certains que le traitement par avélumab n'altère pas leur vigilance.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Avélumab est associé à des effets indésirables à médiation immunitaire. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après instauration d'un traitement médical approprié ou arrêt d'avélumab (voir « Description de certains effets indésirables particuliers » ci-dessous).

Les effets indésirables les plus fréquents avec avélumab étaient des cas de fatigue (30,0 %), des nausées (23,6 %), des diarrhées (18,5 %), une constipation (18,1 %), une diminution de l'appétit (17,6 %), des réactions liées à la perfusion (15,9 %), des vomissements (15,6 %) et une perte de poids (14,5 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient une anémie (5,6 %), une hypertension (3,9 %), une hyponatrémie (3,6 %), une dyspnée (3,5 %) et des douleurs abdominales (2,6 %). Les effets indésirables graves étaient des effets indésirables à médiation immunitaire et des réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de l'avélumab en monothérapie a été évaluée chez 2 082 patients atteints de tumeurs solides, dont le CCM métastatique ou le CU localement avancé ou métastatique, ayant reçu 10 mg/kg d'avélumab toutes les 2 semaines dans le cadre des études cliniques ou de l'utilisation post-commercialisation de l'avélumab (voir Tableau 2).

Ces réactions sont présentées par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus chez les patients traités par avélumab en monothérapie

Fréquence	**Effets indésirables**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Fréquent	Lymphopénie, thrombocytopénie
Peu fréquent	Éosinophilie§
Fréquence indéterminée	Neutropénie*
Affections du système immunitaire	
Très fréquent	Réaction liée à la perfusion#
Peu fréquent	Hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse
Rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité de type I, sarcoïdose*
Affections endocriniennes	
Fréquent	Hypothyroïdie*, hyperthyroïdie*
Peu fréquent	Insuffisance surrénalienne*, thyroïdite auto-immune*, thyroïdite*, hypothyroïdie auto-immune*
Rare	Insuffisance corticosurrénalienne aiguë*, hypopituitarisme*

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Hyponatrémie
Peu fréquent	Hyperglycémie*
Rare	Diabète*, diabète de type I*
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, vertiges, neuropathie périphérique
Peu fréquent	Myasthénie grave*,†,ϕ, syndrome myasthénique*,†,ϕ
Rare	Syndrome de Guillain-Barré*, syndrome de Miller-Fisher*
Affections oculaires	
Rare	Uvéite*
Affections cardiaques	
Rare	Myocardite*,ϕ
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension
Peu fréquent	Hypotension, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, dyspnée
Fréquent	Pneumopathie*
Rare	Pneumopathie interstitielle*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, diarrhée, constipation, vomissements, douleur abdominale
Fréquent	Sécheresse buccale
Peu fréquent	Iléus, colite*
Rare	Pancréatite*, colite auto-immune*, entérocolite*, pancréatite auto-immune*, entérite*, rectite*
Fréquence indéterminée	Gastrite*
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite auto-immune*
Rare	Insuffisance hépatique aiguë*, insuffisance hépatique*, hépatite*, hépatotoxicité*
Fréquence indéterminée	Cholangite sclérosante*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit*, éruption cutanée*, sécheresse de la peau, éruption maculo-papuleuse*
Peu fréquent	Eczéma, dermatite, éruption prurigineuse*, psoriasis*, érythème*, éruption érythémateuse*, éruption généralisée*, éruption maculaire*, éruption papuleuse*
Rare	Érythème polymorphe*, purpura*, vitiligo*, prurit généralisé*, dermatite exfoliative*, pemphigoïde*, dermatite psoriasiforme*, éruption médicamenteuse*, lichen plan*

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Dorsalgie, arthralgie
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Myosite*,ϕ, polyarthrite rhumatoïde*
Rare	Arthrite*, polyarthrite*, oligoarthrite*, syndrome de Sjögren*
Fréquence indéterminée	Pseudopolyarthrite rhizomélique*
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale*, néphrite*
Rare	Néphrite tubulo-interstitielle*, cystite non infectieuse*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, fièvre, œdème périphérique
Fréquent	Asthénie, frissons, syndrome pseudo-grippal
Rare	Syndrome de réponse inflammatoire généralisée*
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids
Fréquent	Élévation de la créatinine plasmatique, élévation de la phosphatase alcaline plasmatique, élévation de la lipase, élévation des taux de gamma-glutamyltransférase, élévation de l'amylase
Peu fréquent	Élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT)*, élévation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)*, élévation de la créatine phosphokinase plasmatique*
Rare	Élévation des taux de transaminases*, diminution de la thyroxine libre*, augmentation de la thyréostimuline plasmatique*

* Effet indésirable à médiation immunitaire d'après la revue médicale
§ Réaction uniquement observée dans l'étude EMR100070-003 (Partie B) après la date limite de recueil des données, il s'agit donc d'une estimation de la fréquence
# Y compris le syndrome de relargage des cytokines, peu fréquent
† Effets indésirables survenus chez un nombre estimé de 4 000 patients exposés à l'avélumab en monothérapie en dehors de l'analyse groupée
ϕ Peuvent survenir simultanément (voir rubrique 4.4)

Carcinome à cellules rénales

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi d'avélumab en association avec axitinib a été évaluée chez 489 patients atteints de CCR à un stade avancé ayant reçu 10 mg/kg d'avélumab toutes les 2 semaines et 5 mg d'axitinib par voie orale deux fois par jour dans deux études cliniques.

Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée (62,8 %), l'hypertension (49,3 %), la fatigue (42,9 %), les nausées (33,5 %), la dysphonie (32,7 %), la diminution de l'appétit (26,0 %), l'hypothyroïdie (25,2 %), la toux (23,7 %), les céphalées (21,3 %), la dyspnée (20,9 %) et les arthralgies (20,9 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les 489 patients atteints de CCR à un stade avancé et traités par avélumab en association avec axitinib au cours de deux études cliniques et dans le cadre de l'utilisation post-commercialisation de l'avélumab sont présentés dans le Tableau 3.

Ces réactions sont présentées par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib

Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Eruption pustuleuse*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie, thrombocytopénie
Peu fréquent	Lymphopénie, éosinophilie
Fréquence indéterminée	Neutropénie*
Affections du système immunitaire	
Très fréquent	Réaction liée à la perfusion#
Fréquent	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Sarcoïdose*
Affections endocriniennes	
Très fréquent	Hypothyroïdie*
Fréquent	Hyperthyroïdie*, insuffisance surrénalienne*, thyroïdite*
Peu fréquent	Thyroïdite auto-immune*, hypophysite*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit
Fréquent	Hyperglycémie*
Peu fréquent	Diabète*, diabète de type I*
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, vertiges
Fréquent	Neuropathie périphérique
Peu fréquent	Myasthénie grave*, syndrome myasthénique*
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Myocardite*
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension
Fréquent	Hypotension, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dysphonie, toux, dyspnée
Fréquent	Pneumopathie*
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée, nausées, constipation, vomissements, douleur abdominale
Fréquent	Sécheresse buccale, colite*
Peu fréquent	Colite auto-immune*, pancréatite auto-immune*, entérocolite*, iléus, pancréatite nécrosante*

Fréquence indéterminée	Gastrite*
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Fonction hépatique anormale*
Peu fréquent	Hépatite*, hépatotoxicité*, hépatite à médiation immunitaire*, trouble hépatique*
Fréquence indéterminée	Cholangite sclérosante*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée*, prurit*
Fréquent	Éruption prurigineuse*, éruption maculo-papuleuse*, prurit généralisé*, dermatite acnéiforme, érythème*, éruption maculaire*, éruption papuleuse*, éruption érythémateuse*, dermatite*, eczéma, éruption généralisée*
Peu fréquent	Éruption d'origine médicamenteuse*, érythème polymorphe*, psoriasis*
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Arthralgie, dorsalgie, myalgie
Peu fréquent	Arthrite*
Fréquence indéterminée	Pseudopolyarthrite rhizomélique*, syndrome de Sjögren*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, frissons, asthénie, fièvre
Fréquent	Œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal
Investigations	
Très fréquent	Perte de poids, élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT)*, élévation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)*
Fréquent	Élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'amylase, élévation de la lipase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, élévation de la phosphatase alcaline plasmatique, élévation de la créatine phosphokinase plasmatique*, diminution de la thyréostimuline (TSH) plasmatique*, élévation des taux de transaminases*
Peu fréquent	Augmentation des paramètres biologiques du bilan hépatique*

* Effet indésirable à médiation immunitaire d'après la revue médicale
# Y compris le syndrome de relargage des cytokines, de fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables particuliers

Les données relatives aux effets indésirables à médiation immunitaire pour avélumab en monothérapie reposent sur 2 082 patients, dont 1 650 patients atteints de tumeurs solides dans l'étude de phase I EMR100070-001, 88 patients dans l'étude EMR100070-003 sur le CCM et 344 patients dans l'étude B9991001 sur le CU et, pour l'avélumab en association avec axitinib, sur les 489 patients des études B9991002 et B9991003 sur le CCR (voir rubrique 5.1).

Les recommandations pour la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 4.4.

Pneumopathie à médiation immunitaire
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des pneumopathies à médiation immunitaire ont été observées chez 1,3 % (28/2 082) des patients. L'issue a été fatale pour 1 de ces patients (moins de 0,1 %). La pneumopathie à médiation immunitaire était de grade 4 chez 1 patient (moins de 0,1 %) et de grade 3 chez 6 patients (0,3 %).

Le délai médian d'apparition de la pneumopathie à médiation immunitaire était de 2,5 mois (intervalle : 3 jours à 13,8 mois). La durée médiane de la réaction était de 8,1 semaines (intervalle : 4 jours à plus de 4,9 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,4 % (9/2 082) des patients en raison d'une pneumopathie à médiation immunitaire. Les

28 patients ayant présenté une pneumopathie à médiation immunitaire ont tous été traités par corticothérapie et 21 (75 %) des 28 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 9 jours (intervalle : 1 jour à 2,3 mois). La pneumopathie à médiation immunitaire était résolue chez 18 (64,3 %) des 28 patients à la date limite de recueil des données.

Chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib, des pneumopathies à médiation immunitaire ont été observées chez 0,6 % (3/489) des patients. Aucun d'entre eux n'a présenté une pneumopathie à médiation immunitaire de grade ≥ 3.

Le délai médian d'apparition de la pneumopathie à médiation immunitaire était de 3,7 mois (intervalle : 2,7 mois à 8,6 mois). La durée médiane de la réaction était de 2,6 mois (intervalle : 3,3 semaines à plus de 7,9 mois).

L'administration d'avélumab n'a été interrompue chez aucun patient en raison d'une pneumopathie à médiation immunitaire. Les 3 patients ayant présenté une pneumopathie à médiation immunitaire ont été traités par une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 3,3 mois (intervalle : 3 semaines à 22,3 mois). La pneumopathie à médiation immunitaire était résolue chez 2 (66,7 %) des 3 patients à la date limite de recueil des données.

Hépatite à médiation immunitaire
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des hépatites à médiation immunitaire ont été observées chez 1,0 % (21/2 082) des patients. L'issue a été fatale pour 2 de ces patients (0,1 %), et l'hépatite à médiation immunitaire était de grade 3 chez 16 patients (0,8 %).

Le délai médian d'apparition de l'hépatite à médiation immunitaire était de 3,3 mois (intervalle : 9 jours à 14,8 mois). La durée médiane de la réaction était de 2,5 mois (intervalle : 1 jour à plus de 7,4 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,6 % (13/2 082) des patients en raison d'une hépatite à médiation immunitaire. Les 21 patients ayant présenté une hépatite à médiation immunitaire ont tous été traités par corticothérapie et 20 (95,2 %) des 21 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 17 jours (intervalle : 1 jour à 4,1 mois). L'hépatite à médiation immunitaire était résolue chez 12 (57,1 %) des 21 patients à la date limite de recueil des données.

Chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib, des hépatites à médiation immunitaire ont été observées chez 6,3 % (31/489) des patients. L'hépatite à médiation immunitaire était de grade 3 chez 18 de ces patients (3,7 %) et de grade 4 chez 3 patients (0,6 %).

Le délai médian d'apparition de l'hépatite à médiation immunitaire était de 2,3 mois (intervalle : 2,1 semaines à 14,5 mois). La durée médiane de la réaction était de 2,1 semaines (intervalle : 2 jours à 8,9 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 4,7 % (23/489) des patients en raison d'une hépatite à médiation immunitaire. Les 31 patients ayant présenté une hépatite à médiation immunitaire ont tous été traités : 30 (96,8 %) patients ont reçu une corticothérapie et 1 patient a reçu un immunosuppresseur non stéroïdien. Vingt-huit (90,3 %) des 31 patients ont suivi une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 2,4 semaines (intervalle : 1 jour à 10,2 mois). L'hépatite à médiation immunitaire était résolue chez 27 (87,1 %) des 31 patients à la date limite de recueil des données.

Colite à médiation immunitaire
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des colites à médiation immunitaire ont été observées chez 1,5 % (31/2 082) des patients. Chez 10 de ces patients (0,5 %), la colite à médiation immunitaire a été de grade 3.

Le délai médian d'apparition de la colite à médiation immunitaire était de 2,0 mois (intervalle : 2 jours à 11,5 mois). La durée médiane de la réaction était de 5,9 semaines (intervalle : 1 jour à plus de 14 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,5 % (11/2 082) des patients en raison d'une colite à médiation immunitaire. Les 31 patients ayant présenté une colite à médiation immunitaire ont tous été traités par corticothérapie et 19 (61,3 %) des 31 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 19 jours (intervalle : 1 jour à 2,3 mois). La colite à médiation immunitaire était résolue chez 22 (71 %) des 31 patients à la date limite de recueil des données.

Chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib, des colites à médiation immunitaire ont été observées chez 2,7 % (13/489) des patients. La colite à médiation immunitaire a été de grade 3 chez 9 (1,8 %) de ces patients.

Le délai médian d'apparition de la colite à médiation immunitaire était de 5,1 mois (intervalle : 2,3 semaines à 14 mois). La durée médiane de la réaction était de 1,6 semaine (intervalle : 1 jour à plus de 9 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,4 % (2/489) des patients en raison d'une colite à médiation immunitaire. Les 13 patients ayant présenté une colite à médiation immunitaire ont tous été traités par corticothérapie et 12 (92,3 %) des 13 patients ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 2,3 semaines (intervalle : 5 jours à 4,6 mois). La colite à médiation immunitaire était résolue chez 10 (76,9 %) des 13 patients à la date limite de recueil des données.

Pancréatite à médiation immunitaire
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des pancréatites à médiation immunitaire ont été observées chez moins de 1 % (1/4 000) des patients dans les études cliniques avec différents types de tumeurs et chez 0,6 % (3/489) des patients ayant reçu avélumab en association avec axitinib, l'issue ayant été fatale pour 2 (0,4 %) de ces 3 patients.

Myocardite à médiation immunitaire
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des myocardites à médiation immunitaire ont été observées chez moins de 1 % (5/4 000) des patients dans les études cliniques avec différents types de tumeurs et chez 0,6 % (3/489) des patients ayant reçu avélumab en association avec axitinib, l'issue ayant été fatale chez 2 (0,4 %) de ces 3 patients.

Endocrinopathies à médiation immunitaire
Troubles thyroïdiens
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, 6,7 % (140/2 082) des patients ont présenté des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire, incluant 127 patients (6,1 %) avec une hypothyroïdie, 23 patients (1,1 %) avec une hyperthyroïdie et 7 patients (0,3 %) avec une thyroïdite. Les troubles thyroïdiens à médiation immunitaire ont été de grade 3 chez 4 patients (0,2 %).

Le délai médian d'apparition des troubles thyroïdiens était de 2,8 mois (intervalle : 2 semaines à 12,8 mois). La durée médiane de la réaction n'a pu être évaluée (intervalle : 3 jours à plus de 27,6 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,2 % (4/2 082) des patients en raison de troubles thyroïdiens à médiation immunitaire. Les troubles thyroïdiens étaient résolus chez 14 (10 %) des 140 patients à la date limite de recueil des données.

Chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib, des troubles thyroïdiens à médiation immunitaire ont été observés chez 24,7 % (121/489) des patients, incluant 111 patients (22,7 %) avec une 'hypothyroïdie, 17 patients (3,5 %) avec une hyperthyroïdie et 7 patients (1,4 %) avec une thyroïdite. Les troubles thyroïdiens à médiation immunitaire ont été de grade 3 chez 2 (0,4%) de ces patients.

Le délai médian d'apparition des troubles thyroïdiens était de 2,8 mois (intervalle : 3,6 semaines à 19,3 mois). La durée médiane de la réaction n'a pas pu être évaluée (intervalle : 8 jours à plus de 23,9 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,2 % (1/489) des patients en raison de troubles thyroïdiens à médiation immunitaire. Les troubles thyroïdiens étaient résolus chez 15 (12,4 %) des 121 patients à la date limite de recueil des données.

Insuffisance surrénalienne
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire a été observée chez 0,5 % (11/2 082) des patients. L'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire a été de grade 3 chez 1 patient (moins de 0,1 %).

Le délai médian d'apparition de l'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire était de 3,3 mois (intervalle : 1 jour à 7,6 mois). La durée médiane de la réaction n'a pu être évaluée (intervalle : 2 jours à plus de 10,4 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,1 % (2/2 082) des patients en raison d'une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire. Les 11 patients ayant présenté une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire ont tous été traités par corticothérapie, et 5 (45,5 %) des 11 patients ont reçu de fortes doses de corticoïdes à action systémique (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent) sur une durée médiane de 2 jours (intervalle : 1 jour à 24 jours). L'insuffisance surrénalienne était résolue chez 3 (27,3 %) des patients à la date limite de recueil des données.

Chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib, une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire a été observée chez 1,8 % (9/489) des patients. L'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire a été de grade 3 chez 2 (0,4 %) de ces patients.

Le délai médian d'apparition de l'insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire était de 5,5 mois (intervalle : 3,6 semaines à 8,7 mois). La durée médiane de la réaction était de 2,8 mois (intervalle : 3 jours à 15,5 mois).

L'administration d'avélumab n'a été interrompue chez aucun patient en raison d'une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire. Huit patients (88,9 %) ayant présenté une insuffisance surrénalienne à médiation immunitaire ont été traités par corticothérapie et 2 (25 %) des 8 patients ont reçu de fortes doses de corticoïdes (≥ 40 mg de prednisone ou équivalent) pendant une durée médiane de 8 jours (intervalle : 5 jours à 11 jours). L'insuffisance surrénalienne était résolue chez 4 (44,4 %) des 9 patients à la date limite de recueil des données.

Diabète de type 1
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des cas de diabète de type 1 sans autre étiologie connue ont été observés chez 0,2 % (5/2 082) des patients. Les 5 patients ont tous présenté un diabète de type 1 de grade 3.

Le délai médian d'apparition du diabète de type 1 était de 3,3 mois (intervalle : 1 jour à 18,7 mois). La durée médiane de la réaction n'a pu être évaluée (intervalle : 14 jours à plus de 4,8 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,1 % (2/2 082) des patients en raison d'un diabète de type 1. Le diabète de type 1 était résolu chez 2 (40 %) des patients à la date limite de recueil des données.

Chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib, un diabète de type 1 sans autre étiologie connue a été observé chez 1,0 % (5/489) des patients. Le diabète de type 1 était de grade 3 chez 1 (0,2 %) de ces patients.

Le délai médian d'apparition du diabète de type 1 était de 1,9 mois (intervalle : 1,1 mois à 7,3 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,2 % (1/489) des patients en raison d'un diabète de type 1. Les 5 patients ayant présenté un diabète de type 1 ont tous été traités par insuline. Le diabète de type 1 n'était résolu chez aucun des patients au moment de la date limite de recueil des données.

Néphrite et dysfonction rénale à médiation immunitaire
Chez les patients traités par avélumab en monothérapie, des cas de néphrite à médiation immunitaire ont été observés chez 0,3 % (7/2 082) des patients. La néphrite à médiation immunitaire a été de grade 3 chez 1 (moins de 0,1 %) patient.

Le délai médian d'apparition de la néphrite à médiation immunitaire était de 2,4 mois (intervalle :7,1 semaines à 21,9 mois). La durée médiane de la réaction était de 6,1 mois (intervalle : 9 jours à 6,1 mois).

L'administration d'avélumab a été interrompue chez 0,2 % (4/2 2082) des patients en raison d'une néphrite à médiation immunitaire. Les 7 patients ayant présenté une néphrite à médiation immunitaire ont tous été traités par corticothérapie. 6 (85,7 %) des 7 patients ayant présenté une néphrite à médiation immunitaire ont reçu de fortes doses de corticoïdes sur une durée médiane de 2,5 semaines (intervalle : 6 jours à 2,8 mois). La néphrite à médiation immunitaire était résolue chez 4 (57,1 %) patients à la date limite de recueil des données.

Chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib, une néphrite à médiation immunitaire a été observée chez 0,4 % (2/489) des patients. La néphrite à médiation immunitaire était de grade 3 chez 2 (0,4 %) de ces patients.

Le délai médian d'apparition de la néphrite à médiation immunitaire était de 1,2 mois (intervalle : 2,9 semaines à 1,8 mois). La durée médiane de la réaction était de 1,3 semaine (intervalle : plus de 4 jours à 1,3 semaine).

L'administration d'avélumab n'a été interrompue chez aucun patient en raison d'une néphrite à médiation immunitaire. Les 2 patients ayant présenté une néphrite à médiation immunitaire ont tous les deux été traités par de fortes doses de corticoïdes pendant une durée médiane de 1,1 semaine (intervalle : 3 jours à 1,9 semaine). La néphrite à médiation immunitaire était résolue chez 1 (50 %) des 2 patients au moment de la date limite de recueil des données.

Hépatotoxicité (en association avec axitinib)
Chez les patients traités par avélumab en association avec axitinib, une augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT de grade 3 et de grade 4 a été rapportée chez, respectivement, 9 % et 7 % des patients.

Chez les patients ayant présenté un taux d'ALAT ≥ 3 fois la LNS (grades 2-4, n = 82), le taux d'ALAT a régressé à un grade 0-1 dans 92 % des cas.

Parmi les 73 patients traités de nouveau par avélumab (59 %) ou axitinib (85 %) en monothérapie, ou les deux (55 %), 66 % n'ont pas montré de

nouvelle augmentation du taux d'ALAT ≥ 3 fois la LNS.

Effets de la classe des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire
Des cas avec l'effet indésirable suivant ont été rapportés au cours du traitement par d'autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, qui peuvent également survenir au cours du traitement par avélumab : insuffisance pancréatique exocrine, maladie coeliaque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage a été rapporté chez trois patients qui ont reçu une dose d'avélumab entre 5 % à 10 % supérieure à la dose recommandée. Les patients n'ont présenté aucun symptôme, le surdosage n'a nécessité aucun traitement et l'administration d'avélumab a été poursuivie.

En cas de surdosage, les signes ou symptômes d'effets indésirables doivent être étroitement surveillés chez les patients. Le traitement visera à prendre en charge les symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, inhibiteurs de PD-1/PDL–1 (*Programmed cell death protein 1/death ligand 1*) ; Code ATC : L01FF04.

Mécanisme d'action

Avélumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre le ligand de la protéine de mort programmée 1 (PD-L1). Avélumab se lie au PD-L1 et bloque l'interaction entre le PD-L1 et ses récepteurs, PD-1 (protéine de mort programmée 1) et B7.1. Cela conduit à la suppression des effets inhibiteurs du PD-L1 sur les lymphocytes T $CD8^+$ cytotoxiques, rétablissant ainsi les réponses anti-tumorales des lymphocytes T. Il a également été montré qu'avélumab induisait une lyse directe des cellules tumorales par les cellules Natural Killer (NK) via la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

Efficacité et sécurité cliniques

Carcinome à cellules de Merkel (étude EMR100070-003)
L'efficacité et la sécurité d'avélumab ont été évaluées dans le cadre de l'étude multicentrique monobras EMR100070-003, une étude en deux parties. La partie A était une étude menée chez des patients atteints de CCM métastatique confirmé histologiquement, dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie administrée pour traiter les métastases à distance et qui présentaient une espérance de vie de plus de 3 mois. La partie B incluait des patients atteints de CCM métastatique confirmé histologiquement n'ayant jamais reçu de traitement systémique dans le cadre de la maladie métastatique.

Les patients présentant des métastases actives ou des antécédents de métastases dans le système nerveux central (SNC), une maladie auto-immune active ou antérieure, des antécédents d'autres tumeurs malignes dans les 5 années précédentes, une greffe d'organe, une affection nécessitant un traitement immunosuppresseur ou une infection active par le VIH, ou une hépatite B ou C ont été exclus.

Les patients ont reçu avélumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients présentant une progression radiologique de la maladie non associée à une détérioration clinique significative, c'est-à-dire les patients ne présentant pas de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes existants, dont l'indice de performance n'a pas évolué depuis plus de deux semaines et ne nécessitant pas de traitement de rattrapage, ont pu poursuivre le traitement.

Des évaluations de la réponse tumorale ont été menées toutes les 6 semaines à l'aide des critères RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in*

Solid Tumours, critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides), par un IERC (*Independent Endpoint Review Committee*, comité indépendant de revue des critères d'évaluation).

Étude 003, partie A – patients traités précédemment
Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la meilleure réponse globale (MRG) confirmée ; les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la durée de réponse (DDR), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Une analyse de l'efficacité a été réalisée chez l'ensemble des 88 patients après une durée de suivi minimale de 36 mois. Les patients ont reçu un nombre médian de 7 doses d'avélumab (intervalle : 1 dose à 95 doses) et la durée médiane du traitement a été de 17 semaines (intervalle : 2 semaines à 208 semaines).

Parmi les 88 patients, 65 (74 %) étaient de sexe masculin ; l'âge médian était de 73 ans (intervalle : 33 ans à 88 ans) ; 81 patients (92 %) étaient caucasiens ; 49 patients (56 %) et 39 patients (44 %) présentaient un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 et 1, respectivement.

Globalement, 52 (59 %) patients avaient reçu au préalable 1 traitement anticancéreux pour leur CCM, 26 (30 %) avaient reçu 2 traitements et 10 (11 %) avaient reçu 3 traitements ou plus. Quarante-sept (53 %) patients présentaient des métastases viscérales.

Le Tableau 4 résume les résultats de l'évaluation des critères d'efficacité chez les patients traités par avélumab à la dose recommandée dans la partie A de l'étude EMR100070-003, après une durée de suivi minimale de 36 mois. La survie globale a été évaluée dans une analyse avec une durée de suivi minimale de 44 mois. La SG médiane a été de 12,6 mois (IC à 95 % : 7,5 ; 17,1).

Tableau 4 : Réponse au traitement par avélumab à 10 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (partie A)*

Critères d'efficacité (partie A) (critères RECIST v1.1, évalués par l'IERC)	Résultats (N = 88)
Taux de réponse objective (TRO)	
Taux de réponse, RC + RP** n (%)	29 (33,0 %)
(IC à 95 %)	(23,3 ; 43,8)
Meilleure réponse globale (MRG) confirmée	
Réponse complète (RC)** n (%)	10 (11,4 %)
Réponse partielle (RP)** n (%)	19 (21,6 %)
Durée de réponse (DDR)[a]	
Médiane, mois	40,5
(IC à 95 %)	(18 ; non évaluable)
Minimale, maximale (mois)	2,8 ; 41,5+
≥ 6 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	93 % (75 ; 98)
≥ 12 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	71 % (51 ; 85)
≥ 24 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	67 % (47 ; 82)
≥ 36 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	52 % (26 ; 73)
Survie sans progression (SSP)	
SSP médiane, mois	2,7
(IC à 95 %)	(1,4 ; 6,9)
Taux de SSP à 6 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	40 % (29 ; 50)
Taux de SSP à 12 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	29 % (19 ; 39)
Taux de SSP à 24 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	26 % (17 ; 36)
Taux de SSP à 36 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	21 % (12 ; 32)

IC : intervalle de confiance ; RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) ; IERC : *Independent Endpoint Review Committee* (comité indépendant de revue des critères d'évaluation) ; K-M : Kaplan-Meier ; le signe + signale une valeur censurée
* Données d'efficacité après une durée de suivi minimale de 36 mois (date limite de prise en compte des données : 14 septembre 2018)
** La RC ou la RP a été confirmée lors d'une évaluation ultérieure de la tumeur.
[a] Basée sur le nombre de patients ayant présenté une réponse confirmée (RC ou RP)

Le délai médian d'apparition de la réponse a été de 6 semaines (intervalle : 6 semaines à 36 semaines) après la première dose d'avélumab. Chez 22 des 29 patients (76 %) ayant répondu au traitement, la réponse a été obtenue dans les 7 semaines après la première dose d'avélumab.

Les estimations de Kaplan-Meier correspondant à la SSP chez les 88 patients (partie A) atteints de CCM métastatique sont présentées dans la Figure 1.

Figure 1 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST v1.1, évalués par l'IERC (partie A, durée de suivi minimale de 36 mois)

Estimation par la méthode de Kaplan-Meier

Survie sans progression, déterminée par l'IERC (mois)

bre de
nts à risque

Des échantillons tumoraux ont été analysés afin d'évaluer l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales ainsi que la présence du polyomavirus de Merkel (MCV) en utilisant un test d'immunohistochimie (IHC) expérimental. Le Tableau 5 résume les taux de réponse objective selon l'expression de PD-L1 et le statut du MCV chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (Partie A).

Tableau 5 : Taux de réponse objective selon l'expression de PD-L1 et le statut tumoral du MCV chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (Partie A)

	Avélumab TRO (IC à 95 %)*
Expression de PD-L1, seuil de ≥ 1 %	N = 74[a]
Positive (n = 58)	36,2 % (24,0 ; 49,9)
Négative (n = 16)	18,8 % (4,0 ; 45,6)
Statut tumoral du MCV par IHC	N = 77[b]
Positif (n = 46)	28,3 % (16,0 ; 43,5)
Négatif (n = 31)	35,5 % (19,2 ; 54,6)

IHC : immunohistochimie ; MCV : polyomavirus de Merkel ; TRO : taux de réponse objective
* TRO (date limite de prise en compte des données : 14 septembre 2018)
a Basé sur les données des patients évaluables pour l'expression de PD-L1
[b] Basé sur les données des patients évaluables pour la recherche de MCV par immunohistochimie (IHC)

Étude 003, partie B – patients n'ayant pas reçu de traitement systémique dans le cadre de la maladie métastatique
Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était l'obtention d'une réponse durable, définie comme une réponse objective (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) d'une durée d'au moins 6 mois ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient la MRG, la DDR, la SSP et la SG.

L'analyse primaire pour la Partie B a porté sur 116 patients ayant reçu au moins une dose d'avélumab suivis sur une durée minimale de 15 mois à la date limite de prise en compte des données (2 mai 2019).

Parmi les 116 patients, 81 (70 %) étaient de sexe masculin, leur âge médian était de 74 ans (intervalle : 41 à 93 ans), 75 (65 %) étaient caucasiens, et 72 (62 %) et 44 (38 %) présentaient un indice de performance ECOG de 0 et 1, respectivement.

Le Tableau 6 résume les résultats de l'analyse primaire des critères d'efficacité, y compris l'estimation des taux à 24 mois selon la méthode de Kaplan-Meier pour la DDR et la SSP, chez les patients traités par avélumab à la dose recommandée dans la partie B de l'étude EMR100070-003.

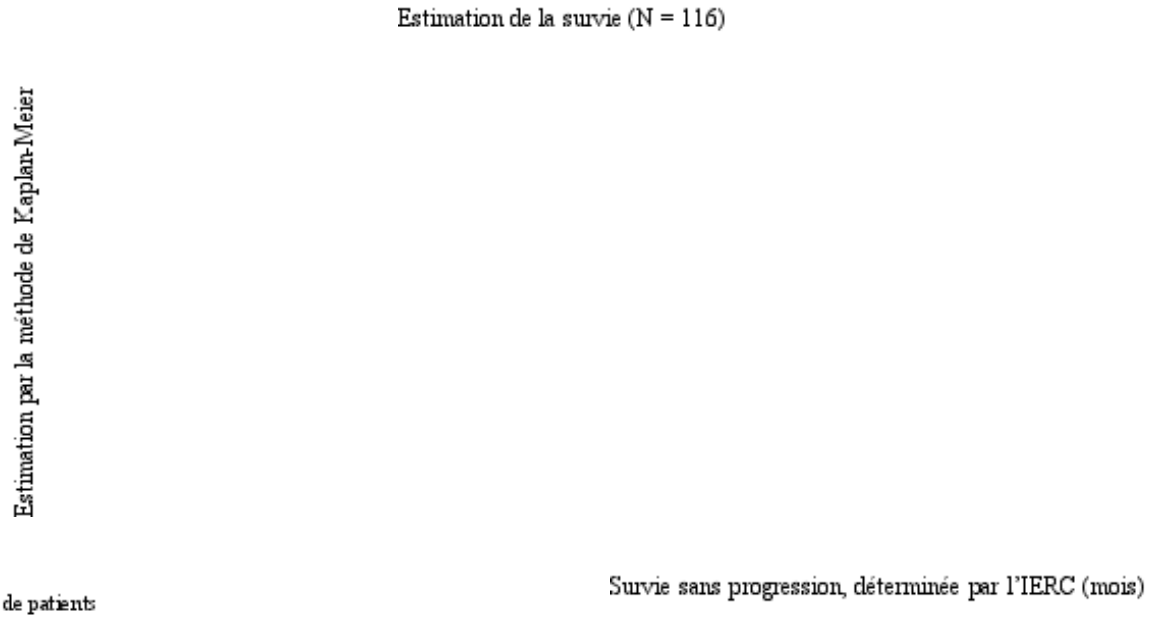
Tableau 6 : Analyse primaire de la réponse au traitement par avélumab à 10 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (Partie B)*

Critères d'efficacité (partie B) (critères RECIST v1.1, évalués par l'IERC)	Résultats (N = 116)
Réponse durable	
≥ 6 mois	30,2 %
(IC à 95 %)	(22,0 ; 39,4)
Taux de réponse objective (TRO)	
Taux de réponse, RC + RP** n (%)	46 (39,7 %)
(IC à 95 %)	(30,7 ; 49,2)
Meilleure réponse globale (MRG) confirmée	
Réponse complète (RC)** n (%)	19 (16,4 %)
Réponse partielle (RP)** n (%)	27 (23,3 %)
Durée de réponse (DDR)[a]	
Médiane, mois	18,2
(IC à 95 %)	(11,3 ; non évaluable)
Minimale, maximale (mois)	1,2 ; 28,3
≥ 3 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	89 % (75 ; 95)
≥ 6 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	78 % (63 ; 87)
≥ 12 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	66 % (50 ; 78)
≥ 18 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	52 % (34 ; 67)
≥ 24 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	45 % (25 ; 63)
Survie sans progression (SSP)	
SSP médiane, mois	4,1
(IC à 95 %)	(1,4 ; 6,1)
Taux de SSP à 3 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	51 % (42 ; 60)
Taux de SSP à 6 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	41 % (32 ; 50)
Taux de SSP à 12 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	31 % (23 ; 40)
Taux de SSP à 24 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)	20 % (12 ; 30)

IC : intervalle de confiance ; RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) ; IERC : *Independent Endpoint Review Committee* (comité indépendant de revue des critères d'évaluation) ; K-M : Kaplan-Meier
* Données d'efficacité après une durée de suivi minimale de 15 mois (date limite de prise en compte : 2 mai 2019)
** La RC ou la RP a été confirmée lors d'une évaluation ultérieure de la tumeur.
[a] Basée sur le nombre de patients ayant présenté une réponse confirmée (RC ou RP)

La Figure 2 présente les estimations de Kaplan-Meier correspondant à la SSP d'après l'analyse primaire pour les 116 patients inclus dans la partie B, après une durée de suivi minimale de 15 mois.

Figure 2 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) selon les critères RECIST v1.1, évalués par l'IERC (Partie B, N = 116)



bre de patients
ue

Des échantillons tumoraux ont été analysés afin d'évaluer l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales ainsi que la présence du MCV en utilisant un test de IHC expérimental. Le Tableau 7 résume les taux de réponse objective selon l'expression de PD-L1 et le statut du MCV chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (Partie B).

Tableau 7 : Taux de réponse objective selon l'expression de PD-L1 et le statut tumoral du MCV chez les patients atteints de CCM métastatique dans l'étude EMR100070-003 (Partie B)

	Avélumab TRO (IC à 95 %)*
Expression de PD-L1, seuil de ≥ 1 %	N = 108[a]
Positive (n = 21)	61,9 % (38,4 ; 81,9)
Négative (n = 87)	33,3 % (23,6 ; 44,3)
Statut tumoral du MCV par IHC	N = 107[b]
Positif (n = 70)	34,3 % (23,3 ; 46,6)
Négatif (n = 37)	48,6 % (31,9 ; 65,6)

IHC : immunohistochimie ; MCV : polyomavirus de Merkel ; TRO : taux de réponse objective
* TRO (date limite de prise en compte des données : 2 mai 2019)
[a] Basé sur les données des patients évaluables pour l'expression de PD-L1
[b] Basé sur les données des patients évaluables pour la recherche de MCV par IHC

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (étude B9991001)
L'efficacité et la sécurité d'avélumab ont été démontrées dans le cadre de l'étude B9991001, une étude randomisée, multicentrique, ouverte, menée chez 700 patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique non résécable, dont la maladie n'avait pas progressé sous 4-6 cycles de chimiothérapie d'induction de première ligne à base de platine. Les patients souffrant d'une maladie auto-immune ou présentant une affection nécessitant une immunosuppression étaient exclus de l'étude.

La randomisation a été stratifiée en fonction de la meilleure réponse à la chimiothérapie (RC/RP versus maladie stable [MS]) et de la localisation des métastases (viscérales versus non-viscérales) au moment de l'instauration de la chimiothérapie d'induction de première ligne. Les patients ont été randomisés (1:1) en vue de recevoir soit une perfusion intraveineuse d'avélumab à 10 mg/kg toutes les 2 semaines en plus des meilleurs soins de support (MSS), soit les MSS seuls.

L'administration d'avélumab était autorisée au-delà de la progression de la maladie, telle que définie par les critères RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) d'après la revue centralisée indépendante réalisée en aveugle (BICR, pour *Blinded Independent Central Review*), si le patient était cliniquement stable et considéré comme tirant un bénéfice clinique, selon l'investigateur. L'évaluation du statut de la tumeur a été réalisée à l'inclusion, 8 semaines après la randomisation, puis toutes les 8 semaines jusqu'à 12 mois après la randomisation et toutes les 12 semaines par la suite, jusqu'à la progression documentée de la maladie confirmée par le BICR sur la base des critères RECIST v1.1.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre le bras avélumab plus MSS et le bras MSS seuls. Caractéristiques initiales : âge médian de 69 ans (intervalle : 32 à 90), 66 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 77 % étaient de sexe masculin, 67 % étaient de type caucasien et l'indice de performance ECOG était de 0 (61 %) ou 1 (39 %) pour les deux bras.

Pour la chimiothérapie d'induction de première ligne, 56 % des patients ont reçu du cisplatine plus de la gemcitabine, 38 % des patients ont reçu du carboplatine plus de la gemcitabine et 6 % des patients ont reçu du cisplatine plus de la gemcitabine et du carboplatine plus de la gemcitabine (c.-à-d. que ces patients ont reçu un ou plusieurs cycles de chaque association). La meilleure réponse à la chimiothérapie d'induction de première ligne était une RC ou une RP (72 %) ou une MS (28 %). La localisation des métastases avant la chimiothérapie était viscérale (55 %) ou non viscérale (45 %). Cinquante-et-un pour cent des patients présentaient une tumeur PD-L1-positive. Six pour cent des patients du bras avélumab plus MSS et 44 % des patients du bras MSS seuls ont reçu un autre inhibiteur du point de contrôle PD-1/PD-L1 après l'arrêt du traitement.

Le critère d'efficacité principal était la surgie globale (SG) pour l'ensemble des patients randomisés et chez les patients présentant une tumeur PD-L1-positive. La survie sans progression (SSP), calculée sur base de l'examen BICR selon les critères RECIST v1.1, constituait un autre critère d'évaluation de l'efficacité. Les critères d'efficacité ont été mesurés à partir de la randomisation après 4 à 6 cycles de chimiothérapie d'induction à base de platine.

Le statut PD-L1 de la tumeur a été évalué à l'aide du test Ventana PD-L1 (SP263). Un statut PD-L1 positif était établi lorsque ≥ 25 % des cellules tumorales présentaient une coloration des protéines PD-L1 ; ≥ 25 % des cellules immunitaires présentaient une coloration des protéines PD-L1 si > 1 % de la zone tumorale contenait des cellules immunitaires ; ou 100 % des cellules immunitaires présentaient une coloration des protéines PD-L1 si = 1 % de la zone tumorale contenait des cellules immunitaires.

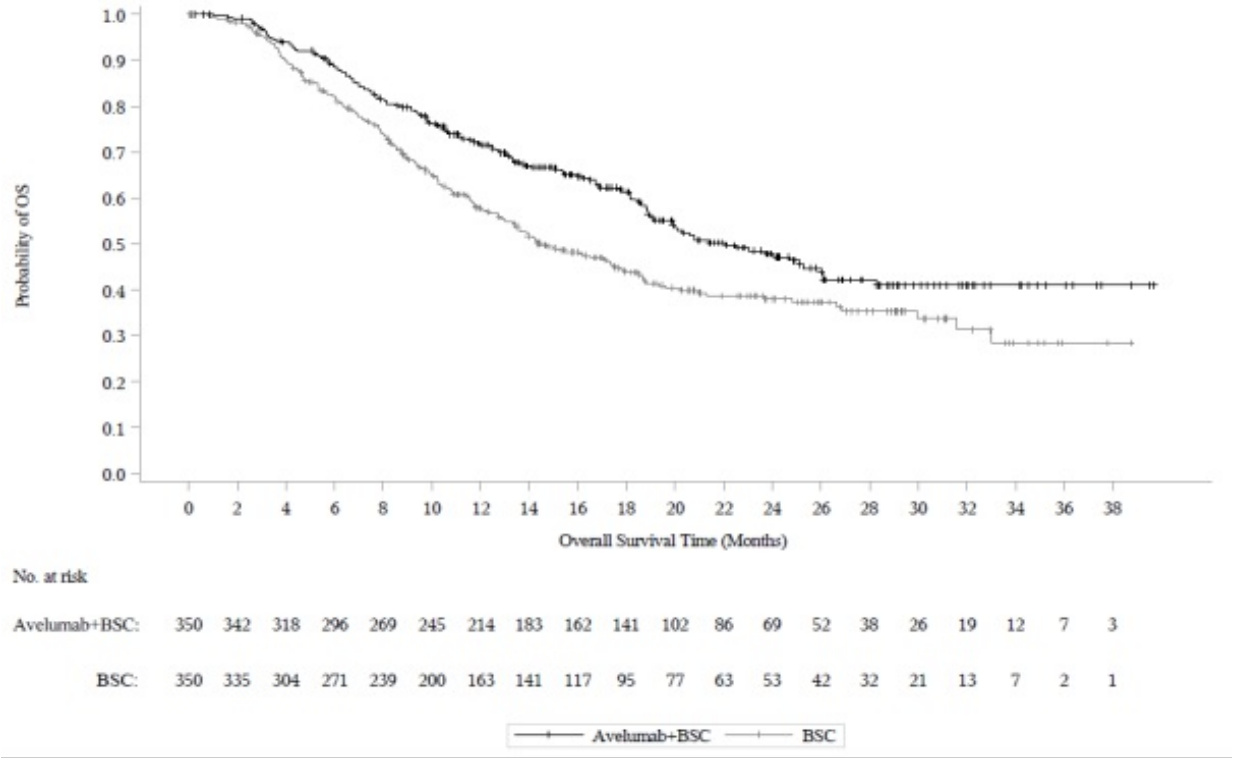
Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie (date limite de recueil des données : 21 octobre 2019), le critère principal de l'étude B9991001 pour la SG était rempli dans les deux populations co-primaires : chez l'ensemble des patients randomisés avec une SG médiane de 21,4 mois (IC à 95 % : 18,9 ; 26,1 ; HR : 0,69 ; IC à 95 % : 0,556 ; 0,863) dans le bras avélumab plus MSS et avec une SG médiane de 14,3 mois (IC à 95 % : 12,9 ; 17,8) dans le bras MSS seuls. Pour les patients présentant des tumeurs PD-L1-positives, la SG médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 20,3 ; non atteinte ; HR : 0,56 ; IC à 95 % : 0,404 ; 0,787) dans le bras avélumab plus MSS et la SG médiane dans le bras MSS seuls était de 17,1 mois (IC à 95 % : 13,5 ; 23,7). Les données de SG actualisées à la date limite du 19 janvier2020 et les données de SSP à la date limite du 21 octobre 2019 sont présentées ci-dessous dans le tableau 8 et sur la figure 3 et la figure 4.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité en fonction de l'expression de PD-L1 dans l'étude B9991001

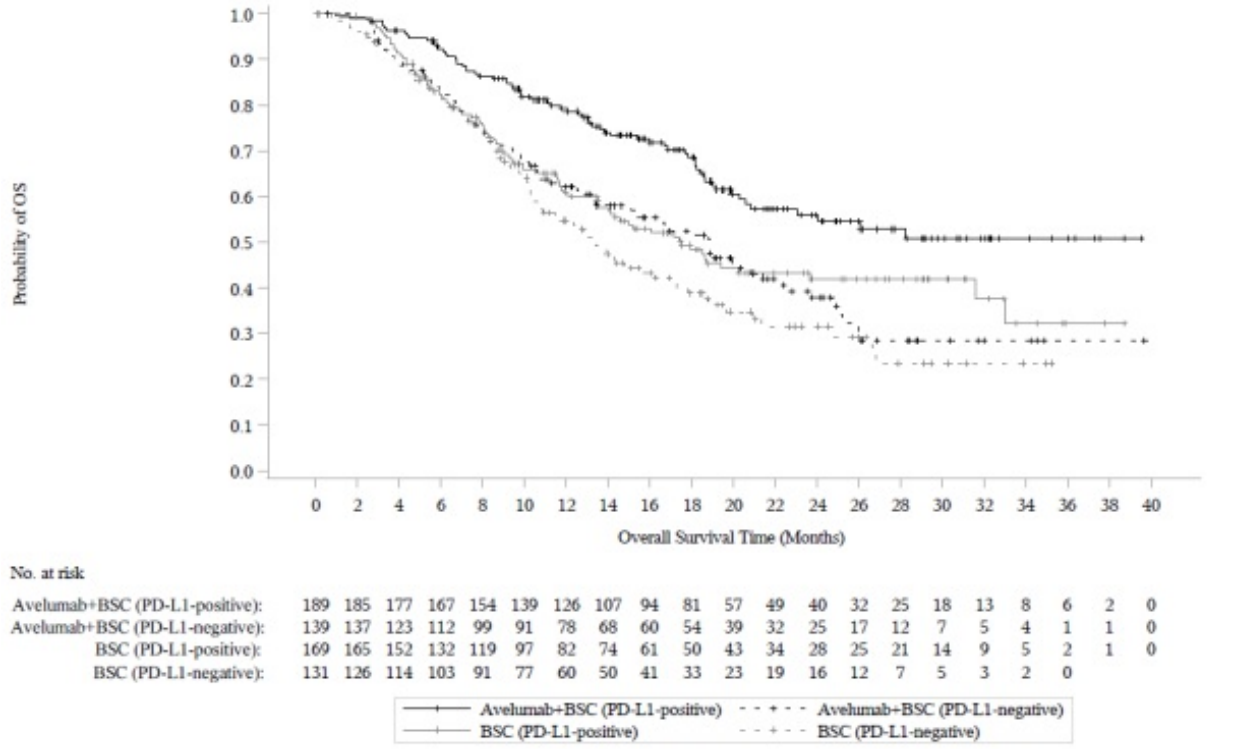
Critères d'efficacité	Avélumab plus MSS	MSS	Avélumab plus MSS	MSS	Avélumab plus MSS	MSS
	(N = 350)	(N = 350)	(N = 189)	(N = 169)	(N = 139)	(N = 131)
	Tous les patients randomisés		**Tumeurs PD-L1-positives**		**Tumeurs PD-L1-négatives**[c]	
Survie globale (SG)[a]						
Événements (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Médiane en mois	22,1	14,6	NÉ	17,5	18,9	13,4
(IC à 95 %)	(19,0 ; 26,1)	(12,8 ; 17,8)	(20,6 ; NÉ)	(13,5 ; 31,6)	(13,3 ; 22,1)	(10,4 ; 17,3)
Hazard ratio	0,70		0,60		0,83	
(IC à 95 %)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
Valeur bilatérale de p[d]	0,0008		0,0019		-	
Survie sans progression (SSP)[b, e, f]						
Événements (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Médiane en mois	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(IC à 95 %)	(3,5 ; 5,5)	(1,9 ; 2,7)	(3,7 ; 7,4)	(1,9 ; 3,5)	(2,0 ; 3,7)	(1,9 ; 2,1)
Hazard ratio	0,62		0,56		0,63	
(IC à 95 %)	(0,519 ; 0,751)		(0,431 ; 0,728)		(0,474 ; 0,847)	
Valeur bilatérale de p[d]	< 0,0001		< 0,0001		-	

IC : intervalle de confiance ; K-M : Kaplan-Meier ; NÉ : non évaluable
Remarque : 72 patients (22 patients du groupe avélumab plus MSS et 50 patients du groupe MSS seuls) présentaient une tumeur dont le statut PD-L1 était inconnu.
[a] La date limite de recueil des données pour la SG était le 19 janvier 2020
[b] La date limite de recueil des données pour la SSP était le 21 octobre 2019
[c] Les analyses des populations PD-L1-négatives étaient exploratoires et aucun test formel n'a été réalisé
[d] Valeur de p basée sur le log-rank stratifié
[e] Basée sur l'examen BICR selon les critères RECIST v1.1
[f] Les motifs de censure de la SSP suivent un ordre hiérarchique séquentiel : aucune évaluation adéquate à l'inclusion, instauration d'un nouveau traitement contre le cancer, événement après 2 ou plusieurs évaluations manquantes, retrait du consentement, perdu de vue, aucune évaluation tumorale adéquate après l'inclusion, en cours sans événement

Figure 3 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) en fonction de l'expression de PD-L1 (date limite de recueil des données : 19 janvier 2020) – population d'analyse complète

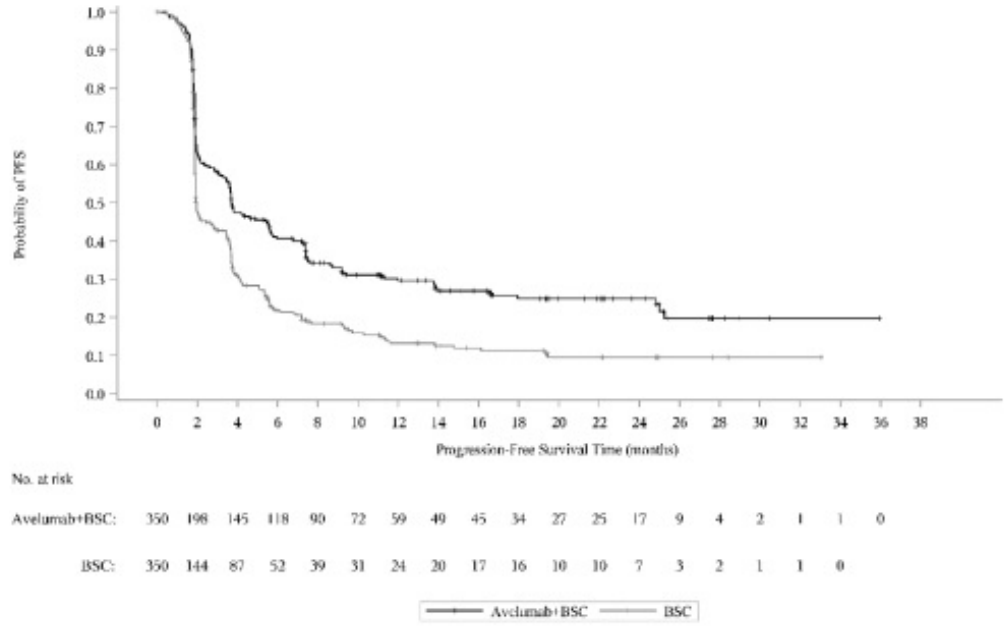


(A) : Tous les patients randomisés

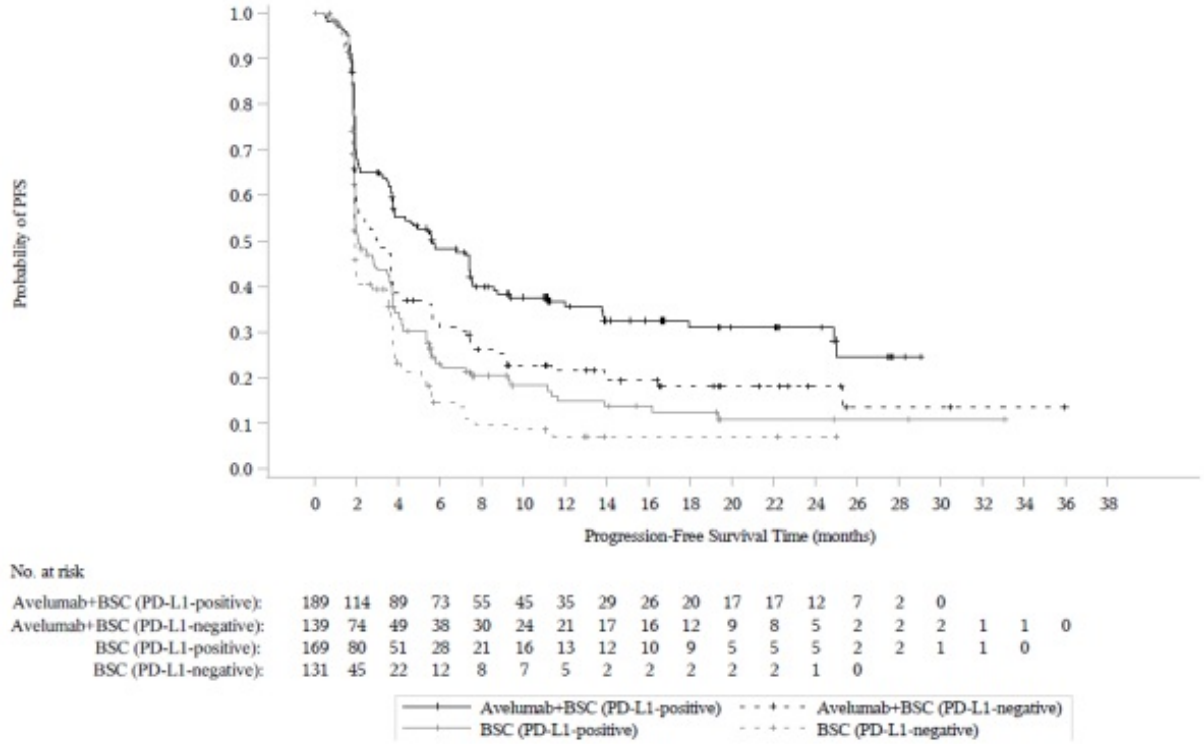


(B) : Patients en fonction de l'expression de PD-L1

Figure 4 : Estimations de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) en fonction de l'expression de PD-L1, selon l'examen BICR (RECIST v1.1) (date limite de recueil des données : 21 octobre 2019) – population d'analyse complète



(A) : Tous les patients randomisés



(B) : Patients en fonction de l'expression de PD-L1

Carcinome à cellules rénales (étude B9991003)
L'efficacité et la sécurité d'avélumab en association avec axitinib ont été démontrées dans le cadre de l'étude B9991003, une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant avélumab en association avec axitinib chez 886 patients atteints de CCR à cellules claires à un stade avancé ou métastatique non traité.

Les patients ont été inclus indépendamment de leur groupe de risque pronostique et de l'expression tumorale de PD-L1, et devaient présenter au moins une lésion mesurable (comme définie dans la version 1.1 des critères RECIST [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*]) n'ayant pas été irradiée auparavant. Les patients ayant reçu un traitement systémique antérieur dirigé contre le CCR avancé ou métastatique, une immunothérapie systémique antérieure à base d'IL-2, d'IFN-α, ou d'anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4, ceux présentant des métastases cérébrales actives, une maladie auto-immune active susceptible de s'aggraver en cas de traitement par des agents immunostimulants ou des antécédents d'autres tumeurs malignes dans les 5 dernières années, et ceux ayant reçu une greffe d'organe n'ont pas été admis dans l'étude.

La randomisation a été stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 ou 1) et de la région (États-Unis, Canada/Europe occidentale ou le reste du monde). Les patients ont été randomisés (1:1) dans l'un des groupes de traitement suivants :

- Avélumab 10 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines en association avec axitinib 5 mg deux fois par jour par voie orale (N = 442). Les patients qui avaient toléré axitinib 5 mg deux fois par jour sans évènement indésirable de grade 2 ou plus dû à axitinib pendant 2 semaines consécutives pouvaient passer à 7 mg puis à 10 mg deux fois par jour. Axitinib pouvait être interrompu ou réduit à 3 mg deux fois par jour puis à 2 mg deux fois par jour pour gérer sa toxicité.
- Sunitinib 50 mg une fois par jour par voie orale pendant 4 semaines suivi par 2 semaines sans traitement (N = 444) jusqu'à la progression radiologique ou clinique, ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le traitement par avélumab et axitinib a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie telle que définie par les critères RECIST v1.1 et constatée par un examen centralisé indépendant réalisé en aveugle (BICR, pour *Blinded Independent Central Review*), ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'administration d'avélumab et axitinib était permise au-delà de la progression de la maladie définie par les critères RECIST sur la base de l'évaluation, par l'investigateur, des risques et bénéfices pour le patient ainsi que de la situation clinique de ce dernier, notamment l'indice de performance, les symptômes cliniques, les évènements indésirables et les données de laboratoire. La majorité (n = 160, 71,4 %) des patients dont la maladie avait évolué ont poursuivi le traitement par les deux médicaments après la progression. L'évaluation du statut tumoral a été réalisée à l'inclusion, après la randomisation à 6 semaines puis toutes les 6 semaines jusqu'à 18 mois après la randomisation, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie confirmée par le BICR.

Les critères d'efficacité primaires étaient la survie sans progression (SSP), telle qu'évaluée par le BICR à partir des critères RECIST v 1.1, et la survie globale (SG) dans le cadre du traitement de première intention des patients atteints de CCR à un stade avancé dont les tumeurs étaient PD-L1-positives (niveau d'expression de PD-L1 ≥ 1 %). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la SSP basée sur le BICR d'après les critères RECIST v 1.1 et la SG indépendamment de l'expression de PD-L1. Le statut PD-L1 a été déterminé par immunohistochimie. Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient la réponse objective (RO), le délai d'apparition de la réponse (DAR) et la durée de réponse (DDR).

Caractéristiques de la population de l'étude : âge médian de 61 ans (intervalle : 27,0 à 88,0), 38 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 75 % étaient de sexe masculin, 75 % étaient caucasiens et leur indice de performance ECOG était de 0 (63 %) ou 1 (37 %).

La répartition des patients par groupe de risque selon la classification de l'IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) était la suivante : 21 % favorable, 62 % intermédiaire et 16 % défavorable. La répartition des patients par groupe de risque selon la classification du MSKCC (*Memorial Sloan–Kettering Cancer Center*) était la suivante : 22 % favorable, 65 % intermédiaire et 11 % défavorable.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 9 et la Figure 5, à la date de recueil des données du 28 janvier 2019. Avec un suivi médian de la SG de 19 mois, les données concernant la SG étaient immatures avec 27 % de décès. Le rapport de risque observé pour la SG était de 0,80 (IC à 95 % : 0,616 ; 1,027) pour avélumab en association avec axitinib par rapport au sunitinib.

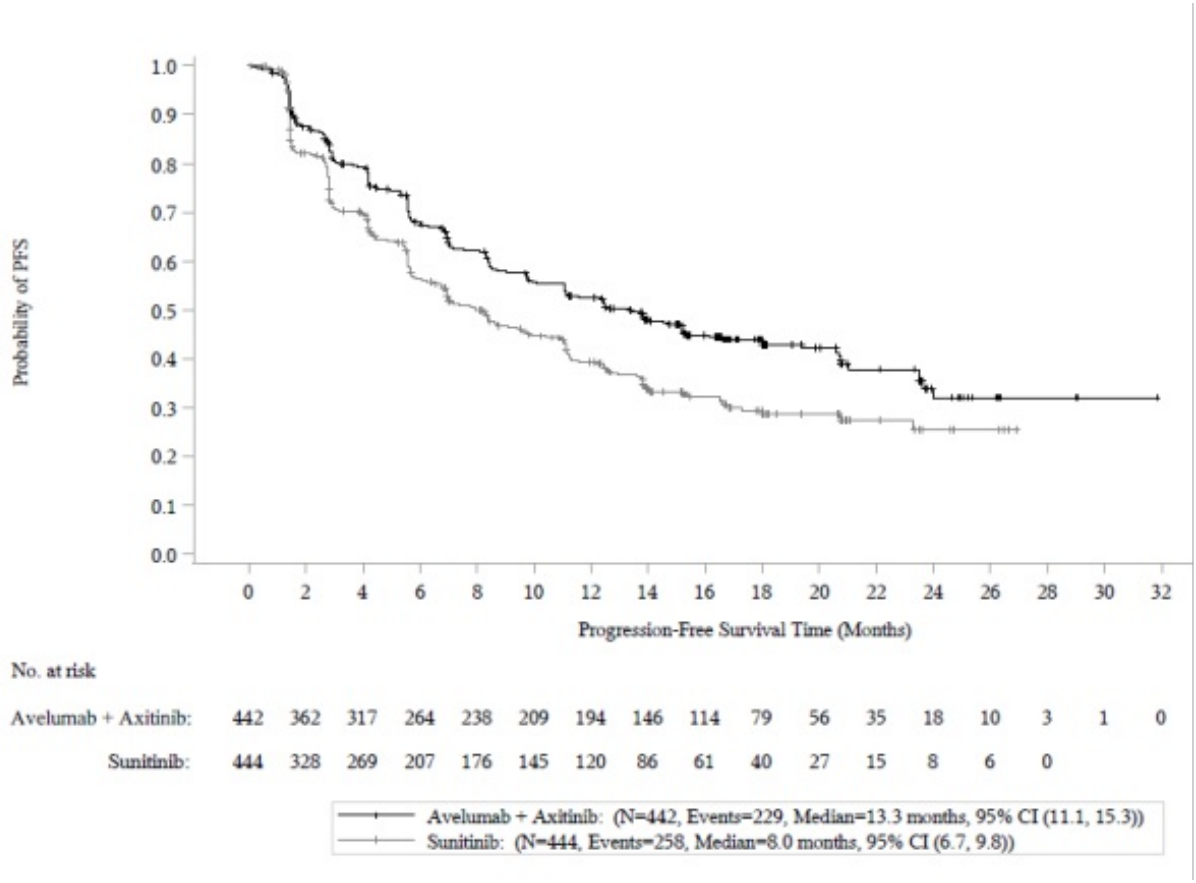
Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'étude B9991003 chez les patients indépendamment de l'expression de PD-L1.

Critères d'efficacité (basés sur le BICR)	**Avélumab plus axitinib** (N = 442)	**Sunitinib** (N = 444)
Survie sans progression (SSP)		
Événements (%)	229 (52)	258 (58)
Médiane en mois (IC à 95 %)	13,3 (11,1 ; 15,3)	8,0 (6,7 ; 9,8)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,69 (0,574 ; 0,825)	
Valeur de *p**	< 0,0001	
Taux de SSP à 12 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)**	52,4 % (47,4 ; 57,2)	39,2 % (34,1 ; 44,2)
Taux de SSP à 18 mois selon la méthode de K-M (IC à 95 %)**	43,9 % (38,8 ; 49,0)	29,3 % (24,2 ; 34,6)
Taux de réponse objective (TRO) confirmée		
Taux de réponse objective (TRO) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(IC à 95 %)	47,7 ; 57,2	23,2 ; 31,6
Réponse complète (RC) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Réponse partielle (RP) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Délai d'apparition de la réponse (DAR)		
Médiane, mois (intervalle)	2,7 (1,2 ; 20,7)	4,0 (1,2 ; 18,0)
Durée de réponse (DDR)		
Médiane, mois (IC à 95 %)	18,5 (17,8 ; NÉ)	NÉ (16,4 ; NÉ)

BICR : *Blinded Independent Central Review* (examen centralisé indépendant réalisé en aveugle) ; IC : intervalle de confiance ; K-M : Kaplan-Meier ; NÉ : non évaluable
* Valeur de *p* (test unilatéral) basée sur le log-rank stratifié
** Les IC sont dérivés de la transformation log-log avec rétro-transformation vers l'échelle non transformée

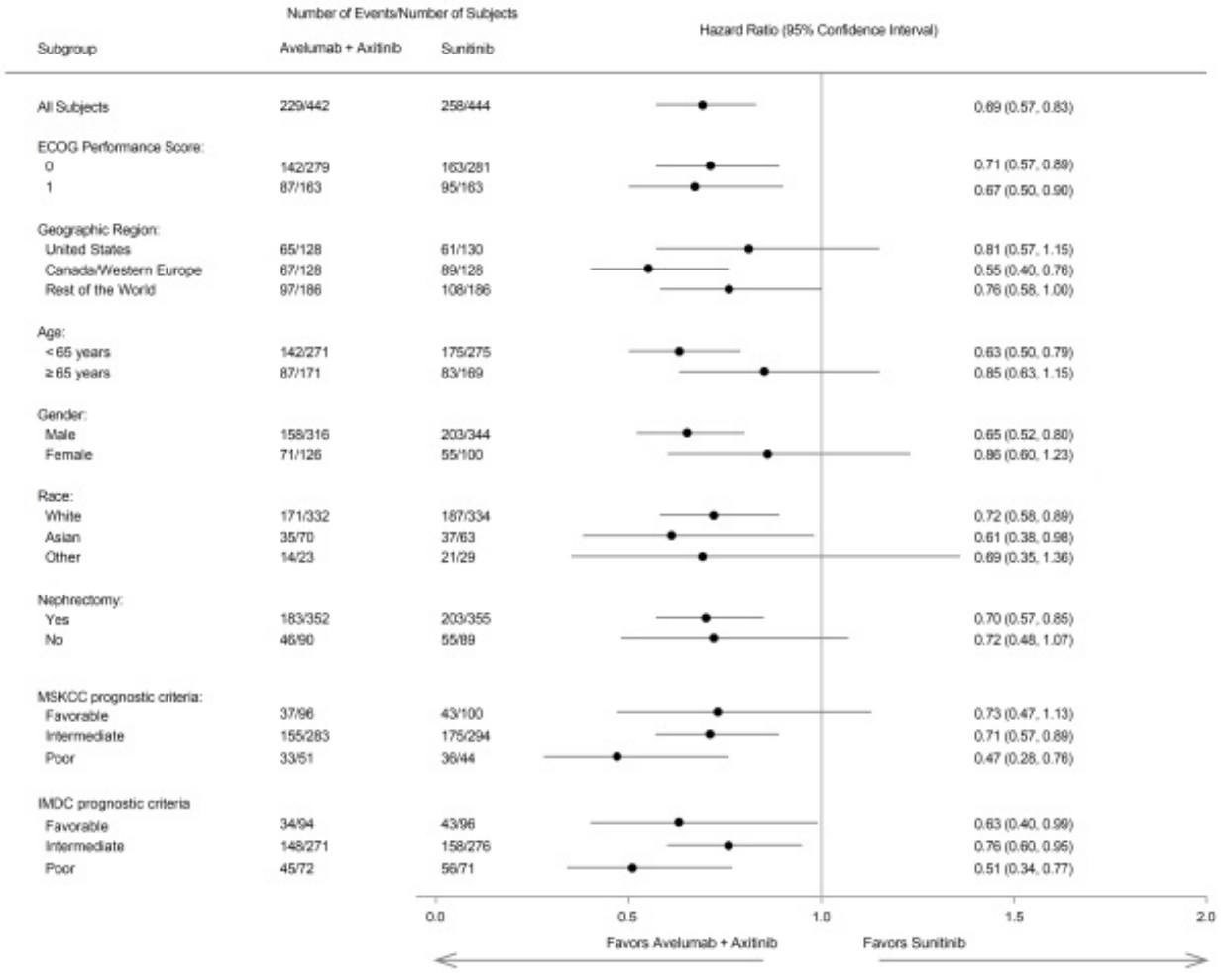
Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression basée sur le BICR chez les patients indépendamment de l'expression

de PD-L1



L'amélioration de la SSP a été observée dans les sous-groupes prédéfinis.

Figure 6 : Graphique en forêt de la survie sans progression basée sur le BICR chez les patients indépendamment de l'expression de PD-L1



Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) apparus sous traitement ont été détectés chez 8,5 % des patients atteints de CCM (étude EMR107000-003 ; 8,9 % dans la partie A et 8,2 % dans la partie B), 19 % des patients atteints de CU (étude B9991001) et 16 % des patients atteints de CCR (étude B9991003). La majorité des AAM étaient de type neutralisant. Aucun effet des AAM ou des anticorps neutralisants (AcN) sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité du médicament n'a été observé.

Population pédiatrique

L'étude MS100070-0306 est une étude multicentrique de phase I/II, en ouvert, visant à évaluer la dose, la sécurité et la tolérance, l'activité antitumorale, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'avélumab chez des patients pédiatriques, de la naissance à moins de 18 ans, atteints de tumeurs solides réfractaires ou en rechute, y compris des tumeurs du système nerveux central (SNC) et des lymphomes, pour lesquels aucun traitement de référence n'est disponible ou en cas d'inéligibilité du patient au traitement existant.

L'étude a inclus 21 patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans (11 patients de ≤ 12 ans et 10 patients de > 12 ans) qui ont reçu l'avélumab à la dose de 10 mg/kg (N = 6) ou 20 mg/kg (N = 15) par voie intraveineuse toutes les 2 semaines jusqu'à progression confirmée de la maladie, décès ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Les types de tumeurs primitives étaient le sarcome des tissus mous/ostéosarcome (N = 12), les tumeurs malignes du SNC (N = 8) et le carcinome gastro-intestinal (N = 1).

Aucune réponse complète (RC) ni réponse partielle (RP) évaluée selon les critères RECIST 1.1 n'a été observée durant cette étude.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bavencio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel, du carcinome urothélial et du carcinome à cellules rénales (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) d'avélumab a été évaluée suivant une approche PK de population pour avélumab en monothérapie et avélumab en association avec axitinib.

D'après l'analyse PK de population pour avélumab en monothérapie et en association avec axitinib, aucune différence cliniquement significative n'est attendue au niveau de l'exposition à avélumab entre les schémas d'administration toutes les 2 semaines à 800 mg ou à 10 mg/kg.

Distribution

Une distribution d'avélumab dans la circulation générale est escomptée et, dans une moindre mesure, dans le compartiment extracellulaire. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 4,72 L.

En cohérence avec la distribution extravasculaire limitée, le volume de distribution d'avélumab à l'état d'équilibre est faible. Comme attendu pour un anticorps, avélumab ne se lie pas de façon spécifique aux protéines plasmatiques.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique de population effectuée chez 1 629 patients, la clairance systémique totale (CL) est de 0,59 L/jour. Lors de l'analyse complémentaire, il a été observé que la CL d'avélumab diminuait avec le temps : la réduction maximale moyenne la plus importante (coefficient de variation [CV%]) par rapport à la valeur initiale avec différents types de tumeurs a été d'environ 32,1 % (CV de 36,2 %).

Les concentrations d'avélumab ont atteint l'état d'équilibre au bout d'environ 4 à 6 semaines (2 à 3 cycles) d'administration répétée à 10 mg/kg toutes les 2 semaines et une accumulation systémique d'un facteur 1,25 environ a été observée.

À la dose recommandée, la demi-vie d'élimination ($t_{½}$) est de 6,1 jours, d'après l'analyse PK de population.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition à avélumab augmente de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 10 mg/kg à 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

Lorsque avélumab à 10 mg/kg a été administré en association avec axitinib à 5 mg, les expositions respectives à avélumab et à axitinib sont restées inchangées par comparaison avec l'administration de chaque agent seul. Aucun élément indiquant une modification cliniquement pertinente de la clairance d'avélumab au fil du temps n'a été observé chez les patients atteints de CCR à un stade avancé.

Populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucune différence au niveau de la clairance systémique totale d'avélumab en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, du statut PD-L1, de la charge tumorale, de la présence d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépatique légère ou modérée.

La clairance systémique totale augmente avec le poids corporel. L'exposition à l'état d'équilibre était approximativement uniforme sur un large intervalle de poids corporels (30 à 204 kg) pour une dose normalisée au poids corporel.

Insuffisance rénale
Aucune différence cliniquement notable n'a été constatée au niveau de la clairance d'avélumab entre les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] de 60 à 89 mL/min, clairance de la créatinine [ClCr] selon la formule de Cockroft-Gault ; n = 623), modérée (DFG de 30 à 59 mL/min, n = 320) et les patients présentant une fonction rénale normale (DFG ≥ 90 mL/min, n = 671).

Avélumab n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min).

Insuffisance hépatique
Aucune différence cliniquement notable n'a été constatée au niveau de la clairance d'avélumab entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LNS et ASAT > LNS ou bilirubine comprise entre 1 et 1,5 fois la LNS, n = 217) et ceux présentant une fonction hépatique normale (bilirubine et ASAT ≤ LNS, n = 1 388) lors de l'analyse PK de population. L'insuffisance hépatique était définie selon les critères du *National Cancer Institute* (NCI) pour l'évaluation de la dysfonction hépatique.

Avélumab n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine comprise entre 1,5 et 3 fois la LNS) ou d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 fois la LNS).

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de l'avélumab a été étudiée chez 21 enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans inclus dans l'étude MS100070-0306, qui ont reçu l'avélumab à la dose de 10 mg/kg (N = 6) ou 20 mg/kg (N = 15) par voie intraveineuse toutes les 2 semaines jusqu'à progression confirmée de la maladie, décès ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Les paramètres PK pédiatriques et les profils PK correspondants pour l'ensemble des patients ont été évalués en fonction de la dose et stratifiés par poids corporel.

Chez les patients pédiatriques traités par l'avélumab à la dose de 20 mg/kg, l'exposition a été similaire ou supérieure à celle des adultes traités à la dose de 10 mg/kg ou de 800 mg d'avélumab. Chez les patients pédiatriques traités à la dose de 10 mg/kg, l'exposition à l'avélumab a été inférieure à celle des adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée chez des singes cynomolgus traités par voie intraveineuse à des doses de 20, 60 ou 140 mg/kg une fois par semaine pendant 1 mois et 3 mois, avec une période de récupération de 2 mois après la période d'administration de 3 mois, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une infiltration périvasculaire de cellules mononucléées a été observée dans le cerveau et la moelle épinière des singes traités par avélumab à une dose ≥ 20 mg/kg pendant 3 mois. Bien qu'aucune relation dose-réponse claire n'ait été mise en évidence, un lien entre cette observation et le traitement par avélumab ne peut être exclu.

Aucune étude des effets d'avélumab sur la reproduction animale n'a été effectuée. La voie PD-1/PD-L1 pourrait être impliquée dans le maintien de la tolérance au fœtus tout au long de la grossesse. Il a été montré, chez les modèles murins gravides, que le blocage de la voie de signalisation du PD-L1 perturbait la tolérance au fœtus, entraînant une augmentation des pertes fœtales. Ces résultats indiquent que l'administration d'avélumab pendant la grossesse expose à un risque potentiel d'effets délétères sur le fœtus, notamment à des taux plus élevés d'avortement ou de mort-né.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérogène ou génotoxique d'avélumab.

Les effets d'avélumab sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Les études de toxicologie en administration répétée sur 1 mois et 3 mois chez le singe n'ont révélé aucun effet notable sur les organes reproducteurs femelles. Un grand nombre des singes mâles utilisés au cours de ces études étaient sexuellement immatures ; par conséquent, aucune conclusion explicite ne peut être tirée concernant les effets sur les organes reproducteurs mâles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Acide acétique glacial
Polysorbate 20 (E432)
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après ouverture

D'un point de vue microbiologique, après ouverture, le médicament doit être dilué et perfusé immédiatement.

Après préparation de la solution pour perfusion

La stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée comme suit :

Préparation de la perfusion	**Conservation entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière**	**Conservation entre 20°C et 25°C sous éclairage intérieur**
Solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)	96 heures	72 heures
Solution pour perfusion de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %)	24 heures	24 heures

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution utilisée ne permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, la solution diluée doit être perfusée immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 mL de solution à diluer dans un flacon (en verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc halo butyle et un opercule scellé en aluminium avec capuchon amovible en plastique.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Bavencio est compatible avec les poches de perfusion en polyéthylène, en polypropylène et en éthylène-acétate de vinyle, avec les flacons en verre, le matériel de perfusion en polychlorure de vinyle et les filtres intégrés avec membranes en polyéther sulfone dotées de pores d'un diamètre de 0,2 micromètre.

Instructions de manipulation

La solution pour perfusion doit être préparée en respectant les règles d'asepsie.

- Le flacon doit être inspecté visuellement afin de rechercher les possibles particules ou changements de coloration. Bavencio est une solution limpide, incolore à légèrement jaune. Si la solution est trouble, a changé de couleur ou contient des particules, le flacon doit être éliminé.
- Une poche de perfusion de dimension appropriée (de préférence 250 mL) contenant une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) doit être utilisée. Le volume nécessaire de Bavencio doit être prélevé dans le(s) flacon(s) et transféré dans la poche de perfusion. Tout flacon entamé ou vide doit être éliminé.
- La solution diluée doit être mélangée en retournant délicatement la poche de façon à éviter de faire mousser la solution ou de la soumettre à une force de cisaillement trop importante.
- La solution doit être inspectée afin de vérifier qu'elle est limpide, incolore et exempte de particules visibles. Une fois préparée, la solution diluée doit être utilisée immédiatement.
- Les autres médicaments ne doivent pas être coadministrés dans la même ligne de perfusion intraveineuse. La perfusion doit être administrée en utilisant un filtre intégré à la ligne de perfusion ou additionnel stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,2 micromètre comme indiqué dans la rubrique 4.2.

Après l'administration de Bavencio, la ligne de perfusion doit être purgée à l'aide d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %).

Ne pas congeler ni agiter la solution diluée. En cas de réfrigération, laisser la solution diluée dans les poches de perfusion intraveineuse revenir à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) avant utilisation.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/17/1214/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2017
Date du dernier renouvellement : 12 mars 2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.