REF. MT1447636/20 **REG. ISP N° B-2711/18**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 mg/mL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
20 ABR 2021
Firma Profesional

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BAVENCIO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 20 mg/mL
AVELUMAB
~~(Según CCDS 6.1)~~

1. Composición Cualitativa y Cuantitativa:

Cada vial de BAVENCIO concentrado para solución para perfusión contiene:
Avelumab: 200,0 mg
Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

2. Grupo Terapéutico
Otros agentes antineoplásicos / anticuerpos monoclonales.

3. Indicaciones

Carcinoma de células de Merkel (MCC)
Bavencio está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC). La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

Carcinoma urotelial (UC)
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del carcinoma urotelial
Bavencio está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con carcinoma urotelial (UC) localmente avanzado o metastásico que no ha progresado con la quimioterapia de primera línea que contiene platino.

Carcinoma de células renales (RCC)
Bavencio en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado.

4. Dosis y administración

4.1. Premedicación
Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La premedicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.2. Dosificación

La dosis recomendada de Bavencio es 10 mg/Kg de peso corporal administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad.

Carcinoma de células renales (RCC)

La dosis recomendada de Bavencio es de 800 mg administrado como una **perfusión** ~~infusión~~ intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas en combinación con axitinib 5 mg por vía oral, dos veces al día (cada 12 horas) con o sin alimentos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

4.3. Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describen en la sección 6.

Tabla 1: Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente.
Hepatitis	Aspartato aminotransterasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	Discontinuar permanentemente.
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Discontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, pancreatitis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia grave o síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: • Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba.	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: • Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) • Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune • Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas • Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o más.	Discontinuar permanentemente.

*Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.4. Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada
No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio como agente único o en combinación con axitinib en niños y adolescentes menores a 18 años.

Insuficiencia renal
No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 12). No se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática
No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 12). No se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

4.5. Administración

Bavencio se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.

Bavencio tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

Bavencio es solo para perfusión intravenosa. No se debe administrar ni en forma de inyección intravenosa lenta (pulso) ni en bolo intravenoso.

5. Contraindicaciones
~~Ninguna.~~
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

6. Advertencias y precauciones

La mayoría de las reacciones adversas de origen inmunitario con avelumab como agente único o en combinación con axitinib fueron reversibles y se controlaron mediante la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o el tratamiento de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe detener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una reducción gradual de al menos ~~de~~ un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

Neumonitis inmunitaria
La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab. Se ha notificado un caso mortal entre los pacientes que recibieron avelumab.
Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente (ver sección 4).

Hepatitis inmunitaria
La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab. Se han notificado dos casos mortales entre los pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticoesteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado ≥ 3 (ver sección 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Colitis inmunitaria
La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.
Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticoesteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3 (ver sección 4).

Endocrinopatías inmunitarias
Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)
Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Hipotiroidismo debe ser tratado con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 (ver sección 4).

Insuficiencia Suprarrenal
Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual hasta que una dosis menor o igual a 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 (ver sección 4).

Diabetes mellitus Tipo 1
Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria
Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤1, y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune
Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultado fatal, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia grave o síndrome miasténico y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4 (ver sección 7).

Pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Se excluyeron de los ensayos clínicos a los pacientes en las siguientes situaciones: metástasis activas en el sistema nervioso central (SNC), antecedentes de enfermedad autoinmune o enfermedad autoinmune activa, antecedentes de otras neoplasias malignas en los últimos 5 años, trasplante de órganos, situaciones que precisaban supresión inmunitaria terapéutica o infección activa por el VIH, o hepatitis B o C.

Reacciones relacionadas con la perfusión
Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3, se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente (ver sección 4).
En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes que recibieron avelumab en los estudios clínicos. Se han reportado reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab, en el 0.6% (11/1738) de los pacientes con reacciones adversas relacionadas con la **perfusión** ~~infusión~~ de Grado 3 o 4 que recibieron corticosteroides por vía intravenosa.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Bavencio como agente único o en combinación con axitinib en niños menores de 18 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Pacientes geriátricos
No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes con MCC metastásico, con carcinoma urotelial localmente avanzado o con metástasis o RCC avanzado tratados con Bavencio.

7. Reacciones adversas

La seguridad de avelumab ha sido evaluada en el estudio EMR100070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR100070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88) y en el estudio B9991001, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico irresecable cuya enfermedad no había progresado con quimioterapia de primera línea con platino (N = 344).

Carcinoma de células de Merkel
Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR100070-003.

Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

Carcinoma urotelial
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del carcinoma urotelial

La tabla 3 describe las reacciones adversas notificadas en 344 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que reciben 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas más los mejores cuidados de soporte (BSC) en el estudio B9991001.

Tabla 3: Reacciones adversas con una frecuencia del 10% o más en pacientes que reciben avelumab más BSC y con una incidencia mayor que en el brazo BSC (diferencia entre brazos de ≥ 5% [todos Grados] o ≥ 2% [Grados 3-4]) en estudio B9991001.

Reacciones adversas	Bavencio más BSC (N=344)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos endócrinos		
Hipotiroidismo	12	0.3
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	17	0.6
Constipación	16	0.6
Nausea	16	0.3
Vómitos	13	1.2
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		
Fatiga	18	1.7
Astenia	16	0
Pirexia	15	0.3
Infecciones e Infestaciones		
Infección del tracto urinario	17	4.4
Lesión, Envenenamientos y Complicaciones del procedimiento		
Reacción relacionada con la **perfusión** ~~infusión~~	10	0.9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	14	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	16	1.2
Artralgia	16	0.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13	0.3
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Prurito	17	0.3
Erupción	12	0.3

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab (N = 344) más BSC en el estudio B9991001. Estas reacciones adversas se han incluido debido a su gravedad o importancia clínica según la evaluación médica de la posible relación causal. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario basadas en una revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis autoinmune*, enteritis*, proctitis*

Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad*

Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de tiroxina libre*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis*, poliartritis*, oligoartritis*, artritis reumatoide*
Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Miller Fisher *

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal *, nefritis *
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: enfermedad pulmonar intersticial *

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: psoriasis *, dermatitis psoriasiforme *, erupción farmacológica *, liquen plano *, púrpura *, vitiligo *

Carcinoma de células renales

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de avelumab en combinación con axitinib se ha evaluado en 489 pacientes con CCR avanzado que recibieron 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas y axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día en dos ensayos clínicos.

En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (62,8%), hipertensión (49,3%), fatiga (42,9%), náuseas (33,5%), disfonía (32,7%), disminución del apetito (26,0%), hipotiroidismo (25,2%), tos (23,7%), cefalea (21,3%), disnea (20,9%) y artralgias (20,9%)

Tabla de reacciones adversas
En la tabla 4 se presentan las reacciones adversas notificadas para 489 pacientes con CCR avanzado tratados en dos ensayos clínicos con avelumab en combinación con axitinib.

Estas reacciones se presentan por el sistema de clasificación de órganos y frecuencias. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4: Reacciones adversas en los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib en los ensayos clínicos B9991002 y B9991003.

Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Erupción pustular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Poco frecuentes	Linfopenia, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Hipotiroidismo
Frecuentes	Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis
Poco frecuentes	Tiroiditis autoinmune, hipófisis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Frecuentes	Hiperglucemia
Poco frecuentes	Diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea, mareo
Frecuentes	Neuropatía periférica
Poco frecuentes	**Miastenia gravis, síndrome miasténico**
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Miocarditis
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Hipotensión, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Disfonía, tos, disnea
Frecuentes	Neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal
Frecuentes	Boca seca, colitis
Poco frecuentes	Colitis autoinmune, pancreatitis autoinmune, enterocolitis, íleo, pancreatitis necrotizante
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Anomalías de la función hepática
Poco frecuentes	Hepatitis, hepatotoxicidad, hepatitis inmunomediada, trastorno hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción, prurito
Frecuentes	Erupción pruriginosa, erupción maculopapular, prurito generalizado, dermatitis acneiforme, eritema, erupción macular, erupción papular, erupción eritematosa, dermatitis, eccema, erupción generalizada
Poco frecuentes	Erupción medicamentosa, eritema multiforme, psoriasis
Trastornos musco-esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgias, dolor de espalda, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Lesión renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, escalofríos, astenia, pirexia
Frecuentes	Edema periférico, síndrome pseudogripal
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Pérdida de peso, alanina aminotransferasa (ALT) elevada, aspartato aminotransferasa (AST) elevada
Frecuentes	Creatinina sanguínea elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, gamma-glutamil transferasa elevada, fosfatasa alcalina sanguínea elevada, creatina fosfocinasa sanguínea elevada, hormona estimulante de la tiroides en sangre disminuida, transaminasas elevadas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Poco frecuentes	Prueba de función hepática elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Muy frecuentes	Reacción asociada a una perfusión

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos o en las experiencias posteriores a la comercialización. Estas reacciones adversas han sido incluidas debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico y basada en revisiones médicas están marcadas con un asterisco (*).

*Trastornos cardiacos: Miocarditis**

Desordenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituarismo*.

Desordenes de la vista: Uveítis*.

Desordenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis*

Desordenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desordenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desordenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de transaminasa*.

Desordenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desordenes del tejido conectivo y musculo-esquelético: Miositis*.

Desordenes del sistema nervioso: Miastenia grave, síndrome miasténico, síndrome de Guillain Barre*.

Desordenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desordenes de la piel y tejidos subcutáneos: Erupción*, prurito*, Erupción maculopapular*, erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, erupción

eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos relativos a las siguientes reacciones adversas de origen inmunitario se basan en 1.650 pacientes del ensayo fase I EMR100070-001 con otros tumores sólidos y en 88 pacientes del ensayo EMR100070-003 que recibieron avelumab.

Neumonitis de origen inmunitario

A lo largo de los ensayos clínicos, el 1,2% (21/1.738) de los pacientes desarrollaron neumonitis de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 1 paciente (0,1%) con desenlace mortal, 1 paciente (0,1%) con neumonitis de origen inmunitario de grado 4 y 5 pacientes (0,3%) con neumonitis de origen inmunitario grado 3.
La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la neumonitis de origen inmunitario fue de 2,5 meses (intervalo: 3 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 7 semanas (intervalo: 4 días a más de 4 meses).
El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,3% de los pacientes (6/1.738) a causa de una neumonitis de origen inmunitario. Los 21 pacientes con neumonitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 17 de los 21 pacientes (81%) recibieron corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 8 días (intervalo: 1 día a 2,3 meses). La neumonitis de origen inmunitario estaba resuelta en 12 de los 21 pacientes (57%) en el momento del corte de los datos.

Hepatitis de origen inmunitario

A lo largo de los ensayos clínicos, el 0,9% (16/1.738) de los pacientes desarrollaron hepatitis de origen inmunitario. ~~de~~ **De** estos pacientes hubo 2 pacientes (0,1%) con desenlace mortal y 11 (0,6%) con hepatitis de origen inmunitario de grado 3.
La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la hepatitis de origen inmunitario fue de 3,2 meses (intervalo: 1 semana a 15 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: 1 día a más de 7,4 meses).
El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,5% de los pacientes (9/1.738) a causa de una hepatitis de origen inmunitario. Los 16 pacientes con hepatitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 15 de los 16 (94%) recibieron corticosteroides a dosis altas durante una mediana de 14 días (intervalo: 1 día a 2,5 meses). La hepatitis de origen inmunitario estaba resuelta en 9 de los 16 pacientes (56%) en el momento de corte de los datos.

Colitis de origen inmunitario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

A lo largo de los ensayos clínicos, el 1,5% de los pacientes (26/1.738) desarrolló colitis de origen inmunitario. de estos pacientes, hubo 7 (0,4%) con colitis de origen inmunitario de grado 3.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la colitis de origen inmunitario fue de 2,1 meses (intervalo: 2 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 6 semanas (intervalo: 1 día a más de 14 meses).
El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,5% de los pacientes (9/1.738) a causa de una colitis de origen. Los 26 pacientes con colitis de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 15 de los 26 (58%) recibieron corticosteroides en dosis altas durante una mediana de 19 días (intervalo: 1 día a 2,3 meses). La colitis de origen inmunitario estaba resuelta en 18 (70%) de los 26 pacientes en el momento del corte de los datos.

Endocrinopatías de origen inmunitario

Trastornos tiroideos

A lo largo de los ensayos clínicos, el 6% de los pacientes (98/1.738) presentó trastornos tiroideos de origen inmunitario. De estos pacientes 90 pacientes (5%) con hipotiroidismo, 7 (0,4%) con hipertiroidismo y 4 (0,2%) con tiroiditis. De estos pacientes, hubo 3 (0,2%) con trastornos tiroideos de origen inmunitario de grado 3.
La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos tiroideos fue de 2,8 meses (intervalo: 2 semanas a 13 meses). La mediana de la duración no fue estimable (intervalo: 1 día a más de 26 meses).
El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,1 de los pacientes % (2/1.738) a causa de trastornos tiroideos de origen inmunitario. Los trastornos tiroideos se habían resuelto en 7 (7%) de los 98 pacientes en el momento del corte de los datos.

Insuficiencia suprarrenal

A lo largo de los ensayos clínicos, el 0,5% de los pacientes (8/1.738) desarrolló insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario. De estos pacientes, hubo 1 (0,1%) con insuficiencia suprarrenal de grado 3.
La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario fue de 2,5 meses (intervalo: 1 día a 8 meses). La mediana de la duración no fue estimable (intervalo: 2 días a más de 6 meses).
El tratamiento con avelumab se suspendió en el 0,1% de los pacientes (2/1.738) a causa de una insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario. los 8 pacientes con insuficiencia suprarrenal de origen inmunitario recibieron tratamiento con corticosteroides y 4 (50%) de ellos recibieron corticosteroides sistémicos a dosis altas (≥ 40 mg de prednisona o equivalente), seguidos de una pauta de disminución progresiva de la dosis durante una mediana de 1 día (intervalo: 1 día a 24 días). La insuficiencia suprarrenal se había resuelto en 1 paciente tratado con corticoides en el momento del corte de los datos.

Diabetes mellitus de tipo 1

Se produjo diabetes mellitus de tipo 1 sin etiología alternativa en el 0,1% de los pacientes (2/1.738), incluidas dos reacciones de grado 3 que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento con avelumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Nefritis y disfunción renal de origen inmunitario

Se produjo nefritis de origen inmunitario en el 0,1% de los pacientes (1/1.738) tratados con avelumab, que llevó a la suspensión permanente del tratamiento con avelumab.

Inmunogenicidad
De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos antifármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos, incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, **anticuerpos antidrogas (**ADA**)** contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia es incierto.

En el estudio B9991001 se utilizó un nuevo método de anticuerpos antidrogas (ADA) con una sensibilidad mejorada para evaluar la ADA emergente del tratamiento en pacientes tratados con avelumab como agente único. De los 344 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como una **perfusión** ~~infusión~~ intravenosa cada 2 semanas más BSC, 325 fueron evaluables para ADA emergente del tratamiento y 62 (19,1%) dieron positivo en el estudio B9991001. El desarrollo de ADA emergente del tratamiento contra avelumab no pareció alterar el riesgo de reacciones relacionadas con la **perfusión** ~~infusión~~.

El nuevo método ADA con sensibilidad mejorada y tolerancia a los medicamentos se utilizó en la población RCC. De los 480 pacientes tratados con avelumab en dosis de 10 mg/kg en forma de **perfusión** ~~infusión~~ intravenosa cada 2 semanas en combinación con axitinib en dosis de 5 mg dos veces al día, 453 fueron evaluables para la búsqueda de anticuerpos contra el fármaco (ADA) y 66 (14.6%) presentaron un resultado positivo. En general, no hay evidencia de un perfil farmacocinético alterado, incidencia elevada de las reacciones por la **perfusión** ~~infusión~~ o de efectos con el desarrollo de anticuerpos contra avelumab.

8. Interacciones
No se han realizado estudios de interacciones con avelumab en humanos.

Avelumab es metabolizado principalmente a través de vías catabólicas. Por lo tanto, no se espera que avelumab tenga interacciones medicamentosas con otros medicamentos.

9. Embarazo, lactancia y fertilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Embarazo
Basado en su mecanismo de acción, avelumab podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos inmunitarios o alterar la respuesta inmune normal.

No hay datos humanos que describan el riesgo de toxicidad embrio-fetal disponibles.

No se han realizado estudios de reproducción animal con avelumab para evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo fetal.

En los modelos animales, la vía de señalización PD-1/PD-L1 es importante en el mantenimiento del embarazo mediante la inducción de la tolerancia inmune materna al tejido fetal.
Se sabe que las inmunoglobulinas IgG1 humanas atraviesan la placenta. Por lo tanto, avelumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo.

El bloqueo de la señalización PD-L1 se ha demostrado en los modelos de embarazos en murinos para interrumpir la tolerancia al feto y para dar un lugar a un aumento en la pérdida fetal. Por lo tanto, los riesgos potenciales de administrar avelumab durante el embarazo incluyen aumento de las tasas de aborto o muerte fetal.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras reciben avelumab y deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con avelumab y por lo menos 1 mes después de la última dosis de avelumab.

Lactancia
Se desconoce si avelumab se excreta en la leche humana. Como se sabe que los anticuerpos pueden ser secretados en la leche humana, no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Las mujeres que amamantan deben ser advertidas de no amamantar durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis de avelumab debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes amamantados.

Fertilidad
No se han realizado estudios para evaluar el efecto de avelumab sobre la fertilidad.
El efecto de avelumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres es desconocido.

10. Efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria

Avelumab tiene una influencia insignificante sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se ha reportado fatiga después de la administración de avelumab (ver sección 7).

11. Mecanismo de acción
PD-L1 puede expresarse en células tumorales y/o en células inmunitarias que infiltran tumores y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microambiente tumoral. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 encontrados en células T y células presentadoras de antígenos suprime la actividad de células T citotóxicas, la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

Avelumab es un anticuerpo humano monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) dirigido contra el ligando de muerte programado 1 (PD-L1). Avelumab se une a PD-L1 y bloquea la interacción entre PD-L1 y los receptores programados de muerte 1 (PD-1) y B7.1. Esto

remueve los efectos supresores de PD-L1 en células T CD8+ citotóxicas, dando como resultado la restauración de las respuestas de células T antitumorales. En modelos de tumor de ratón singénico, el bloqueo de la actividad de PD-L1 dio como resultado a una disminución del crecimiento tumoral.

Avelumab también ha demostrado inducir la lisis de células tumorales directas mediadas por células natural killer (NK) mediante la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) in vitro.

Avelumab (anti-PDL-L1) y axitinib (un receptor de inhibidor de tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3) se dirigen a diferentes vías inmunomoduladoras. Axitinib redujo la proliferación de células inmunosupresoras y mejoró la infiltración tumoral de las células inmunoefectoras en modelos murinos. Axitinib también inhibió la proliferación y supervivencia de células endoteliales mediadas por VEGF y el crecimiento del tumor in vitro y en modelos de xenoinjerto tumoral. En comparación con cualquiera de los fármacos solos, la coadministración de un inhibidor de la vía de PD-1 y un bloqueador de la vía de VEGF dio como resultado una actividad biológica y mejoró las respuestas antitumorales en modelos murinos y RCC avanzado RCC.

12. Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de avelumab se evaluó utilizando un análisis PK poblacional para avelumab como agente único y avelumab en combinación con axitinib.

Según un análisis PK poblacional de avelumab como agente único y en combinación con axitinib, no se esperan diferencias clínicamente importantes en la exposición de avelumab administrado cada 2 semanas a una dosis de 800 mg o 10 mg/kg en ambos entornos.

Distribución
La media geométrica del volumen de distribución en estado estacionario para un paciente que recibió 10mg/kg fue de 4.72 L.

Metabolismo
El mecanismo de eliminación primaria de avelumab es degradación proteolítica.

Eliminación
Con base en un análisis de farmacocinética de población de 1629 pacientes que recibieron rango de dosis desde 1 a 20 mg/kg cada 2 semanas, el valor de clearance sistémico total (CL) es 0.59 L/día.
La concentración de estado estacionario de avelumab se alcanzó luego de aproximadamente 4 a 6 meses (2 o 3 ciclos) de dosis repetidas y la acumulación sistémica fue de 1.25 veces.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El CL de avelumab disminuyó en el tiempo: la reducción máxima media más grande (% coeficiente de variación [CV%]) del valor de la línea de base entre diferentes tipos de tumores fue 32.1% (CV 36.2%).
La vida media de eliminación (t1/2) a la dosis recomendada es 6.1 días basado en el análisis PK de la población.

No hubo una evidencia que sugiriera la existencia de un cambio en el clearance del avelumab a lo largo del tiempo en pacientes con carcinoma urotelial.

Linealidad/No linealidad
La exposición de avelumab aumentó la proporcionalidad de dosis en un rango de dosis de 10 mg/kg a 20 mg/kg cada 2 semanas.

Cuando se administró avelumab en dosis de 10 mg/kg combinado con axitinib en dosis de 5 mg, las exposiciones correspondientes de avelumab y axitinib se mantuvieron sin cambios en comparación con los agentes solos. No hay evidencia que sugiera un cambio clínicamente relevante del aclaramiento de avelumab con el tiempo en pacientes con RCC avanzado.

Farmacocinética de poblaciones especiales
Un análisis farmacocinético de la población no sugirió ninguna diferencia en el clearance sistémico total de avelumab basado en la edad, género, raza, estado PD-L1, carga tumoral, insuficiencia renal e insuficiencia hepática leve o moderada.

El peso corporal fue positivamente correlacionado con el clearance sistémico en los análisis farmacocinéticas de la población.

Insuficiencia renal
No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el clearance del avelumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular (GFR) de 60 a 89 mL/min, clearance de creatinina de Cockcroft-Gault (CrCL); n=623), insuficiencia renal moderada (GFR de 30 a 59 mL/min, n=320) o insuficiencia renal severa (GFR 15 a 29 mL/min, n=4) y los pacientes con función renal normal (GFR ≥ 90 mL/min, n=671) (ver sección 4).

Insuficiencia hepática
No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el clearance de avelumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ ULN y AST > ULN o bilirrubina entre 1 y 1.5 veces ULN, n = 217) o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1.5 y 3 veces ULN, n = 4), y en pacientes con función hepática normal (bilirrubina y AST ≤ ULN, n = 1388) en un análisis de PK de población. La insuficiencia hepática fue definida por los criterios del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de disfunción hepática.

Avelumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 veces la ULN) (ver sección 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

13. Seguridad no clínica

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de avelumab para genotoxicidad o carcinogenicidad.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva o de desarrollo con avelumab.

14. Eficacia

Bavencio fue investigado en el estudio EMR100070-003, un estudio de un solo brazo, multicéntrico con 2 partes. La Parte A incluyó 88 pacientes con MCC metastásico cuya enfermedad progresó después de al menos un tratamiento con quimioterapia.
La parte B incluyó pacientes con MCC metastásico histológicamente confirmado, que no recibieron tratamiento sistémico previo en un contexto metastásico.

Para la parte A, se incluyeron pacientes con una confirmación histológica de MCC, metástasis distante en estadio IV, que han recibido al menos una terapia sistémica anti-cancerosa para MCC metastásico, cuya enfermedad progresó, y que tuvo una lesión medible por evaluación según RECIST (Criterio de Evaluación Respuesta en Tumores Sólidos) v1.1

Se excluyeron pacientes con metástasis del sistema nervioso central (CNS), activo o con un historial de cualquier enfermedad autoinmune, un antecedente de otras malignidades dentro de al menos 5 años, trasplante de órganos, condiciones que requieran supresión terapéutica del sistema inmune o infección activa con VIH, hepatitis B o C.

Los pacientes recibieron Bavencio a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión de la enfermedad radiológicamente diagnosticada podrían recibir dosis adicionales de tratamiento a menos que la progresión de la enfermedad estuviera asociada a un deterioro clínicamente significativo.

Las evaluaciones de la respuesta tumoral se realizaron cada 6 semanas, según lo evaluó un Comité Independiente de Revisión de Criterios de Valoración (IERC) utilizando (RECIST) v1.1.

Para la Parte A, la principal medida de resultado de eficacia fue confirmada como la mejor respuesta general (BOR); las medidas de resultado de eficacia secundaria incluyeron la duración de la respuesta (DOR), supervivencia libre de progresión (PFS), y supervivencia global (OS).

Para la Parte A, la eficacia se evaluó en 88 pacientes seguidos durante un mínimo de 18 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

De los 88 pacientes, 65 (73.9%) eran varones, la mediana de edad fue de 72.5 años (rango: 33 años a 88 años), 81 (92.0%) de los pacientes eran caucásicos, y 49 (55.7%) y 39 (44.3%) pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG 0 y 1, respectivamente.

En total, se reportó que 52 (59.1%) pacientes habían tenido un tratamiento anticancerígeno previo para el MCC, 26 (29.5%) con 2 tratamientos previos, 7 (8.0%) con 3 tratamientos previos y 3 (3.4%) con 4 o más tratamientos previos. Cuarenta y siete pacientes (53.4%) tuvieron metástasis viscerales.

Para la Parte B, la media principal del resultado de eficacia fue la respuesta durable, definida como respuesta objetivo (respuesta completa (CR) o parcial (PR)) con una duración de al menos 6 meses; medidas de respuesta secundaria incluyeron BOR, DOR, PFS y OS.

Tabla 4-5: Resultados de eficacia del estudio EMR100070-003 (Parte A)

Criterios de Valoración de Eficacia (evaluaciones de tumor según RECIST v1.1, IERC)	Resultados (N=88)
Mejor Respuesta Global Confirmada (BOR)	
Respuesta Completa (CR)* n (%)	10 (11.4%)
Respuesta parcial (PR)*n (%)	19 (21.6%)
Tasa de Respuesta Objetiva (ORR)	
Tasa de Respuesta, CR+PR*n (%)	29 (33.0%)
(95% CI)	(23.3, 43.8)
Duración de la Respuesta (DOR)[a]	
Mediana, meses (IC 95%)	NR (18.0, no estimable)
Mínimo, Máximo (meses)	2.8, 24.9 +
≥ 6 meses por K-M, (IC 95%)	93 % (75, 98)
≥ 12 meses por K-M, (IC 95%)	71% (51,85)
Tiempo de respuesta	
Mediana, semanas	6
Mínimo, Máximo	6, 36
Supervivencia libre de progresión (PFS)	
Tasa PFS 6 meses por K-M, (IC 95%)	40% (29,50)
Tasa PFS 12 meses por K-M, (IC 95%)	29% (19,39)
Tasa PFS 18 meses por K-M, (IC 95%)	29% (19,39)
Supervivencia global (OS)	
Tasa OS 6 meses por K-M, (IC 95%)	70% (59,78)
Tasa OS 12 meses por K-M, (IC 95%)	51% (40, 61)
Tasa OS 18 meses por K-M, (IC 95%)	40% (29,50)

IC: Intervalo de Confianza; RECIST: Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos; IERC: Comité Independiente de Revisión de Criterios de Valoración; K-M: Kaplan-Meier; NR: No alcanzado; +denota un valor censurado
* CR o PR se confirmó una evaluación posterior del tumor.
[a] Basado en un número de sujetos con respuesta confirmada (CR o PR)

Para la Parte A, se observaron respuestas en pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 y/o estado del poliomavirus de la célula de Merkel.

Para la Parte B, en el momento del corte, se incluyeron, 39 pacientes, que no habían recibido previamente tratamiento sistémico.

Para la Parte B, la media principal del resultado de eficacia fue la respuesta durable, definida como respuesta objetivo (respuesta completa (CR) o parcial (PR)) con una duración de al menos 6 meses; medidas de resultado de respuesta secundaria fueron similares a la parte A.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Para la Parte B, se realizó un análisis intermedio de la eficacia con 39 pacientes que recibieron al menos una dosis. De ellos, 30 (77%) eran varones, con edad mediana de 75 años (rango: 47 años a 88 años), 33 (85%) eran caucásicos y 31 (79%) pacientes y 8 (21%) pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG 0 y 1, respectivamente. Veintinueve pacientes tuvieron al menos 13 semanas de seguimiento en el momento del corte de los datos.

Tabla 6: Resultados intermedios de eficacia del estudio EMR100070-003 (Parte B) en pacientes sin tratamiento previo con MCC metastásico.

Criterios de Valoración de Eficacia (según RECIST v1.1, IERC)	Resultados
Tasa de respuesta objetiva (ORR) Tasa de respuesta, CR + PR * n (%) (IC del 95%)	(N=29) 18 (62.1%) (42.3, 79.3)
Mejor Respuesta Global Confirmada (BOR) Respuesta Completa (CR) n (%) Respuesta parcial (PR) n (%)	(N=29) 4 (13.8%) 14 (48.3%)
Duración de la respuesta (DOR)[a] Mediana, meses (IC del 95%), meses Mínimo, máximo (meses) ≥ 3 meses por K-M, (IC 95%)	N=29 NR (4.0, no estimable) 1.2+, 8.3+ 93% (61, 99)
Supervivencia libre de progresión (PFS) Mediana SLP, meses (95% IC), meses 3 meses rango SLP por K-M, (95% IC)	N=39 9.1 (1.0, no estimable) 67% (48, 80)

IC: Intervalo de confianza; RECIST: Criterio De Evaluación de respuesta en tumores sólidos; IERC: Comité Independiente de Revisión de Criterios de Valoración; K-M: Kaplan Meier, NR: No alcanzado; +denota un valor censurado

* CR o PR se confirmó una evaluación posterior del tumor.

[a] Basado en número de pacientes con respuesta confirmada (CR o PR)

Carcinoma urotelial
Tratamiento de mantenimiento de primera línea del carcinoma urotelial

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La eficacia y seguridad de Bavencio se demostró en el estudio B9991001, un estudio aleatorizado, estudio abierto y multicéntrico realizado en 700 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no resecable cuya enfermedad no había progresado con quimioterapia de primera línea con platino. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune o una afección médica que requería inmunosupresión.

La aleatorización se estratificó según la mejor respuesta a la quimioterapia (CR/PR versus enfermedad estable [SD]) y sitio de metástasis (visceral versus no visceral) al momento de iniciar la quimioterapia de inducción de primera línea. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Bavencio 10 mg/kg de **perfusión** ~~infusión~~ intravenosa cada 2 semanas más el mejor cuidado de soporte (BSC) o solo BSC.

El tratamiento con Bavencio continuó hasta los Criterios de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1 que definió la progresión de la enfermedad mediante la evaluación de la Revisión central independiente cegada (BICR) o la toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de Bavencio más allá de la progresión de la enfermedad

definida por RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que obtenía beneficios clínicos. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio, 8 semanas después de la aleatorización, luego cada 8 semanas hasta 12 meses después de la aleatorización, y cada 12 semanas a partir de entonces hasta la progresión documentada confirmada de la enfermedad según la evaluación BICR según RECIST v1.1.

Las características demográficas y basales generalmente ~~estubieron~~ **estuvieron** bien equilibradas entre el avelumab más BSC y el brazo BSC solo. Las características basales fueron una mediana de edad de 69 años (rango: 32 a 90), el 66% de los pacientes tenían 65 años o más, el 77% eran hombres, el 67% eran blancos y el ECOG PS era 0 (61%) o 1 (39%) para ambos brazos.

Para la quimioterapia de inducción de primera línea, el 56% de los pacientes recibió cisplatino más gemcitabina, el 38% de los pacientes recibió carboplatino más gemcitabina y el 6% de los pacientes recibió cisplatino más gemcitabina y carboplatino más gemcitabina (es decir, estos pacientes recibieron uno o más ciclos de cada combinación).

La mejor respuesta a la quimioterapia de inducción de primera línea fue CR o PR (72%) o SD (28%). Los sitios de metástasis antes de la quimioterapia fueron viscerales (55%) o no viscerales (45%). El 51% de los pacientes tenía tumores PD-L1 positivos. El seis por ciento de los pacientes en el brazo Bavencio más BSC y el 44% de los pacientes en el BSC solo recibieron otro inhibidor del punto de control PD-1/PD-L1 después de la interrupción del tratamiento.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (OS) en todos los pacientes aleatorizados y en pacientes con tumores PD-L1 positivos.

La supervivencia libre de progresión (PFS) basada en la evaluación BICR por RECIST v1.1 fue una medida de resultado de eficacia adicional.

Los resultados de eficacia se midieron a partir del momento de la aleatorización después de 4 a 6 ciclos de quimioterapia de inducción con platino.

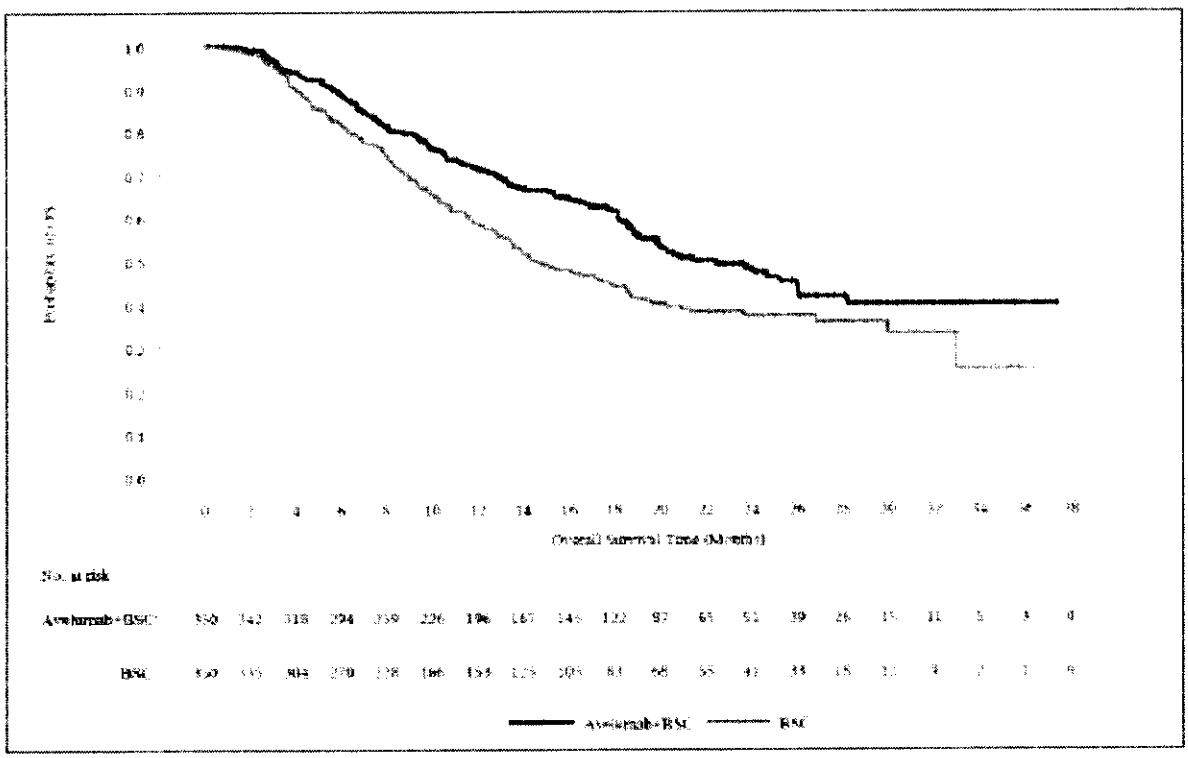
Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio B9991001

Criterios de Valoración de eficacia	Bavencio más BSC (N=350)	BSC (N=350)
Supervivencia global (OS)[197] Eventos (%) Mediana en meses (CI del 95%)	145 (41.4) 21.4 (18.9, 26.1)	179 (51.1) 14.3 (12.9, 17.9)
Índice de riesgo (CI a 95%) Valor p 2 lados*	0.69 (0.556, 0.863) 0.0010	
Tasa de PFS de 12 semanas por K-M (CI del 95%)** Tasa de la PFS de 18 semanas por K-M (CI del 95%)	71.3% (66.0, 76.0) 61.3 (55.4, 66.7)	58.4% (52.7, 63.7) 43.8% (37.8, 49.7)
Supervivencia libre de progresión (PFS)*** [198] Eventos (%) Mediana en meses (CI del 95%)	225 (64.3) 3.7 (3.5, 5.5)	260 (74.3) 2.0 (1.9, 2.7)
Índice de riesgo (CI a 95%) Valor p 2 lados*	0.62 (0.519, 0.751) < 0.0001	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CI: Intervalo de confianza: K_M Kaplan-Meier
*Valor p según el logaritmo de rango estratificado
** Los Cis están derivados utilizado la transformación log-log con la transformación inversa para escala no transformada
*** según la evaluación BICR por RECIST v1.1

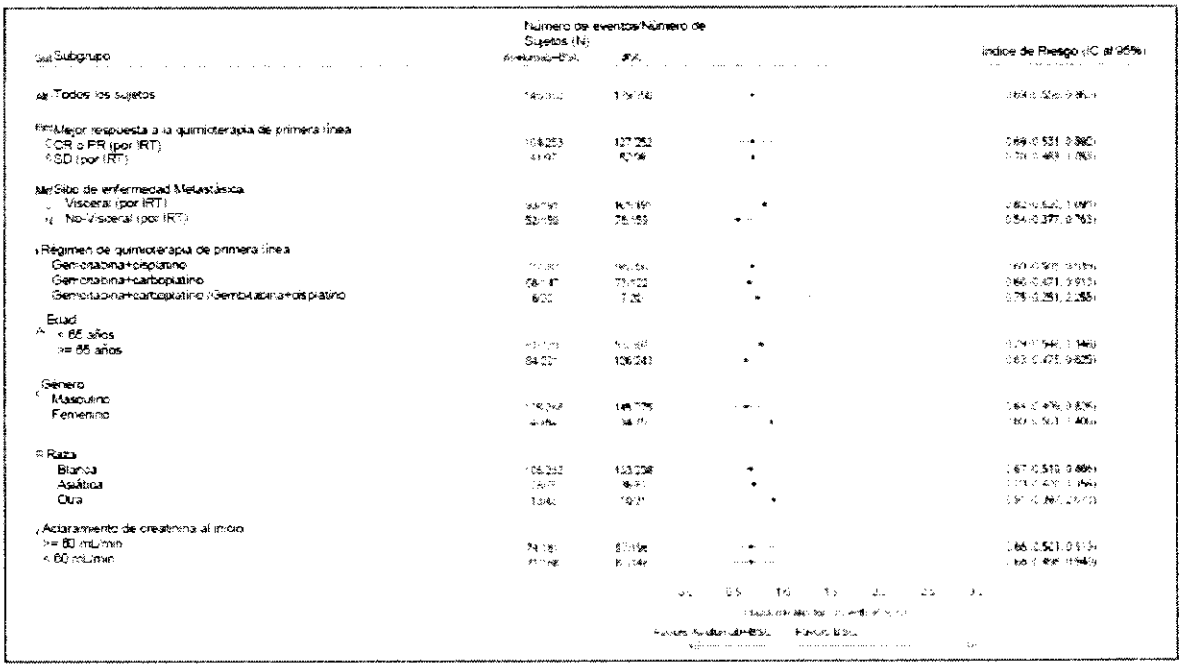
Figura 1: Estimaciones de K-M para la supervivencia global (OS) - Conjunto de análisis completo



Además, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG en pacientes con tumores PD-L1 positivos para Bavencio más BSC en comparación con BSC solo (HR 0.56; IC 95%: 0.40, 0.79; valor p de 2 lados 0.0007). La mediana de SG no se alcanzó (IC del 95%: 20,3 meses, no se alcanzó) en el brazo Bavencio más BSC, y 17,1 meses (IC del 95%: 13.5, 23.7) en el brazo solo BSC. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos especificados previamente, incluida la mejor respuesta a la quimioterapia de inducción de primera línea, los sitios de metástasis como se muestra en la Figura 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 2. Diagrama de bosque de supervivencia global por subgrupos – Conjunto de análisis completo



Resultados notificados por el paciente (PRO)
Los resultados notificados por el paciente de los síntomas relacionados con la enfermedad física y emocional, los efectos secundarios del tratamiento y la función y el bienestar se obtuvieron mediante el Índice de Síntomas de vejiga FACT / NCCN (FBISI-18). No se observaron efectos perjudiciales al agregar la terapia de mantenimiento de avelumab al BSC en comparación con el BSC solo medido por FBISI-18 durante el período de tratamiento.

Carcinoma de células renales avanzado
La eficacia y la seguridad de Bavencio en combinación con axitinib se demostró en el estudio B9991003 (NCT02684006), un estudio aleatorizado (1:1), multicéntrico, abierto, de Bavencio en combinación con axitinib en pacientes con RCC avanzado no tratado. Los pacientes se incluyeron independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor.

No fueron elegibles los pacientes con terapia sistémica previa dirigida a RCC avanzado o metastásico; tratamiento con inmunoterapia sistémica previa con IL-2, IFN-α, anti-PD-1, anti-PD-L1, o anticuerpos anti-CTLA-4s; o metástasis cerebral activa.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con el Estado Funcional (PS) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (0 vs. 1) y región (Estados Unidos vs. Canadá/Europa Occidental vs. el resto del mundo).~~464~~ Los pacientes se aleatorizaron para recibir Bavencio en dosis de 10 mg/kg mediante **perfusión** ~~infusión~~ intravenosa cada 2 semanas en combinación con axitinib en dosis de 5 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 886 pacientes: 442 al brazo de Bavencio en combinación con axitinib y 444 al brazo de sunitinib.

Los criterios de valoración principales de eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (PFS), según la evaluación de una Revisión Central Cegada Independiente (BICR) utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 y la supervivencia global (OS) en el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado que tienen tumores con respuesta positiva para PD-L1 (nivel de expresión de PD-L1 ≥ 1%).Los criterios de valoración secundarios clave fueron la PFS basada en una evaluación del BICR según RECIST v.1.1 y la OS independientemente de la expresión de PD-L1. El estatus de PD-L1 se determinó por inmunohistoquímica. Otros criterios de valoración secundarios incluyen la respuesta objetiva (OR), el tiempo hasta la respuesta (TTR) y la duración de la respuesta (DOR).
Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 61 años (intervalo: 27.0 a 88.0), el 38% de los pacientes tenía 65 años o más, 75% fueron hombres, 75% Blancos y la puntuación del estado funcional ECOG era 0 (63%) o 1 (37%), respectivamente.

La distribución de pacientes por grupos de riesgo según la Base de Datos Internacional de Carcinoma de Células Renales Metastásico (IMDC) fue 21% favorable, 62% intermedia, y 16% deficiente. La distribución de pacientes por grupos de riesgo según el Centro Oncológico Memorial Sloan–Kettering (MSKCC) fue 22% favorable, 65% intermedia, y 11% deficiente.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 6 y la Figura 1 con arreglo a una fecha de corte de los datos de 28 de enero de 2019. Con una mediana de seguimiento de la SG de 19 meses, los datos de SG eran inmaduros con un 27% de muertes.

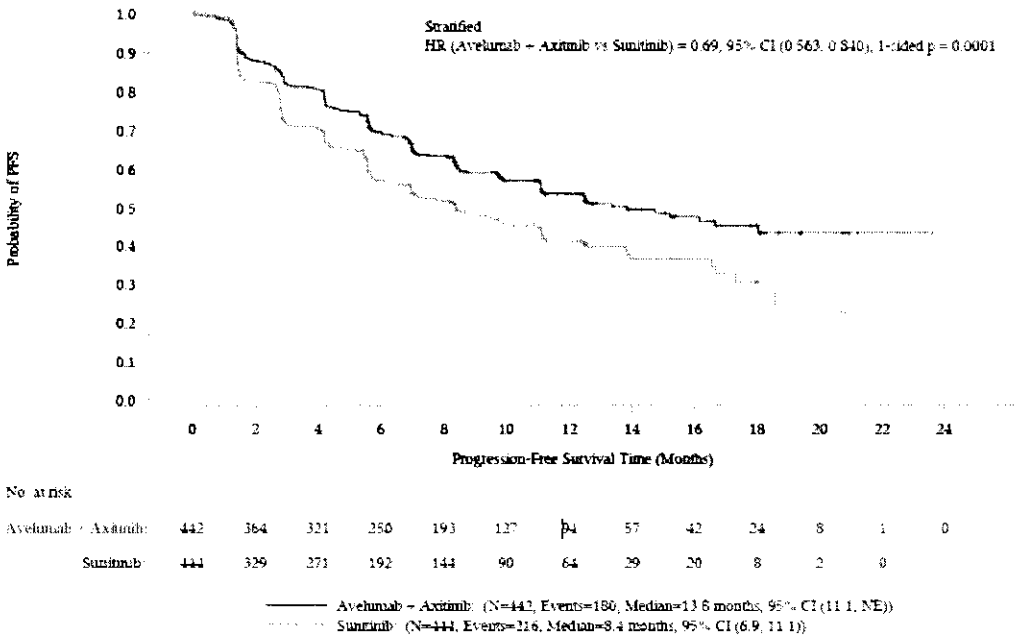
Tabla ~~6~~ 8: Resultados de eficacia del ensayo B9991003 – Grupo de análisis completo

Criterios de valoración de eficacia (Basado en la evaluación del BICR)	Bavencio más axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Eventos (%)	180 (41)	216 (49)
Mediana en meses (CI del 95%)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11)
Tasa de riesgo (CI del 95%)	6.69 (0.56, 0.84)	
Valor de p*	0.0001	
Tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada		
Tasas de respuesta objetiva n (%)	227 (51.4)	114 (25.7)
(CI del 95%)	46.6, 56.1	21.7, 30.0
Respuesta completa (CR) n (%)	15 (3)	8 (2)
Respuesta Parcial (PR) n (%)	212 (48)	106 (24)
Tiempo hasta la respuesta (TTR)		
Mediana, meses (intervalo)	2.6 (1.2, 13.8)	3.2 (1.2, 11.6)
Duración de Respuesta (DOR)		
Mediana, meses (CI del 95%)	NE (NE, NE)	NE (11.2, NE)

BICR: Revisión Central Cegada Independiente; CI: Intervalo de Confianza; NE: No estimable.
**valor de p basado en el rango logarítmico estratificado.*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 3: Estimaciones de K-M de la PFS basada en la evaluación de la BICR – Grupo de análisis completo



Se observó una mejoría estadísticamente importante de la PFS tanto en pacientes con tumores positivos para PD-L1 como en todos los pacientes sin importar la expresión de PD-L1 que recibieron la combinación de Bavencio con axitinib, con una reducción del 39% y del 31% del riesgo de progresión o muerte en comparación con los pacientes tratados con sunitinib, respectivamente. Se observó mejoría de la PFS entre todos los grupos de riesgo de acuerdo con la IMDC y el MSKCC.

15. Sobredosis
Hay experiencia limitada con sobredosis con avelumab en estudios clínicos.
El tratamiento está dirigido al manejo de síntomas.

16. Compatibilidades
Avelumab es compatible con solución de cloruro de sodio ya sea 0.9% o 0.45%
Avelumab es compatible con bolsas de perfusión de polipropileno, y acetato de vinil etileno, botellas de vidrio, sets de perfusión de cloruro de polivinilo y filtros en línea con membranas de polietersulfona con tamaños de poro de 0.2 micras.

17. Presentación
~~Estuche conteniendo 1 vial de 10 mL~~.

De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

18. Condiciones de almacenamiento

Almacenamiento
Almacenar entre 2°C a 8°C. No congelar.
Mantener en su empaque original con la finalidad de proteger de la luz.
No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

Almacenamiento de la solución diluida
El producto no contiene conservantes.
Si el avelumab no se perfusiona inmediatamente, la solución diluida en cloruro de sodio al 0,9% o 0,45%, se puede almacenar hasta 8 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C) o hasta 24 horas a 2°C a 8°C en el refrigerador. Si se refrigera, deje que la solución diluida llegue a la temperatura ambiente antes de la administración.

Este tiempo de almacenamiento incluye el almacenamiento de la solución de perfusión en la bolsa de perfusión y la duración de la perfusión.

No congelar ni agitar la solución diluida.

19. Precaución para este y todos los medicamentos
Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños
Utilizar solo bajo supervisión y prescripción médica. No utilizar nuevamente sin la indicación de su médico.
No utilice este producto si observa signos visibles de deterioro.
En caso de sobredosis concurra al centro asistencial más cercano.

Fabricado por: Merck Serono S.A., Zone Industrielle de l'Ouriettaz, 1170 Aubonne, Suiza.

Importado por: Merck S.A., Francisco de Paula Taforó N°1981, Ñuñoa, Santiago.

Almacenado y distribuido por: Novofarma Service S.A., Víctor Uribe N° 2280, Quilicura, Santiago.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL