

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Nom propre : Avélumab

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

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

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

Propriétés physicochimiques : L'avélumab est une solution à diluer pour perfusion limpide, incolore à légèrement jaune et ne contenant pratiquement aucune particule visible. Le pH de la solution se situe dans l'intervalle de 5,0 à 5,6 et l'osmolalité est comprise entre 285 et 350 mOsm/kg.

Caractéristiques du produit :

L'avélumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre la protéine de surface immunomodulatrice, ligand de PD-L1. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Carcinome à cellules de Merkel métastatique

Tableau 11 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais clinique 003 sur le CCM métastatique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
EMR 1000070-003 partie A (Étude 003 partie A, étude JAVELIN Merkel 200, partie A)	Un seul groupe de traitement, multicentrique	10 mg/kg par voie IV toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées	88	69,7 ans 33 à 88 ans	Hommes : n = 65 (74 %) Femmes : n = 23 (26 %)
EMR 1000070-003 partie B (Étude 003 partie B, étude JAVELIN Merkel 200, partie B)	Un seul groupe de traitement, multicentrique	10 mg/kg par voie IV toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées	116	74,0 ans 41 à 93 ans	Hommes : n = 81 (70 %) Femmes : n = 35 (30 %)

Étude 003 partie A – CCM métastatique précédemment traité :

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

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

Sur les 88 patients, 73,9 % étaient des hommes, l'âge médian était de 72,5 ans (de 33 ans à 88 ans), 92,0 % étaient de race blanche, et 55,7 % et 44,3 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et de 1, respectivement. En contexte métastatique, 65 % des patients avaient reçu un traitement anticancéreux précédent et 35 % avaient reçu deux traitements anticancéreux précédents ou plus. Cinquante-trois pour cent (53 %) des patients avaient des métastases viscérales. Pour tous les patients, l'expression du PD-L1 a été évaluée de façon rétrospective dans des échantillons de tumeur; parmi ces patients, 66 % étaient positifs pour le PD-L1 (≥ 1 % des cellules tumorales), 18 % étaient négatifs pour le PD-L1, et 16 % avaient des résultats non évaluables par un essai immunohistochimique expérimental. Des échantillons de tumeur archivés ont été évalués pour détecter le polyomavirus de Merkel (MCV pour Merkel cell polyomavirus) à l'aide d'un test expérimental; sur les 77 patients ayant des résultats évaluables, 60 % présentaient le MCV. Les patients ont reçu un nombre médian de 7 doses de Bavencio (de 1 dose à 95 doses), et la durée médiane du traitement a été de 17 semaines (de 2 semaines à 208 semaines).

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

Étude 003 Partie B – CCM métastatique jamais traité :

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

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

Sur les 116 patients, 69,8 % étaient des hommes, l'âge médian était de 74,0 ans (de 41 ans à 93 ans), 81,0 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 64,7 % étaient de race blanche, et 62,1 % et 37,9 % avaient un statut de performance ECOG de 0 et de 1, respectivement. Au sujet de l'état de la maladie à l'admission à l'étude, 68,1 % des patients présentaient une atteinte viscérale, définie comme étant des sièges lésionnels cibles et non cibles, et classés comme autres que cutanés (y compris les tissus mous ou les yeux) ou ganglionnaire selon l'évaluation par le CEICE, et 21,6 % présentaient une atteinte des nœuds lymphoïdes uniquement. Un total de 6 patients avaient précédemment reçu de la chimiothérapie systémique pour un cancer non métastatique dans un contexte de traitement adjuvant ou de cancer localement avancé.

Pour tous les patients, l'expression du PD-L1 a été évaluée de façon rétrospective dans des échantillons de tumeur; parmi ces patients, 18,1 % étaient positifs pour le PD-L1 (statut défini par une expression de PD-L1 ≥ 1 % des cellules tumorales), 75,0 % étaient négatifs pour le PD-L1, et 6,9 % avaient des résultats non évaluables par un essai immunohistochimique expérimental.

Concernant la détection du polyomavirus de Merkel, sur les 116 patients, 60,3 % ont été signalés comme étant positifs, 31,9 % étaient négatifs et 7,8 % étaient non évaluables selon la méthode immunohistochimique. Les patients ont reçu un nombre médian de 11,5 doses de Bavencio (de 1 dose à 76 doses), et la durée médiane du traitement a été de 24,0 semaines (de 2 semaines à 154 semaines).

Le critère d'efficacité principal était le taux de réponse durable (TRD), défini comme la proportion de patients ayant présenté une réponse objective (réponse complète [RC] ou réponse partielle [RP]) pendant une période d'au moins 6 mois. Les critères d'efficacité secondaires clés incluaient la meilleure réponse globale (MRG) et la durée de la réponse (DR). L'analyse de l'efficacité a été basée sur une analyse primaire menée à la fin d'un minimum de 15 mois de suivi du dernier patient admis.

Étude 003 Partie A – CCM métastatique précédemment traité :

Le taux de réponse objective (TRO) chez les patients atteints de CCM métastatique précédemment traités était de 33,0 % (IC à 95 % : 23,3; 43,8) (voir le tableau 12).

Tableau 12 – Résultats sur l'efficacité dans l'étude 003 partie A sur le CCM métastatique

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

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

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

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

Étude 003 Partie B – CCM métastatique jamais traité :

L'analyse primaire effectuée après un minimum de 15 mois de suivi chez les patients atteints de

CCM métastatique jamais traités a indiqué que 35 patients avaient eu une durée de réponse d'au moins 6 mois pour un TRD de 30,2 % (IC à 95 % : 22,0; 39,4). Davantage de résultats sont présentés au tableau 13.

Tableau 13 – Résultats sur l'efficacité dans l'étude 003 partie B sur le CCM métastatique

Critères d'efficacité (Évaluations des tumeurs selon les critères RECIST v1.1 par le CIEC)	Résultats n = 116
Meilleure réponse globale (MRG) confirmée	
Réponse complète (RC)* n (%)	19 (16,4 %)
Réponse partielle (RP)* n (%)	27 (23,3 %)
Taux de réponse objective (TRO)	
Taux de réponse, RC+RP* n (%) (IC à 95 %)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
Durée de la réponse (DR)^a	n = 46
Médiane, mois (IC à 95 %)	18,2 (11,3, non estimée)
Minimum, maximum	1,2; 28,3
Délai avant la réponse	n = 46
Médian, semaines (plage)	6,1 (5 à 36)

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

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

Un taux de réponse plus élevé a été observé chez les patients dont les tumeurs ont eu un résultat positif au test d'expression de PD-L1 que chez les patients dont les tumeurs ont eu un résultat négatif au test d'expression de PD-L1 (61,9 % [13/21] versus 33,3 % [29/87], respectivement). Au moment de l'analyse primaire, la DR médiane pour les patients positifs pour PD-L1 n'avait pas été atteinte et la DR médiane pour les patients négatifs pour PD-L1 était de 16,5 mois (IC à 95 % : 10,2; non estimée).

Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

Traitement d'entretien sous chimiothérapie d'induction à base de platine de première intention

Tableau 14 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'essai clinique JAVELIN Bladder 100 sur le traitement d'entretien sous chimiothérapie d'induction à base de platine de première intention du CU localement avancé ou métastatique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
JAVELIN Bladder 100 (B9991001)	À répartition aléatoire, multicentrique,	10 mg/kg par voie IV toutes les 2 semaines en	Bavencio en association	67,5 ans (32 à 90 ans)	Hommes : n = 541 (77 %) Femmes :

	ouvert	association avec les meilleurs soins de soutien par rapport aux meilleurs soins de soutien uniquement jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soient observées	avec les meilleurs soins de soutien n = 350 Meilleurs soins de soutien n = 350		n = 159 (23 %)
--	--------	---	---	--	----------------

L'étude JAVELIN Bladder 100 était une étude à répartition aléatoire (1:1), multicentrique et ouverte menée auprès de 700 patients atteints de carcinome urothélial non résécable localement avancé ou métastatique et dont la maladie n'avait pas progressé sous chimiothérapie de première intention à base de platine (traitement d'entretien de première intention).

Les patients ont été exclus de l'étude s'ils avaient déjà reçu un traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant au cours des 12 mois précédant la répartition aléatoire, une immunothérapie antérieure (par IL-2, IFN- α ou anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CD137 ou anti-CTLA-4) ou un traitement par tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la costimulation des lymphocytes T ou les voies du point de contrôle immunitaire ou s'ils étaient atteints d'une maladie auto-immune active, d'une affection médicale nécessitant une immunosuppression, ou présentaient des métastases symptomatiques dans le système nerveux central nécessitant des stéroïdes.

La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la meilleure réponse à la chimiothérapie (réponse complète [RC]/réponse partielle [RP] comparativement à maladie stable [MS]) et du siège des métastases (viscéral comparativement à non viscéral) au moment de l'instauration de la chimiothérapie de première intention. Après qu'ils ont reçu 4 à 6 cycles de chimiothérapie de première intention à base de platine (gemcitabine + cisplatine et/ou gemcitabine + carboplatine) et dans les 4 à 10 semaines après la prise de la dernière dose, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Bavencio à raison de 10 mg/kg toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse en association avec les meilleurs soins de soutien ou les meilleurs soins de soutien uniquement.

Le traitement par Bavencio s'est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, telle que définie par les critères RECIST v1.1 et établie par un comité central indépendant à l'aveugle (BICR, Blinded Independent Central Review), ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La poursuite de l'administration de Bavencio a été autorisée au-delà de la progression de la maladie, telle que définie par les critères RECIST, si le patient était cliniquement stable et si le chercheur jugeait que celui-ci en retirait un bénéfice clinique. Une évaluation du statut tumoral a été effectuée au départ, 8 semaines après la répartition aléatoire, toutes les 8 semaines pendant jusqu'à 12 mois après la répartition aléatoire et toutes les 12 semaines par la suite jusqu'à la progression documentée de la maladie, telle qu'établie par un BICR selon les critères RECIST v1.1.

Le critère d'efficacité principal était la survie globale (SG).

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient généralement bien équilibrées entre les groupes. Sur les 700 sujets de l'étude, 77 % étaient des hommes, l'âge médian était de 69 ans (de 32 ans à 90 ans), 66 % étaient âgés de \geq 65 ans, 67 % étaient de race blanche, et 61 % et 39 %

avaient un statut de performance ECOG de 0 et de 1, respectivement. En ce qui a trait à la chimiothérapie de première intention, 56 % des patients ont reçu une association de gemcitabine et de cisplatine, 38 % des patients, une association de gemcitabine et de carboplatine et 6 % des patients, une association de gemcitabine et de cisplatine et une association de gemcitabine et de carboplatine. La meilleure réponse à la chimiothérapie de première intention à base de platine consistait en une RC ou une RP (72 %) ou en une MS (28 %). Les sièges des métastases avant la chimiothérapie étaient viscéraux (55 %) ou non viscéraux (45 %).

Le statut PD-L1 de la tumeur a été testé à l'aide du test Ventana PD-L1 (SP263) Assay. Il a été défini qu'un résultat était positif au test d'expression de PD-L1 s'il répondait à ≥ 1 des 3 critères suivants : (1) ≥ 25 % des cellules tumorales présentaient une coloration du PD-L1; (2) ≥ 25 % des cellules immunitaires présentaient une coloration du PD-L1 si > 1 % de la zone tumorale contenait des cellules immunitaires; ou (3) 100 % des cellules immunitaires présentaient une coloration du PD-L1 si $= 1$ % de la zone tumorale contenait des cellules immunitaires. Cinquante et un pour cent (51 %) des patients présentaient des tumeurs ayant eu un résultat positif au test d'expression de PD-L1, 39 %, des tumeurs ayant eu un résultat négatif au test d'expression de PD-L1 et 10 %, un statut tumoral de PD-L1 inconnu.

À la date limite de collecte des données primaires, 42 % des patients du groupe recevant Bavencio en association avec les meilleurs soins de soutien avaient reçu des traitements subséquents par médicaments anticancéreux après l'arrêt du traitement à l'étude, 6 % ont reçu un inhibiteur du PD-1/PD-L1; 62 % des patients du groupe recevant les meilleurs soins de soutien avaient reçu des traitements subséquents par médicaments anticancéreux, et 44 % ont reçu un inhibiteur du PD-1/PD-L1.

À la date limite de collecte des données actualisées sur la SG, 52,9 % des patients du groupe recevant Bavencio en association avec les meilleurs soins de soutien avaient reçu des traitements subséquents par médicaments anticancéreux après l'arrêt du traitement à l'étude, 11,4 % ont reçu un inhibiteur du PD-1/PD-L1; 72,0 % des patients du groupe recevant les meilleurs soins de soutien avaient reçu des traitements subséquents par médicaments anticancéreux, et 53,1 % ont reçu un inhibiteur du PD-1/PD-L1.

Carcinome urothélial précédemment traité

Tableau 15 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'essai clinique 001 sur le traitement du CU localement avancé ou métastatique après un traitement à base de platine

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

* patients exposés au platine seulement

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

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

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

Traitement d'entretien sous chimiothérapie d'induction à base de platine de première intention

L'étude a atteint son objectif principal. Le tableau 16 résume les résultats primaires sur l'efficacité quant à la SG obtenus à l'issue d'une analyse provisoire prédéterminée.

Tableau 16 – Résultats sur l’efficacité (analyse primaire de la SG) pour les patients ayant reçu un traitement d’entretien de première intention du CU localement avancé ou métastatique dans le cadre de l’étude JAVELIN Bladder 100 – Population complète soumise à l’analyse

Paramètre primaire	Bavencio en association avec les meilleurs soins de soutien (n = 350)	Meilleurs soins de soutien (n = 350)
Survie globale (SG)		
Événements (%)	145 (41,4 %)	179 (51,1 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	21,4 (18,9, 26,1)	14,3 (12,9, 17,9)
Rapport des risques (IC à 95 %)	0,69 (0,556, 0,863)	
Valeur p*	0,0010	

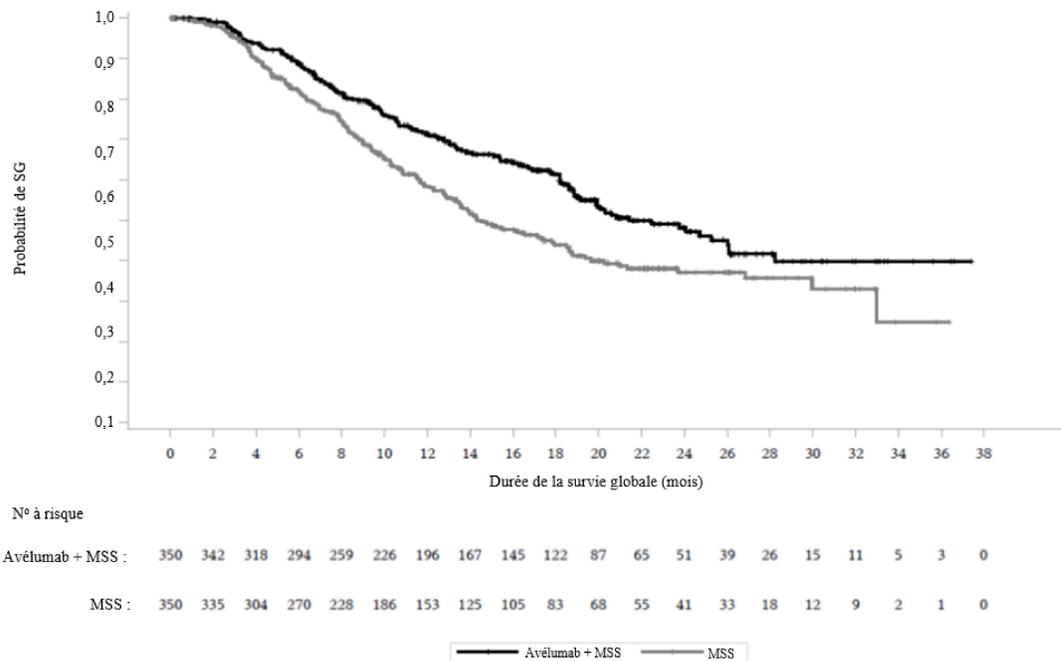
IC : intervalle de confiance.

* Valeur p d’après un test bilatéral de Mantel-Haenszel stratifié.

Au moment de l’analyse actualisée, le nombre de décès observés étant alors de 452, le rapport des risques pour la SG était de 0,76 (IC à 95 % : 0,631; 0,915), et ce, pour l’ensemble des patients répartis au hasard. Selon les données actualisées relatives à la SG, le bienfait est maintenu après un suivi d’une durée médiane de 38,0 et 39,6 mois pour les patients traités par Bavencio en association avec les meilleurs soins de soutien et ceux traités par les meilleurs soins de soutien uniquement, respectivement. Dans le groupe ayant reçu les meilleurs soins de soutien, 72 % des patients ont reçu un traitement anticancéreux de deuxième intention, comparativement à 52,9 % dans le groupe ayant reçu l’avélumab en association avec les meilleurs soins de soutien. Les résultats d’une analyse de sensibilité utilisant la pondération par probabilité inverse de la censure pour tenir compte d’un tel déséquilibre entre les traitements subséquents ont montré un rapport des risques estimatif pour la SG de 0,60 pour l’ensemble des sujets (IC à 95 % : 0,411; 0,876).

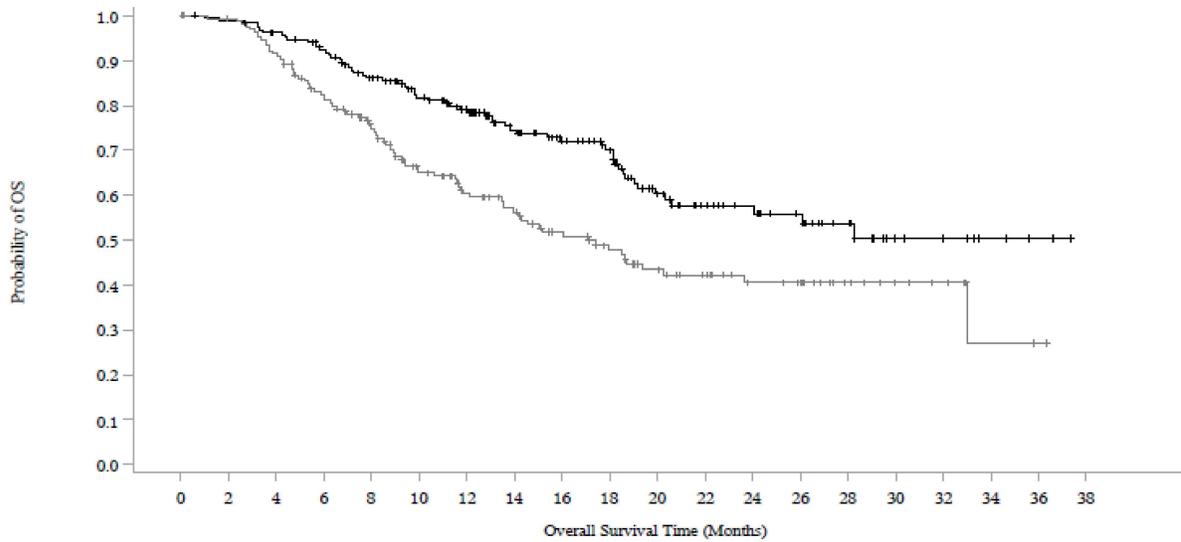
La figure 1 montre les estimations de la survie par la méthode Kaplan-Meier pour la SG chez tous les patients répartis aléatoirement, le suivi médian étant de 19,6 et 19,2 mois pour les patients traités par Bavencio en association avec les meilleurs soins de soutien et les patients traités par les meilleurs soins de soutien uniquement, respectivement.

Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier relative à la survie globale d’après l’analyse primaire – Population complète soumise à l’analyse (étude JAVELIN Bladder 100)



Dans une analyse prédéterminée chez des patients dont les tumeurs répondent positivement au test d’expression de PD-L1, menée lors de l’analyse primaire de la SG, le rapport des risques estimatif était de 0,56 (IC à 95 % : 0,40; 0,79). Dans une analyse exploratoire, le rapport des risques estimatif actualisé était de 0,86 chez les patients dont les tumeurs répondent négativement au test d’expression de PD-L1. Les estimations de la survie par la méthode Kaplan-Meier chez les patients dont les tumeurs répondent positivement et négativement au test d’expression de PD-L1, respectivement, sont présentées aux figures 2 et 3.

Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier relative à la survie globale d’après l’analyse primaire – Sujets dont les tumeurs répondent positivement au test d’expression de PD-L1 dans la population complète soumise à l’analyse (étude JAVELIN Bladder 100)

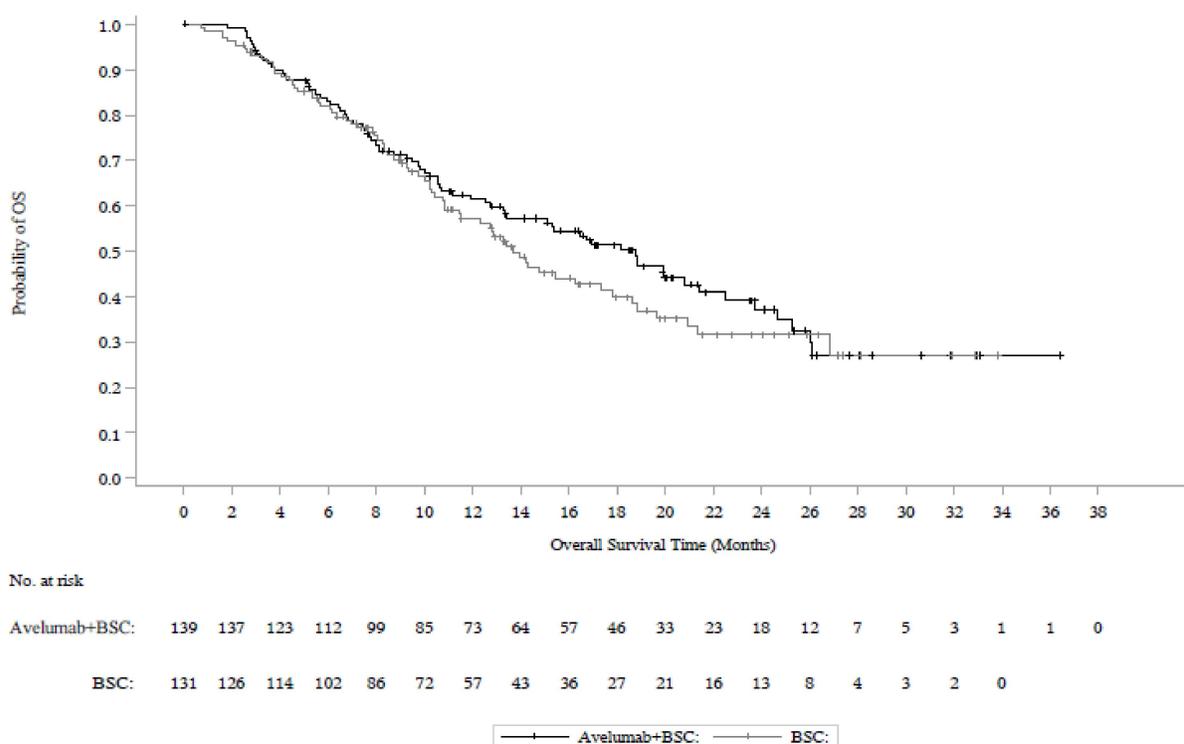


No. at risk

Avelumab+BSC:	189	185	177	165	146	129	114	95	81	70	49	38	32	26	18	9	8	4	2	0
BSC:	169	165	152	132	113	89	76	67	54	45	37	30	23	21	12	8	6	2	1	0

—+— Avelumab+BSC: - - - BSC:

Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier relative à la SG d’après l’analyse primaire – Sujets dont les tumeurs répondent négativement au test d’expression de PD-L1 dans la population complète soumise à l’analyse (protocole B9991001)



Dans une analyse exploratoire de sous-groupes par siège des métastases au moment de l’instauration de la chimiothérapie de première intention, le rapport des risques estimatif pour le sous-groupe viscéral et le sous-groupe non viscéral était de 0,82 et de 0,54, respectivement.

Carcinome urothélial précédemment traité

Les résultats sur l’efficacité chez les patients atteints de CU localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie à base de platine dans l’étude 001 sont présentés dans le tableau 17.

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

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

Résultats d'efficacité du deuxième arrêt de la collecte des données (suivi de ≥ 12 mois, n = 242) :
Le ROC confirmé évalué par le CEICE a été de 15,7 %, et comprenait 11 réponses complètes et 27 réponses partielles chez les patients traités par Bavencio. Le délai médian avant l'apparition de la réponse a été de 11,6 semaines (min., max. : 5,6, 47,7). Le taux de durabilité de la réponse à 6 mois et à 12 mois a été de 94,4 % et de 69,4 %, respectivement, chez 242 patients suivis pendant au moins 12 mois.

Tableau 17 – Résultats sur l'efficacité chez les patients atteints de CU localement avancé ou métastatique dans l'étude 001

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

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

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

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

16 Toxicologie non clinique

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

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

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

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

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

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

Renseignements destinés aux patient·e·s**LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT****BAVENCIO^{MD}****Avélumab pour injection**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra Bavencio. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de Bavencio, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert Bavencio :

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

Bavencio est un médicament utilisé pour traiter un type de cancer de la vessie ou du tractus urinaire appelé carcinome urothélial lorsqu'il ne peut pas être opéré (carcinome urothélial avancé) ou s'est propagé, et :

- que votre cancer n'a pas progressé sous chimiothérapie d'induction de première intention à base de platine;
- ou que vous avez-déjà reçu un traitement par un certain type de chimiothérapie, lequel n'a pas fonctionné ou ne fonctionne plus.

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

Comment fonctionne Bavencio :

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

Les ingrédients de Bavencio sont :

Ingrédients médicinaux : avélumab

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

Bavencio se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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

N'utilisez pas Bavencio dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Bavencio, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- des problèmes aux poumons, comme de la difficulté à respirer ou une toux. Ceux-ci peuvent être des signes d'inflammation dans les poumons (pneumopathie inflammatoire);
- une inflammation du foie (hépatite). Les signes et symptômes d'hépatite peuvent inclure des résultats anormaux à des analyses sanguines (tests du fonctionnement du foie), un jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), une douleur localisée sur le côté droit de votre ventre ou une somnolence;
- de la diarrhée (des selles molles, trop liquides ou aqueuses) ou une tendance à aller plus souvent à la selle que d'habitude, ou tout symptôme d'inflammation des intestins (colite), comme des maux de ventre ou du mucus ou du sang dans les selles;
- des problèmes touchant des glandes qui produisent des hormones (la thyroïde, les glandes surrénales ou l'hypophyse) et qui peuvent perturber le fonctionnement de ces glandes. Les signes et symptômes qui peuvent indiquer que ces glandes ne fonctionnent pas correctement peuvent être, entre autres, une fatigue extrême, des battements de cœur rapides, une augmentation de la transpiration, des changements d'humeur et de comportement, comme une irritabilité ou une tendance à oublier des choses, la sensation d'avoir froid, une pression artérielle très basse, un changement de poids ou des maux de tête;
- une inflammation du pancréas (pancréatite). L'inflammation du pancréas peut causer des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements;
- une inflammation du cœur (myocardite). L'inflammation du cœur peut se traduire, entre autres, par de la difficulté à respirer, des étourdissements ou des évanouissements, de la fièvre, une douleur ou une sensation de serrement dans la poitrine ou des symptômes semblables à ceux de la grippe;
- une inflammation des muscles (myosite). L'inflammation des muscles peut comprendre des douleurs ou une faiblesse musculaires;
- des réactions à la perfusion, entre autres, des frissons, de l'urticaire, un essoufflement, de la fièvre et un mal de dos;
- une greffe d'organe dans le passé (foie ou rein);
- des problèmes aux reins;
- une affection qui touche votre système nerveux;
- une affection nécessitant un traitement médicamenteux immunosuppresseur;
- une maladie auto-immune (une affection dans laquelle l'organisme attaque ses propres cellules), comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou le lupus;
- la prise de médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire. Comme exemple de ces médicaments, on peut citer des corticostéroïdes, comme la prednisone.

Autres mises en garde :

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

- vous donner d'autres médicaments pour prévenir des complications et atténuer vos symptômes;
- suspendre l'administration de votre prochaine dose de Bavencio; ou

- mettre complètement fin à votre traitement par Bavencio.

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

Grossesse :

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

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

Allaitement :

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment utiliser Bavencio?

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

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

Dose habituelle

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

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

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Bavencio, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844

POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Bavencio. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

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

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

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Diminution du nombre de globules rouges dans le sang		✓	
COURANT			
Infection urinaire		✓	
PEU COURANT			
Inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire) : apparition ou aggravation d'une toux, essoufflement, douleur dans la poitrine		✓	
Inflammation du foie (hépatite) : jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux, urine foncée (de la couleur du thé), nausées ou vomissements sévères, saignement ou bleus apparaissant plus		✓	

facilement qu'à l'habitude, douleur sur le côté droit du ventre (abdomen), moins faim qu'à l'habitude, somnolence			
Inflammation des intestins (colite) : diarrhée (selles molles) ou besoin d'aller à la selle plus fréquemment qu'à l'habitude, sang dans les selles ou selles foncées, goudronneuses et collantes, douleur ou sensibilité sévères au niveau du ventre (abdomen)		✓	
Inflammation d'une glande produisant des hormones (particulièrement la thyroïde, les glandes surrénales ou l'hypophyse) : battements de cœur rapides, constipation, transpiration accrue, voix qui devient plus grave, fatigue extrême, pression artérielle très basse, prise ou perte de poids, besoin d'uriner plus fréquemment qu'à l'habitude, faim ou soif plus prononcées qu'à l'habitude, étourdissements ou évanouissement, perte de cheveux, modifications de l'humeur ou du comportement (par exemple, irritabilité ou tendance à oublier), sensation d'avoir froid, maux de tête		✓	
Problèmes de sucre dans le sang (diabète de type 1) : faim ou soif, besoin d'uriner plus fréquemment, perte de poids		✓	
Inflammation des reins (néphrite) : uriner moins qu'à l'habitude, enflure des chevilles, sang dans l'urine, perte d'appétit		✓	
Inflammation du cœur (myocardite) : essoufflement, battements de cœur irréguliers, sensation de fatigue, douleur dans la poitrine		✓	
Inflammation des muscles (myosite) : faiblesse des muscles, enflure, douleur		✓	
Réactions à la perfusion sévères : frissons ou tremblements, pression artérielle basse, urticaire, fièvre, rougeur du visage et du cou, mal de dos, essoufflement ou respiration		✓	

sifflante, douleur abdominale			
Inflammation de l'œil (uvéite)		✓	
Problèmes liés au système nerveux : syndrome de Guillain-Barré (douleur, engourdissement, faiblesse musculaire, difficulté à marcher); myasthénie grave/syndrome myasthénique (faiblesse musculaire)		✓	
RARE			
Inflammation du pancréas (pancréatite) : douleurs abdominales, nausées et vomissements		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Inflammation de la paroi de l'estomac (gastrite) : maux d'estomac ou une sensibilité dans la région de l'estomac, des nausées ou des vomissements		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur Bavencio :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se

trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web d'EMD Serono (<http://www.emdserono.ca/fr/index.html>), ou peut être obtenu en téléphonant à EMD Serono au 1-888-737-6668.

BAVENCIO est une marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne, ou de ses filiales.

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

Date d'approbation : 28 JUILLET 2025