



BAVENCIO[®]
avélumab 20 mg/mL
Solution à diluer pour perfusion

OBJECTIF SURVIE GLOBALE



La **PREMIÈRE*** et **SEULE*** immunothérapie dans le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique à démontrer une amélioration de la survie globale en traitement d'entretien de 1^{re} ligne.¹⁻³

Indication :¹

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 platine.

*En date du 3 mars 2021.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit BAVENCIO[®].
2. HAS. Avis de la Commission de Transparence BAVENCIO[®] du 3 mars 2021.
3. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

MERCK

 **Pfizer**

Recommandations pour le traitement urothélial avancé ou métastatique. Mise à jour du 16 juillet 2020¹

« Le traitement d'entretien par avélumab est recommandé pour les carcinomes urothéliaux métastatiques n'ayant pas progressé sous chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine (4-6 cycles) ». ¹

ESMO
niveau de preuve I, A

Patients éligibles au cisplatine

Chimiothérapie à base
pour les tumeurs n'ay

Patients inéligibles au cisplatine
et statut PD-L1 inconnu ou négatif

Chimiothérapie par ge
pour les tumeurs n'ay

Patients inéligibles au cisplatine
et PD-L1-positifs

Chimiothérapie par ge
pour les tumeurs n'ay
ou atézolizumab ou

*Pour les patients inéligibles au cisplatine et PD-L1 +, l'atézolizumab (anti-PD-L1) ou le pembrolizumab (anti-PD1) disposent d'une AMM, mais ne sont pas pris en charge dans cette indication en France (en l'absence de demande de remboursement sollicitée par les laboratoires).²

PD-1 : protéine de mort programmée 1 ; PD-L1 : ligand de la protéine de mort programmée¹

ent d'entretien de 1^{re} ligne du carcinome

de cisplatine [I, A] suivie par un traitement d'entretien par avélumab
ant pas progressé sous chimiothérapie [I, A]

mcitabine/carboplatine [II, B] suivie par un traitement d'entretien par avélumab
ant pas progressé sous chimiothérapie [I, A]

mcitabine/carboplatine [II, B] suivie par un traitement d'entretien par avélumab
ant pas progressé sous chimiothérapie [I, A]
pembrolizumab [III, B]*

1. ESMO (European Society for Medical Oncology) Guidelines Committee. Update – Bladder Cancer Treatment Recommendations. First-line maintenance treatment recommendations for bladder cancer. 16 juillet 2020. Disponible sur: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>

2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence BAVENCIO® du 3 mars 2021.

BAVENCIO® : UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN LES BÉNÉFICES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ¹

1^{re} LIGNE ²



1. Powles T, Park SH, Voog E, *et al.* Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230.
Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit BAVENCIO®

2^e LIGNE²

IO[®] en traitement
de 1^{re} ligne
chez les patients
ôlés par la CT

Traitement
de 2^e ligne

BAVENCIO® : UNE NOUVELLE OPTION THÉ LES BÉNÉFICES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

MÉTHODOLOGIE

Étude JAVELIN Bladder 100¹

Objectif

Évaluer le bénéfice de l'avelumab en traitement d'entretien de première ligne pour prolonger la survie globale des patients atteints de carcinome urothélial avancé n'ayant pas progressé après une chimiothérapie à base de platine en première intention.

Type d'étude

Étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée (ratio 1:1), en ouvert, menée auprès de 700 patients.

Schéma de l'étude

- Carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique
- Réponse complète, partielle ou maladie stable avec chimiothérapie standard de 1^{re} ligne (4-6 cycles) : gemcitabine + cisplatine ou gemcitabine + carboplatine



Période de 4 à 10
semaines sans
traitement



N = 700

[†] La posologie approuvée pour BAVENCIO® est de 800 mg toutes les 2 semaines. Veuillez vous référer aux informations complètes sur le produit pour les détails de dosage.

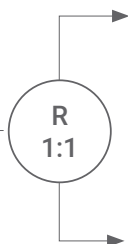
^{*} Les "Meilleurs Soins de Support" ont été administrés selon ce que le médecin traitant jugeait approprié et pouvaient inclure un traitement antibiotique, un complément nutritionnel et d'autres approches de prise en charge des patients à visée palliative (le traitement antitumoral systémique était exclu, mais la radiothérapie locale à visée palliative de lésions isolées était autorisée).

MSS: Meilleurs Soins de Support.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

Randomisation

La randomisation a été stratifiée selon la meilleure réponse à la chimiothérapie (réponse complète/réponse partielle *versus* maladie stable) et le site des métastases (viscérales *versus* non viscérales) lors de l'instauration de la chimiothérapie d'induction de première ligne.



avélumab 10 mg/kg
en perfusion intraveineuse,
toutes les 2 semaines[†]
+ MSS* N = 350

Jusqu'à progression ou toxicité non acceptable

MSS uniquement*
N = 350

Pour atténuer la survenue de réactions liées à la perfusion, un antihistaminique et du paracétamol ont été administrés environ 30 à 60 minutes avant les quatre premières perfusions d'avélumab.

BAVENCIO® : UNE NOUVELLE OPTION THÉ LES BÉNÉFICES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

MÉTHODOLOGIE Étude JAVELIN Bladder 100¹

Principaux critères d'inclusion

- Carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique confirmé par histologie de stade IV (mesurable selon les critères RECIST version 1.1) avant une chimiothérapie de première intention.
- Absence de progression de la maladie (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable) après l'administration de 4 à 6 cycles de chimiothérapie (gemcitabine + cisplatine ou gemcitabine + carboplatine).
- Période sans traitement de 4 à 10 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie.
- ≥ 18 ans.
- Score ECOG de 0 ou 1.
- Échantillon de tumeur récemment obtenu ou archivé.
- Fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates.

Principaux critères d'exclusion

- Traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant dans les 12 derniers mois.
- Contre-indication ou exposition antérieure à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

* Réponse complète ou partielle (d'après les critères RECIST, version 1.1), de la randomisation jusqu'à la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

** Réponse complète, partielle, non complète, une maladie non évolutive, ou une maladie stable pendant ≥ 6 semaines (d'après les critères RECIST, version 1.1), de la randomisation jusqu'à la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

PD-L1 : ligand de la protéine de mort programmée¹.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group (score de performance).

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

Critères d'évaluation

Principal

- Survie globale évaluée à la fois dans la population globale et dans la population PD-L1 positive.

Secondaires

- Survie sans progression.
- Réponse objective complète ou partielle*.
- Délai de réponse.
- Durée de la réponse.
- Contrôle de la maladie**.
- Tolérance.

Revue centralisée par un comité indépendant.

- Les tumeurs ont été évaluées d'après les critères RECIST (version 1.1).
- L'imagerie thoracique, de l'abdomen et du bassin a été réalisée toutes les 8 semaines pendant 12 mois, puis toutes les 12 semaines jusqu'à confirmation de la progression de la maladie.
- L'imagerie du cerveau était nécessaire chez les patients ayant des antécédents de métastases cérébrales ou chez lesquels des métastases cérébrales étaient suspectées.
- Les événements indésirables ont été classés selon les critères de terminologie communs du National Cancer Institute (version 4.03) pour les événements indésirables.
- L'expression de PD-L1 a été évaluée dans des échantillons de tumeurs au moyen du test Ventana PD-L1 (SP263, Ventana Medical Systems).
- Les patients étaient considérés comme « PD-L1 positifs » si ≥ 1 des 3 critères suivants étaient remplis:
 - ≥ 25 % des cellules tumorales colorées pour PD-L1
 - ≥ 25 % des cellules immunitaires colorées pour PD-L1 si > 1 % de la zone tumorale contenait des cellules immunitaires
 - 100 % des cellules immunitaires colorées pour PD-L1 si ≤ 1 % de la zone tumorale contenait des cellules immunitaires

BAVENCIO® : UNE NOUVELLE OPTION THÉ LES BÉNÉFICES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

RÉSULTATS

Étude JAVELIN Bladder 100¹

Caractéristiques des patients à l'inclusion*¹

Âge (années)

Médiane
Intervalle

Site de tumeur primitive - n (%)[†]

Tractus supérieur
Tractus inférieur

Site des métastases avant chimiothérapie - n (%)

Site viscéral
Site non viscéral[‡]

Statut PD-L1 - n (%)

Positif
Négatif
Inconnu

Chimiothérapie d'induction de première ligne - n (%)

Gemcitabine + cisplatine
Gemcitabine + carboplatine
Gemcitabine + cisplatine ou carboplatine[§]
Non rapporté

Meilleure réponse à la chimiothérapie d'induction de première ligne - n (%)

Réponse partielle ou complète
Maladie stable

* La positivité pour le ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) a été définie comme répondant à l'un des critères suivants: expression dans au moins 25 % des cellules tumorales, expression dans au moins 25 % des cellules immunitaires associées à la tumeur si le pourcentage de cellules était supérieur à 1 %, ou expression dans 100 % des cellules immunitaires associées à la tumeur si le pourcentage de cellules immunitaires n'était pas supérieur à 1 % (d'après le test Ventana PD-L1 (SP263)).

** Les patients du groupe avélumab ont reçu de l'avélumab + les meilleurs soins de support, et les patients du groupe contrôle ont reçu les meilleurs soins de support uniquement. Il est possible que le total des pourcentages ne soit pas égal à 100 en raison de l'arrondi.

Population globale		Population PD-L1+	
BAVENCIO® + MSS** (n = 350)	MSS seuls** (n = 350)	BAVENCIO® + MSS** (n = 189)	MSS seuls** (n = 169)
68 37-90	69 32-89	70 37-90	70 32-84
106 (30,3) 244 (69,7)	81 (23,1) 269 (76,9)	44 (23,3) 145 (76,7)	35 (20,7) 134 (79,3)
191 (54,6) 159 (45,4)	191 (54,6) 159 (45,4)	88 (46,6) 101 (53,4)	79 (46,7) 90 (53,3)
189 (54,0) 139 (39,7) 22 (6,3)	169 (48,3) 131 (37,4) 50 (14,3)	189 (100) 0 0	169 (100) 0 0
183 (52,3) 147 (42,0) 20 (5,7) 0	206 (58,9) 122 (34,9) 20 (5,7) 2 (0,6)	101 (53,4) 74 (39,2) 14 (7,4) 0	98 (58,0) 54 (32,0) 15 (8,9) 2 (1,2)
253 (72,3) 97 (27,7)	252 (72,0) 98 (28,0)	139 (73,5) 50 (26,5)	128 (75,7) 41 (24,3)

† Le tractus supérieur était défini comme le bassinnet du rein ou l'uretère et le tractus inférieur comme la vessie, l'urètre ou la prostate.

‡ Les patients atteints d'une maladie localement avancée ont été inclus dans cette catégorie, en plus de ceux présentant uniquement une maladie non viscérale, y compris des métastases osseuses.

§ Cette catégorie inclut les patients qui ont changé de régime à base de platine tout en recevant une chimiothérapie de première intention.

MSS: Meilleurs Soins de Support

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

BAVENCIO® + MSS A DÉMONTRÉ UNE AMÉ DE LA SURVIE GLOBALE DE 7,5 MOIS

RÉSULTATS

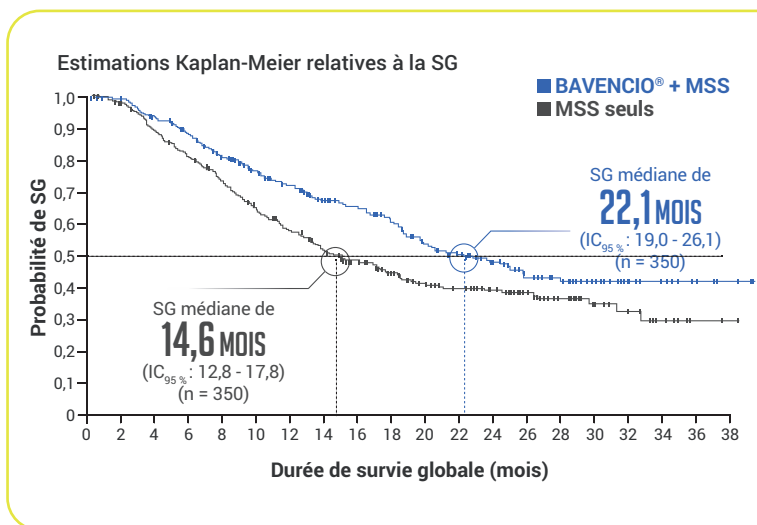
Étude JAVELIN Bladder 100¹

Critère d'efficacité principal^{1,2}

Survie globale – Population globale

(données actualisées à la date limite du 19 janvier 2020²)

La randomisation a débuté après 4 à 6 cycles de chimiothérapie.



MSS: Meilleurs Soins de Support; SG: Survie Globale; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de Confiance.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit BAVENCIO®.

Taux de survie globale¹

(données actualisées à la date limite du 21 octobre 2019)

À 12 mois

71,3 %

BAVENCIO® + MSS
(IC_{95%} : 66,0 - 76,0)



58,4 %

MSS seuls
(IC_{95%} : 52,7 - 63,7)

7,5 MOIS
d'amélioration
de la SG médiane

Réduction du risque
de décès de 30 %

HR : 0,70

(IC_{95%} : 0,56 - 0,86)
 $p = 0,0008$

BAVENCIO® + MSS A DÉMONTRÉ UNE AMÉ DE LA SURVIE GLOBALE MÉDIANE DANS LA

RÉSULTATS

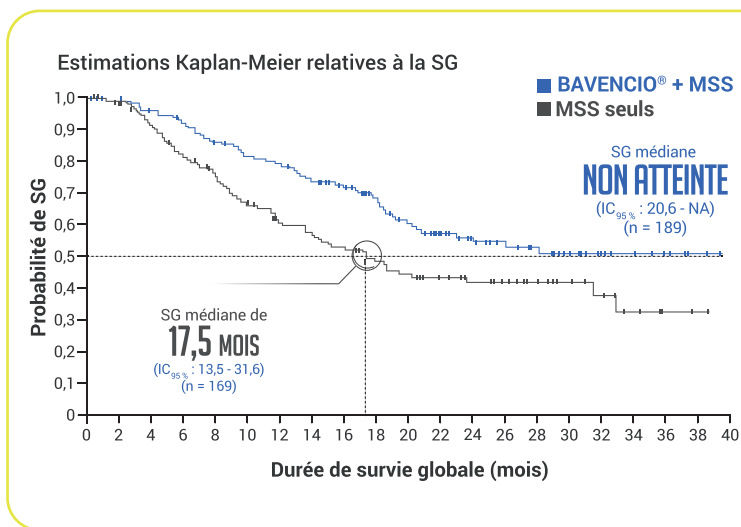
Étude JAVELIN Bladder 100¹

Critère d'efficacité principal^{1,2}

Survie globale – Patients PD-L1 positifs

(données actualisées à la date limite du 19 janvier 2020²)

La randomisation a débuté après 4 à 6 cycles de chimiothérapie.



MSS: Meilleurs Soins de Support; SG: Survie Globale; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de Confiance.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(13):1218-1230.

Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit BAVENCIO®.

LIORATION SIGNIFICATIVE POPULATION PD-L1 +

Taux de survie globale¹

(données actualisées à la date limite du 21 octobre 2019)

À 12 mois

79,1%

BAVENCIO® + MSS
(IC_{95%} : 72,1 - 84,5)



60,4%

MSS seuls
(IC_{95%} : 52,0 - 67,7)

40%
de réduction
du risque de décès
HR : 0,60
(IC_{95%} : 0,44 - 0,83)
 $p = 0,0019$

BAVENCIO® + MSS PERMET D'AUGMENTER LE DÉLAI JUSQU'À PROGRESSION DE LA

RÉSULTATS

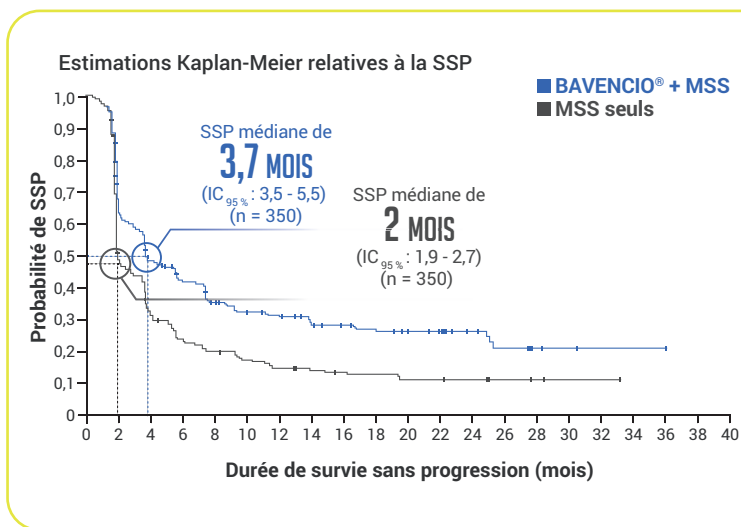
Étude JAVELIN Bladder 100¹

Critères d'efficacité secondaires^{1,2}

Survie sans progression – Population globale

(données actualisées à la date limite du 21 octobre 2019²)

La randomisation a débuté après 4 à 6 cycles de chimiothérapie.



MSS: Meilleurs Soins de Support; SSP: Survie Sans Progression; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de Confiance.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit BAVENCIO®.

SIGNIFICATIVEMENT MALADIE

Médiane de survie sans progression¹

BAVENCIO® + MSS (n = 350)

3,7 MOIS
(IC_{95%} : 3,5 - 5,5)



MSS seuls (n = 350)

2,0 MOIS
(IC_{95%} : 1,9 - 2,7)

38 %

de réduction du risque de
progression ou de décès

HR : 0,62

(IC_{95%} : 0,52 - 0,75)
 $p < 0,0001$

BAVENCIO® + MSS PERMET D'AUGMENTER LE DÉLAI JUSQU'À PROGRESSION DE LA

RÉSULTATS

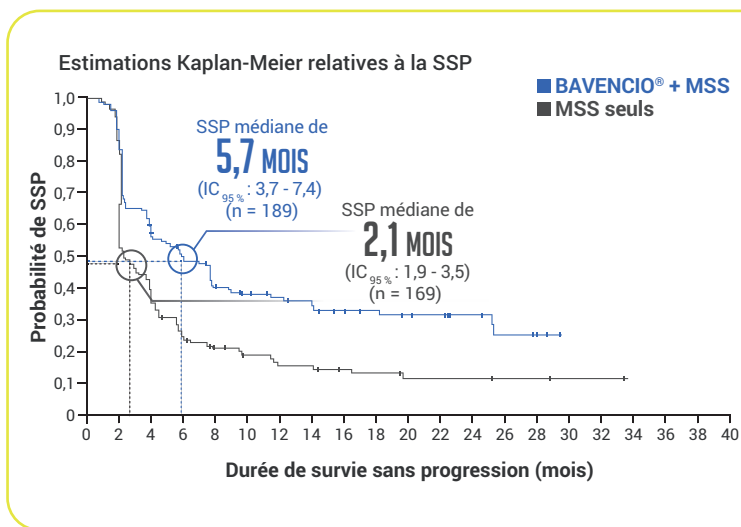
Étude JAVELIN Bladder 100¹

Critères d'efficacité secondaires^{1,2}

Survie sans progression – Patients PD-L1 positifs

(données actualisées à la date limite du 21 octobre 2019²)

La randomisation a débuté après 4 à 6 cycles de chimiothérapie.



MSS: Meilleurs Soins de Support; SSP: Survie Sans Progression; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de Confiance.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit BAVENCIO®.

SIGNIFICATIVEMENT MALADIE

Médiane de survie sans progression¹

BAVENCIO® + MSS (n = 189)

5,7 MOIS
(IC_{95%} : 3,7 - 7,4)



MSS seuls (n = 169)

2,1 MOIS
(IC_{95%} : 1,9 - 3,5)

44%
de réduction du risque de
progression ou de décès

HR : 0,56
(IC_{95%} : 0,43 - 0,73)
 $p < 0,0001$

BAVENCIO® + MSS PERMET D'AUGMENTER LE DÉLAI JUSQU'À PROGRESSION DE LA

RÉSULTATS

Étude JAVELIN Bladder 100¹

Critères d'efficacité secondaires¹

Réponses obtenues dans la population globale et dans la population PD-L1 positive

Réponse objective confirmée - % (IC_{95%})**

Meilleure réponse globale confirmée - n (%)***

Réponse complète
Réponse partielle
Maladie stable
Réponse non complète ou maladie non progressive[†]
Maladie progressive
Non évalué[†]

Contrôle de la maladie – n (%)****

Temps médian jusqu'à réponse objective – mois (intervalle)

Il est possible que le total des pourcentages ne soit pas égal à 100 en raison de l'arrondi.

MSS: Meilleurs Soins de Support; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de Confiance

* Les patients du groupe avélumab ont reçu de l'avélumab + les meilleurs soins de support, et les patients du groupe contrôle ont reçu les meilleurs soins de support uniquement.

** La réponse objective était définie comme une réponse complète ou partielle. Ces réponses ont été évaluées par un comité de relecture indépendant, en aveugle, selon les critères RECIST (version 1.1).

*** Chez les patients avec une réponse complète après chimiothérapie, la meilleure réponse globale a été répertoriée comme « non évaluée » si aucun signe de maladie au départ n'était détecté après la randomisation et comme « maladie progressive » si la maladie progressait après la randomisation.

**** Le contrôle de la maladie a été défini comme une meilleure réponse globale de réponse complète, de réponse partielle, de maladie stable ou de réponse non complète ou de maladie non progressive.

SIGNIFICATIVEMENT MALADIE

Population globale			Population PD-L1+		
BAVENCIO® + MSS* (n = 350)	MSS seuls* (n = 350)	Odds ratio stratifié (IC _{95%})	BAVENCIO® + MSS* (n = 189)	MSS seuls* (n = 169)	Odds ratio stratifié (IC _{95%})
9,7 (6,8-13,3)	1,4 (0,5-3,3)	7,46 (2,82-24,45)	13,8 (9,2-19,5)	1,2 (0,1-4,2)	12,70 (3,16-114,12)
21 (6,0)	3 (0,9)		18 (9,5)	1 (0,6)	
13 (3,7)	2 (0,6)		8 (4,2)	1 (0,6)	
44 (12,6)	46 (13,1)		19 (10,1)	23 (13,6)	
66 (18,9)	45 (12,9)		38 (20,1)	22 (13,0)	
130 (37,1)	169 (48,3)		59 (31,2)	82 (48,5)	
76 (21,7)	85 (24,3)		47 (24,9)	40 (23,7)	
144 (41,1)	96 (27,4)		83 (43,9)	47 (27,8)	
2,0 (1,7-16,4)	2,0 (1,8-7,0)		2,0 (1,7-16,4)	2,8 (1,8-3,8)	

† définie d'après les critères RECIST (version 1.1). Cette réponse fait référence à la persistance d'une ou plusieurs lésions non ciblées chez les patients présentant des lésions non ciblées uniquement.

‡ Les raisons pour lesquelles la réponse n'a pas pu être évaluée étaient les suivantes: aucun signe de maladie au départ, maladie stable survenant moins de 6 semaines après la randomisation, maladie évolutive survenant plus de 12 semaines après la randomisation, décès prématuré et nouveau traitement anticancéreux débuté avant la première évaluation.

1 Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

RÉSULTATS

Étude JAVELIN Bladder 100¹

Critères d'évaluation secondaires¹

Tolérance – population de tolérance*

Événements indésirables, n (%)

Fatigue, n (%)

Prurit, n (%)

Infection urinaire, n (%)

Diarrhées, n (%)

Douleurs articulaires, n (%)

Asthénie, n (%)

Constipation, n (%)

Douleurs dorsales, n (%)

Nausées, n (%)

- Les 3 principaux effets indésirables étaient : **fatigue, prurit, infection urinaire.**
- L'incidence des événements indésirables était plus élevée dans le groupe "BAVENCIO® + MSS" (traitement actif) que dans le groupe "MSS seuls" (pas de traitement actif) avec :
 - 98 % des patients concernés dans le groupe « BAVENCIO® + MSS »
 - 77,7 % des patients concernés dans le groupe « MSS seuls »
- L'incidence des événements indésirables de grade ≥ 3 était également plus élevée dans le groupe « BAVENCIO® + MSS » (traitement actif) que dans le groupe « MSS seuls » (pas de traitement actif) avec :
 - 47,4 % des patients concernés dans le groupe « BAVENCIO® + MSS »
 - 25,2 % des patients concernés dans le groupe « MSS seuls »
- Cependant, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié pour BAVENCIO®.
- 11,9 % (n = 41) des patients recevant BAVENCIO® ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables.
- Dans le groupe « BAVENCIO® + MSS », 29,4 % (n = 101) des patients ont présenté un événement indésirable immunologique dont 7 % (n = 24) de grade 3. Aucun événement indésirable immunologique de grade 4 ou létal n'est survenu.
- Les événements indésirables d'origine immunologique les plus fréquents étaient des troubles thyroïdiens (12,2 % des patients, n = 42).

BAVENCIO® + MSS (n = 344)		MSS seuls (n = 345)	
Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
337 (98,0)	163 (47,4)	268 (77,7)	87 (25,2)
61 (17,7)	6 (1,7)	24 (7,0)	2 (0,6)
59 (17,2)	1 (0,3)	6 (1,7)	0
59 (17,2)	15 (4,4)	36 (10,4)	9 (2,6)
57 (16,6)	2 (0,6)	17 (4,9)	1 (0,3)
56 (16,3)	2 (0,6)	19 (5,5)	0
56 (16,3)	0	19 (5,5)	4 (1,2)
56 (16,3)	2 (0,6)	31 (9,0)	0
55 (16,0)	4 (1,2)	34 (9,9)	8 (2,3)
54 (15,7)	1 (0,3)	22 (6,4)	2 (0,6)

- 9 % (n = 31) des patients traités par BAVENCIO® + MSS ont reçu une forte dose de glucocorticoïdes (prednisone ou équivalent ≥ 40 mg/jour) après réaction indésirable immunologique.
- 2 décès liés au traitement (0,6 % des patients): un patient atteint d'une septicémie après une infection urinaire et une possible infection du cathéter veineux central. Le deuxième patient a eu un AVC ischémique 100 jours après avoir reçu une dose unique de BAVENCIO®, et après progression de la maladie et des effets indésirables tels qu'une thrombose des membres, une embolie pulmonaire ainsi qu'un infarctus aigu du myocarde.

**Pour le profil de tolérance complet,
se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit BAVENCIO®.**

*La population de tolérance incluait tous les patients du groupe "BAVENCIO® + MSS" ayant reçu au moins une dose d'avélumab et tous les patients du groupe "MSS seuls" ayant terminé la visite du cycle 1, jour 1. Sont présentés les événements indésirables de tout grade et de toute cause survenus chez au moins 10 % de ces patients et les événements indésirables de grade 3 ou plus et de toute cause survenus chez au moins 5 % de ces patients.

MSS: Meilleurs Soins de Support.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(13):1218-1230.

Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

RÉSULTATS

Étude JAVELIN Bladder 100¹

Critères d'évaluation secondaires¹

Tolérance – population de tolérance*

Fièvre, n (%)

Diminution de l'appétit, n (%)

Toux, n (%)

Vomissements, n (%)

Hypothyroïdie, n (%)

Éruption cutanée, n (%)

Anémie, n (%)

Hématurie (sang dans les urines), n (%)

Réaction liée à l'administration

- Les 3 principaux effets indésirables étaient : **fatigue, prurit, infection urinaire.**
- L'incidence des **événements indésirables** était plus élevée dans le groupe "BAVENCIO® + MSS" (traitement actif) que dans le groupe "MSS seuls" (pas de traitement actif) avec :
 - 98 % des patients concernés dans le groupe « BAVENCIO® + MSS »
 - 77,7 % des patients concernés dans le groupe « MSS seuls »
- L'incidence des **événements indésirables de grade ≥ 3** était également plus élevée dans le groupe « BAVENCIO® + MSS » (traitement actif) que dans le groupe « MSS seuls » (pas de traitement actif) avec :
 - 47,4 % des patients concernés dans le groupe « BAVENCIO® + MSS »
 - 25,2 % des patients concernés dans le groupe « MSS seuls »
- Cependant, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié pour BAVENCIO®.
- 11,9 % (n = 41) des patients recevant BAVENCIO® ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables.
- Dans le groupe « BAVENCIO® + MSS », 29,4 % (n = 101) des patients ont présenté un événement indésirable immunologique dont 7 % (n = 24) de grade 3. Aucun événement indésirable immunologique de grade 4 ou létal n'est survenu.
- Les événements indésirables d'origine immunologique les plus fréquents étaient des troubles thyroïdiens (12,2 % des patients, n = 42).

BAVENCIO® + MSS (n = 344)		MSS seuls (n = 345)	
Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
51 (14,8)	1 (0,3)	12 (3,5)	0
47 (13,7)	1 (0,3)	23 (6,7)	2 (0,6)
44 (12,8)	1 (0,3)	16 (4,6)	0
43 (12,5)	4 (1,2)	12 (3,5)	2 (0,6)
40 (11,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	0
40 (11,6)	1 (0,3)	4 (1,2)	0
39 (11,3)	13 (3,8)	23 (6,7)	10 (2,9)
36 (10,5)	6 (1,7)	37 (10,7)	5 (1,4)
35 (10,2)	3 (0,9)	0	0

- 9 % (n = 31) des patients traités par BAVENCIO® + MSS ont reçu une forte dose de glucocorticoïdes (prednisone ou équivalent ≥ 40 mg/jour) après réaction indésirable immunologique.
- 2 décès liés au traitement (0,6 % des patients) : un patient atteint d'une septicémie après une infection urinaire et une possible infection du cathéter veineux central. Le deuxième patient a eu un AVC ischémique 100 jours après avoir reçu une dose unique de BAVENCIO®, et après progression de la maladie et des effets indésirables tels qu'une thrombose des membres, une embolie pulmonaire ainsi qu'un infarctus aigu du myocarde.

*La population de tolérance incluait tous les patients du groupe "BAVENCIO® + MSS" ayant reçu au moins une dose d'avélumab et tous les patients du groupe "MSS seuls" ayant terminé la visite du cycle 1, jour 1. Sont présentés les événements indésirables de tout grade et de toute cause survenus chez au moins 10 % de ces patients et les événements indésirables de grade 3 ou plus et de toute cause survenus chez au moins 5 % de ces patients.

MSS: Meilleurs Soins de Support.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 383(13):1218-1230.

Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.

Résumé du profil de sécurité

Avélumab est associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après instauration d'un traitement médical approprié ou arrêt d'avélumab.

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 d'origine immunologique et des réactions liées à la perfusion.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de l'avélumab en monothérapie a été évaluée chez 2082 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. Ces réactions sont présentées par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.**

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Tableau récapitulatif des effets indésirables survenus chez les patients traités par BAVENCIO® en monothérapie

FRÉQUENCE	EFFETS INDÉSIRABLES
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie
Fréquent	Lymphopénie, thrombocytopénie
Peu fréquent	Éosinophilie [§]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse
Rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité de type I
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 [†] , syndrome myasthénique [†]
Rare	Syndrome de Guillain-Barré*, syndrome de Miller-Fisher*

* Effet indésirable d'origine immunologique d'après la revue médicale.

† Effets indésirables survenus chez un nombre estimé de 4 000 patients exposés à l'avélumab en monothérapie en dehors de l'analyse groupée.

§ 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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables survenus chez les patients traités par BAVENCIO® en monothérapie

FRÉQUENCE	EFFETS INDÉSIRABLES
Affections oculaires	
Rare	Uvéite*
Affections cardiaques	
Rare	Myocardite*
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*
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Hépatite auto-immune*
Rare	Insuffisance hépatique aiguë*, insuffisance hépatique*, hépatite*, hépatotoxicité*

* Effet indésirable d'origine immunologique d'après la revue médicale.

Tableau récapitulatif des effets indésirables survenus chez les patients traités par BAVENCIO® en monothérapie

FRÉQUENCE	EFFETS INDÉSIRABLES
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 musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Dorsalgie, arthralgie
Fréquent	Myalgie
Peu fréquent	Myosite*, polyarthrite rhumatoïde*
Rare	Arthrite*, polyarthrite*, oligoarthrite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Insuffisance rénale*, néphrite*
Rare	Néphrite tubulo-interstitielle*
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*

* Effet indésirable d'origine immunologique d'après la revue médicale.

Tableau récapitulatif des effets indésirables survenus chez les patients traités par BAVENCIO® en monothérapie

FRÉQUENCE	EFFETS INDÉSIRABLES
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 thyroestimuline plasmatique*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très fréquent	Réaction liée à la perfusion

* Effet indésirable d'origine immunologique d'après la revue médicale.

Mesures additionnelles de réduction des risques

BAVENCIO® fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques comportant des mesures additionnelles de réduction des risques destinées à informer les patients sur :

- les effets indésirables d'origine immunologique,
- les réactions potentielles liées à la perfusion.

Une brochure d'information destinée aux patients.

Elle a pour but de :

- les informer sur BAVENCIO®,
- leur décrire les principaux effets indésirables d'origine immunologique liés à l'utilisation de BAVENCIO®,
- leur rappeler l'importance d'informer immédiatement leur médecin traitant si ces symptômes surviennent,
- faciliter le lien entre les équipes hospitalières, le médecin traitant et le patient.



Une carte patient intégrée à la brochure

Elle a pour but de :

- les alerter sur les signes devant les amener à prendre un avis médical,
- les prévenir des éventuels risques liés à l'utilisation de BAVENCIO®,
- fournir les informations importantes aux professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge, notamment en situation d'urgence.



TOLÉRANCE
GÉNÉRALE

BAVENCIO® : POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*1

Posologie

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

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.

800 mg en perfusion
intraveineuse **



Pendant
60 minutes



Toutes les
2 semaines



Dose recommandée de BAVENCIO® en monothérapie

Prémédication

- La prémédication et des ajustements du débit de perfusion peuvent aider à gérer les réactions liées à la perfusion.
- 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 réaction liée à la perfusion, l'administration de la prémédication avant les doses suivantes sera laissée à l'appréciation du médecin.

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

* Dans l'étude de phase III JAVELIN Bladder 100, BAVENCIO® était administré à la dose de 10 mg/kg.

** BAVENCIO® doit uniquement être administré par perfusion.

Avant administration de BAVENCIO®



BAVENCIO® doit être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou avec une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %).



Il est administré pendant 60 minutes en perfusion intraveineuse en utilisant un filtre intégré ou additionnel de 0,2 micromètre stérile, apyrogène et à faible liaison protéique.



Pour les instructions sur la préparation et l'administration du médicament, se rapporter à la rubrique 6.6 du RCP.

Après administration de BAVENCIO®



La ligne de perfusion doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou avec une solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour injection.



Ne pas congeler ni agiter la solution diluée. Si elle est réfrigérée, laissez la solution diluée dans les poches intraveineuses revenir à température ambiante avant utilisation.

BAVENCIO® : POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION¹

Modifications du traitement pour BAVENCIO®

- 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 ci-dessous.

EFFET INDÉSIRABLE LIÉ AU TRAITEMENT	SÉVÉRITÉ*
Réaction liée à la perfusion	Réaction liée à la perfusion de grade 1
	Réaction liée à la perfusion de grade 2
	Réaction liée à la perfusion de grade 3 ou de grade 4
Pneumopathie	Pneumopathie de grade 2
	Pneumopathie de grade 3 ou de grade 4, ou pneumopathie récurrente de grade 2
Hépatite Pour les recommandations pour BAVENCIO® en association avec axitinib, voir RCP	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
	ASAT ou ALAT supérieures à 5 fois la LNS ou bilirubine totale supérieure à 3 fois la LNS
Colite	Colite ou diarrhée de grade 2 ou de grade 3
	Colite ou diarrhée de grade 4 ou colite récurrente de grade 3
Pancréatite	Pancréatite suspectée
	Pancréatite confirmée
Myocardite	Myocardite suspectée
	Myocardite confirmée

*Toxicité évaluée selon les Critères Communs de Terminologie pour les Effets Indésirables du National Cancer Institute, version 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

MODIFICATION DU TRAITEMENT

Réduire le débit de perfusion de 50 %

Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1 ; reprendre la perfusion à un débit réduit de 50 %

Arrêter définitivement le traitement

Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1

Arrêter définitivement le traitement

Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1

Arrêter définitivement le traitement

Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1

Arrêter définitivement le traitement

Suspendre le traitement

Arrêter définitivement le traitement

Suspendre le traitement

Arrêter définitivement le traitement

BAVENCIO® : POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION¹

Modifications du traitement pour BAVENCIO®

- 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 ci-dessous.

EFFET INDÉSIRABLE LIÉ AU TRAITEMENT	SÉVÉRITÉ*
Endocrinopathies (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne, hyperglycémie)	Endocrinopathies de grade 3 ou de grade 4
Néphrite et dysfonction rénale	Taux de créatinine sérique compris entre 1,5 fois et 6 fois la LNS Taux de créatinine sérique supérieur à 6 fois la LNS
Réactions cutanées	Éruption cutanée de grade 3 Éruption cutanée de grade 4 ou récurrente de grade 3 ou syndrome de Steven-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) confirmés
Autres effets indésirables d'origine immunologique (dont myosite, hypopituitarisme, uvéite, myasthénie grave, syndrome myasthénique, syndrome de Guillain-Barré)	Pour les effets suivants : • Signes ou symptômes cliniques de grade 2 ou de grade 3 d'un effet indésirable d'origine immunologique non décrit ci-dessus 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 d'origine immunologique 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

*Toxicité évaluée selon les Critères Communs de Terminologie pour les Effets Indésirables du National Cancer Institute, version 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

MODIFICATION DU TRAITEMENT

Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1

Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1

Arrêter définitivement le traitement

Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1

Arrêter définitivement le traitement

Suspendre le traitement jusqu'à régression des effets indésirables à un grade 0-1

Arrêter définitivement le traitement

BAVENCIO® : POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION ¹

Populations particulières

- Personnes âgées : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (\geq 65 ans).
- 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.
- Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. 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. Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère sont insuffisantes pour donner des recommandations posologiques.

Mode d'administration & Préparation de la perfusion

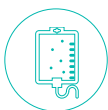
- BAVENCIO® est destiné à être utilisé en perfusion intraveineuse exclusivement. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ni en bolus intraveineux.
- BAVENCIO® doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure 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.
- 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

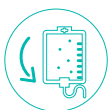
La solution pour perfusion doit être préparée en respectant les règles d'asepsie.



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.



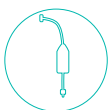
Une poche de perfusion de dimension appropriée (de préférence 250 mL) contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) doit être utilisée. Le contenu de quatre flacons de BAVENCIO® doit être prélevé et transféré dans la poche de perfusion. Tout flacon 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 du résumé des caractéristiques du produit.

Élimination

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

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients suivants : mannitol, acide acétique glacial, polysorbate 20, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Conservation



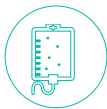
Précautions particulières de conservation

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.



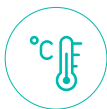
Durée de conservation, flacon non ouvert

3 ans.



Durée de conservation, après ouverture

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



Durée de conservation, après préparation de la solution pour perfusion

La stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée sur une durée de 24 heures à une température comprise entre 20 °C et 25 °C, et sous éclairage intérieur. 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.

Mises en garde 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 BAVENCIO®.
- 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.

SÉVÉRITÉ*	CONDUITE À TENIR
Grade 1	Le débit de perfusion doit être réduit de 50 % pour la perfusion en cours.
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 %.
Grade 3 ou Grade 4	la perfusion doit être interrompue et le traitement par BAVENCIO® doit être définitivement arrêté.

*Toxicité évaluée selon les Critères Communs de Terminologie pour les Effets Indésirables du National Cancer Institute, version 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

- En cas de réapparition d'une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou de grade 2, le patient pourra continuer à recevoir BAVENCIO® sous étroite surveillance, après ajustement adéquat du débit de perfusion et administration d'une prémédication par paracétamol et antihistaminique.
- Chez 98,6 % (433/439) des patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion au cours des essais cliniques, la première réaction s'est produite lors des 4 premières perfusions dont 2,7 % (12/439) étaient de grade ≥ 3 . Chez les 1,4 % (6/439) de patients restants, les réactions liées à la perfusion se sont produites après les 4 premières perfusions et étaient toutes de grade 1 ou de grade 2.

Effets indésirables d'origine immunologique

- La plupart des effets indésirables d'origine immunologique survenus avec BAVENCIO® ont été réversibles et ont pu être gérés au moyen d'interruptions temporaires ou définitives du traitement par BAVENCIO®, de l'administration de corticoïdes et/ou de soins de support.
- Lorsqu'un effet indésirable d'origine immunologique 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 BAVENCIO® 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 d'origine immunologique n'ont pu être contrôlés par la corticothérapie, l'administration d'autres immunosuppresseurs systémiques pourra être envisagée.

Pneumopathie d'origine immunologique

- Des cas de pneumopathie d'origine immunologique ont été observés chez des patients traités par BAVENCIO®. Un cas avec une issue fatale a été signalé chez des patients traités par BAVENCIO®.
- L'apparition de signes et symptômes de pneumopathie d'origine immunologique doit être surveillée chez les patients et les causes de pneumopathie autres qu'une origine immunologique 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/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).
- Le traitement par BAVENCIO® doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas de pneumopathie d'origine immunologique de grade 2 et définitivement arrêté en cas de pneumopathie d'origine immunologique de grade 3, de grade 4, ou de grade 2 si elle est récurrente.

Hépatite d'origine immunologique

- Des cas d'hépatite d'origine immunologique ont été observés chez des patients traités par BAVENCIO®. Deux cas avec une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par BAVENCIO®.
- Les altérations de la fonction hépatique et les symptômes d'hépatite d'origine immunologique doivent être surveillés chez les patients et les causes d'hépatite autres que l'origine immunologique doivent être exclues.
- Une corticothérapie doit être administrée en cas d'événements de grade ≥ 2 (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).
- Le traitement par BAVENCIO® doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas d'hépatite d'origine immunologique de grade 2 et définitivement arrêté en cas d'hépatite d'origine immunologique de grade 3 ou de grade 4.

Colite d'origine immunologique

- Des cas de colite d'origine immunologique ont été signalés chez des patients traités par BAVENCIO®.
- L'apparition de signes et symptômes de colite d'origine immunologique doit être surveillée chez les patients et les causes de colite autres qu'une origine immunologique doivent être exclues. Une corticothérapie doit être administrée en cas d'événements de grade ≥ 2 (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).
- Le traitement par BAVENCIO® doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas de colite d'origine immunologique de grade 2 ou de grade 3 et définitivement arrêté en cas de colite d'origine immunologique de grade 4, ou de grade 3 si elle est récurrente.

Pancréatite d'origine immunologique

- Des cas de pancréatite d'origine immunologique ont été signalés chez des patients traités par BAVENCIO®. Deux cas avec une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par BAVENCIO® en association avec axitinib.
- L'apparition de signes et symptômes de pancréatite d'origine immunologique 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 d'origine immunologique (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une réduction progressive du corticoïde).
- Le traitement par BAVENCIO® doit être suspendu en cas de suspicion de pancréatite d'origine immunologique et définitivement arrêté en cas de confirmation de la pancréatite d'origine immunologique.

Myocardite d'origine immunologique

- Des cas de myocardite d'origine immunologique ont été signalés chez des patients traités par BAVENCIO®. Deux cas avec une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par BAVENCIO® en association avec axitinib.
- Apparition des signes et symptômes de myocardite d'origine immunologique doivent être surveillés 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 d'origine immunologique (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/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 BAVENCIO® doit être suspendu en cas de suspicion de myocardite d'origine immunologique et définitivement arrêté en cas de confirmation de la myocardite d'origine immunologique.

Endocrinopathies d'origine immunologique

- Des cas de troubles thyroïdiens, d'insuffisance surrénalienne d'origine immunologique et de diabète de type 1 ont été rapportés chez des patients traités par BAVENCIO®.
- Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et symptômes cliniques d'endocrinopathies.
- Le traitement par BAVENCIO® doit être suspendu jusqu'à disparition de la réaction en cas d'endocrinopathies de grade 3 ou de grade 4.

Troubles thyroïdiens (hypothyroïdie/hyperthyroïdie)

- Des troubles thyroïdiens peuvent survenir à tout moment pendant le traitement.
- 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 BAVENCIO® doit être suspendu en cas de troubles thyroïdiens de grade 3 ou de grade 4.

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/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 BAVENCIO® doit être suspendu en cas d'insuffisance surrénalienne symptomatique de grade 3 ou de grade 4.

Endocrinopathies d'origine immunologique (suite)

Diabète de type 1

- BAVENCIO® peut provoquer un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique.
- 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 BAVENCIO® doit être suspendu et des anti-hyperglycémiantes doivent être administrés. Le traitement par BAVENCIO® pourra être repris après obtention du contrôle métabolique sous insulinothérapie.

Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique

- BAVENCIO® peut provoquer une néphrite d'origine immunologique.
- 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 par jour de prednisone ou équivalent, puis diminution progressive). En cas de néphrite de grade 2 ou de grade 3, le traitement par BAVENCIO® doit être suspendu jusqu'au retour à un grade ≤ 1 . En cas de néphrite de grade 4, le traitement par BAVENCIO® doit être arrêté définitivement.

Autres effets indésirables d'origine immunologique

- D'autres effets indésirables d'origine immunologique cliniquement importants ont été rapportés chez moins de 1 % des patients : myosite, hypopituitarisme, uvéite, myasthénie grave, syndrome myasthénique et syndrome de Guillain-Barré.
- Lorsqu'un effet indésirable d'origine immunologique 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 BAVENCIO® devra être suspendu et une corticothérapie devra être administrée. Le traitement par BAVENCIO® devra être repris une fois que

l'effet indésirable d'origine immunologique sera revenu à un grade 1 ou inférieur après la réduction progressive du corticoïde. Le traitement par BAVENCIO® doit être définitivement arrêté en cas de récurrence d'un effet indésirable d'origine immunologique de grade 3 et en cas d'effet indésirable d'origine immunologique de grade 4.

Hépatotoxicité (en association avec axitinib)

- Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés chez des patients traités par BAVENCIO® 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 BAVENCIO® seul.
- Les modifications de la fonction hépatique et les symptômes hépatiques doivent être surveillés plus fréquemment chez les patients traités par BAVENCIO® en association avec axitinib que chez les patients traités par BAVENCIO® en monothérapie.
- Le traitement par BAVENCIO® doit être suspendu en cas d'hépatotoxicité de grade 2 jusqu'à résolution de la toxicité et jusqu'à disparition de l'hépatotoxicité de grade 2 et définitivement arrêté en cas d'hépatotoxicité de grade 3 ou de grade 4. Une corticothérapie doit être envisagée en cas d'événements de grade ≥ 2 .

Patients exclus des études cliniques

- Les patients atteints des affections suivantes ont été exclus des essais 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, infection active par le VIH, ou hépatite B ou C.

Teneur en sodium

- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

- Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec BAVENCIO®.
- BAVENCIO® étant principalement métabolisé par des voies du catabolisme, aucune interaction pharmacocinétique entre BAVENCIO® et d'autres médicaments n'est attendue.

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception

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

Grossesse

- Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de BAVENCIO® chez la femme enceinte.
- Aucune étude des effets de BAVENCIO® 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 foeto-maternelle, aboutissant à une augmentation des pertes fœtales. Ces résultats indiquent que l'administration de BAVENCIO® 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. BAVENCIO® est donc susceptible de passer de la mère au fœtus en cours de développement. Il n'est pas recommandé d'utiliser BAVENCIO® pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par BAVENCIO®.

Allaitement

- On ne sait pas si BAVENCIO® 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 d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.

Fertilité

- Les effets de BAVENCIO® sur la fertilité masculine et féminine ne sont pas connus. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée pour évaluer les effets de BAVENCIO® 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.

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

BAVENCIO® 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 de BAVENCIO®. 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 BAVENCIO® n'altère pas leur vigilance.

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prise en charge selon les conditions définies à l'article L162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée le 03/07/2020.

Pour une information complète,
consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit
sur la base de données des médicaments
en flashant ce QR Code :
Ou directement sur le site internet :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>





Les deux entreprises, agissant en qualité de responsables de traitement, utilisent vos données à caractère personnel afin de vous envoyer ce document ou de solliciter votre participation à un événement. Ce traitement se justifie par l'intérêt légitime de chacune des sociétés d'interagir avec les professionnels de santé et le cas échéant, par le respect de leurs obligations légales (Loi Anti cadeaux et transparence notamment). Ces informations seront partagées avec les prestataires intervenant dans l'organisation d'événements, ainsi qu'avec nos prestataires de services informatiques éventuellement situés en dehors de l'Union Européenne. Tout transfert vers des pays n'accordant pas un niveau suffisant de protection des données à caractère personnel sera effectué conformément à la réglementation applicable et des mesures de protection adéquates seront mises en place.

En application du Règlement Général sur la Protection des Données n° 2016/679 du 27 avril 2016 et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez, à tout moment et dans certaines conditions, d'un droit d'accès à vos données personnelles ainsi que le droit de vous les faire communiquer ou d'en demander la portabilité, et de demander à ce que vos données soient rectifiées, complétées ou effacées. Vous disposez également du droit de vous opposer ou de limiter le traitement de vos données personnelles. Ces droits s'exercent par écrit auprès des deux sociétés aux adresses suivantes :

Merck: Email: infoqualit@merckgroup.com
Courrier postal: Merck Serono s.a.s. "Délégué à la Protection des Données"
37 rue Saint Romain - 69008 Lyon.

Pfizer: <https://www.pfizer.fr/contact/>
Courrier postal: 23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris.

Pour en savoir plus sur la manière dont Pfizer traite vos données à caractère personnel :
<https://privacycenter.pfizer.com/fr/hcp>

Merck et Pfizer s'engagent à ce que leurs visiteurs médicaux respectent la charte de la promotion et le référentiel en vigueur.

Les visiteurs médicaux sont à disposition des professionnels de santé pour présenter les règles de déontologie et répondre à leurs questions. Notre ligne téléphonique et notre adresse e-mail sont à votre disposition pour exprimer votre avis sur la qualité de notre information, en particulier la qualité scientifique de la visite médicale, son objectivité et sa conformité à la loi et à la déontologie.

Lors de chaque visite, un document présentant les mentions légales du médicament (informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP) est disponible sur demande auprès de la personne ayant une activité promotionnelle et effectuant cette visite.

En application de la Charte de l'information promotionnelle, tout commentaire relatif aux pratiques d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments des délégués médicaux de MERCK France et PFIZER France peut être adressé au Pharmacien Responsable :

- de Merck Serono S.A.S à l'adresse électronique suivante : infoqualit@merckgroup.com
- de Pfizer S.A.S. à l'adresse électronique suivante : Pharmacienresponsable@pfizer.com

BAVENCIO® : SYNTHÈSE



Efficacité démontrée sur la survie globale

BAVENCIO® + MSS a démontré une amélioration significative de la survie globale de 7,5 mois, dans la population globale.^{1,2}

Survie globale médiane²

BAVENCIO® + MSS

22,1 MOIS

(IC_{95%} : 19,0 - 26,1)
(n = 350)



MSS seuls

14,6 MOIS

(IC_{95%} : 12,8 - 17,8)
(n = 350)

7,5 MOIS²
d'amélioration
de la SG médiane

Réduction du risque
de décès de 30 %²

HR : 0,70
(IC_{95%} : 0,56 - 0,86)
p = 0,0008



Schéma thérapeutique de 1^{re} ligne en 3 étapes²

CHIMIOTHÉRAPIE
À BASE DE PLATINE

ÉVALUATION
DE LA TUMEUR

BAVENCIO® EN TRAITEMENT
D'ENTRETIEN DE 1^{re} LIGNE
BAVENCIO® 800 mg en IV,
toutes les 2 semaines*

Patient éligible à BAVENCIO® si réponse complète, partielle ou maladie stable avec une CT à base de platine.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, consulter le RCP de BAVENCIO®.

MSS: Meilleurs Soins de Support; IV: intraveineuse; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de Confiance.

*Dans l'étude de phase III JAVELIN Bladder 100, BAVENCIO® était administré à la dose de 10 mg/kg.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avélumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020; 383(13):1218-1230. Étude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit BAVENCIO®.

Merck Serono - S.A.S. au capital de 16 398 285 €

Siège social: 37 rue Saint- Romain - 69008 Lyon RCS Lyon

Information médicale/Pharmacovigilance pour les patients, les aidants et les professionnels de santé: 0800888024 (Service & appel gratuits) – E-mail: infoqualit@merckgroup.com

Pfizer - S.A.S. au capital de 47570 €

Siège social: 23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris

RCS Paris 433623550 - Locataire-gérant de Pfizer Holding France