



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-014440-17-2.

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014440-17-2 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), las Disposiciones ANMAT N° 7075/11, 7729/11 y 4622/12, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial BAVENCIO ingrediente farmacéutico activo AVELUMAB, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que la aludida especialidad medicinal está indicada para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente Ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada Ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se

clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.”

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, de fojas 478 a 527 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica) del Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sobre la base de las Disposiciones ANMAT N° 7075/11 y 7729/11, en el mismo se informa que “en base a la evaluación realizada sobre los datos de calidad, procesos de fabricación y control del IFA AVELUMAB y del producto terminado BAVENCIO, presentados por la firma, se considera que desde el punto de vista de calidad, farmacéutica y biológica el producto se encuentra en condiciones de ser utilizado e inscripto en el REM bajo el Régimen de Condiciones especiales”.

Que tal como surge de dichos informes, el Departamento de Farmacología concluyó que se presentaron ensayos pre-clínicos considerados adecuados para el producto BAVENCIO/AVELUMAB 20mg/ml i.v., anticuerpo IgG1λ anti-PD-L1). Así mismo los ensayos de reactividad biológicos presentados se consideran aceptables.

Que asimismo, las áreas de farmacología clínica y farmacovigilancia consideraron adecuados los informes presentados en los aspectos relacionados a la seguridad y eficacia del producto cumpliendo satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas intervinientes, BAVENCIO/AVELUMAB fue en el año 2015 designado medicamento huérfano por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA según sus siglas en inglés), en septiembre de 2017 fue aprobado por EMA para su comercialización y por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA según sus siglas en inglés) fue aprobado en marzo 2017.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 528 a 531 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal BAVENCIO/AVELUMAB.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA AVELUMAB corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto BAVENCIO.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un (1) año contado a partir de la fecha de emisión de la presente Disposición.

Que asimismo a los fines de establecer un seguimiento del beneficio-riesgo, el laboratorio ha presentado el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) , el que contiene la forma en que se recolectarán los datos sobre eficacia y efectividad terapéutica, la metodología de recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento BAVENCIO/AVELUMAB y el Plan de Gestión de Riesgo donde se incluyen la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el modelo de Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre BAVENCIO, la que será importada a la República Argentina por la firma MERCK S.A.

ARTICULO 2° - Acéptanse los textos de los Proyecto de Rótulo Externo, según consta en el anexo IF-2018-31211875-APN-DERM-ANMAT; Rótulo Interno anexo IF-2018-31209758-APN-DERM-ANMAT; Proyecto de Prospecto anexo IF-2018-31212060-APN-DERM-ANMAT, e Información para Pacientes anexo IF-2018-31210721-APN-DERM-ANMAT.

ARTICULO 3° - Acéptanse el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), anexo IF-2018-31210413-APN-DERM#ANMAT, Plan de Gestión de Riesgo que se encuentran aprobados de acuerdo a el anexo IF-2018-31210913-APN-DERM#ANMAT y el consentimiento informado que constan en el anexo IF-2018-31290859-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4° - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el REM.

ARTICULO 5° - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 4° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 7° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con BAVENCIO/AVELUMAB, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 8° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° – Incorpórese el producto BAVENCIO/AVELUMAB de la firma MERCK S.A., al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°

Nombre comercial: BAVENCIO

Nombre/s genérico/s: AVELUMAB

Nombre o razón social: MERCK S.A.

Lugar/es de elaborador/es: MERCK SERONO S.A. SUCURSAL AUBONNE. Zone industrielle de l'Ourietaz, Morgues, Aubonne. Suiza. (Elaborador, acondicionamiento primario y secundario); Ares Trading Uruguay S.A. Ruta 8 km 17.500 Edificio MERCK SERONO Montevideo (Acondicionamiento secundario alternativo); MERCK S.A. Tronador 4890 (CABA) Argentina (Control Calidad Producto Terminado).

País de Origen: SUIZA

País de procedencia: URUGUAY

País de consumo: ESTADOS UNIDOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Concentrado para Solución para perfusión intravenosa.

Nombre comercial: BAVENCIO

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).

Concentración: Avelumab 20 mg/ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Avelumab 20 mg/ml.

Excipientes: D-manitol 51.0 mg/ml, Acido acético glacial 760349 0.6 mg/ml, Polisorbato20 0.5 mg/ml, Hidróxido de sodio 792635 0.3 mg/ml, Agua para inyección 792500 c.s.p 1 ml.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: PERFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 10 ML CONTIENE 200 MG DE AVELUMAB.

Presentación: 10 ML DE CONCENTRADO EN UN VIAL (VIDRIO TIPO I) CON UN TAPON DE GOMA DE HALOBUTILO Y UN SELLO DE ALUMINIO PROVISTO DE UNA TAPA DE PLÁSTICO EXTRAÍBLE. Envase 1 vial.

Contenido por unidad de venta: 10 ML DE CONCENTRADO EN UN VIAL (VIDRIO TIPO I) CON UN TAPON DE GOMA DE HALOBUTILO Y UN SELLO DE ALUMINIO PROVISTO DE UNA TAPA DE PLÁSTICO EXTRAÍBLE. Envase 1 vial.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Expediente N°: 1-0047-0000-014440-17-2.

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO (ESTUCHE)

BAVENCIO®
AVELUMAB 20mg/ml
Concentrado para solución para perfusión
I.V

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Industria Suiza

Venta Bajo Receta archivada

Composición

Cada mL de concentrado para perfusión contiene: avelumab 20 mg; D- manitol 51 mg; Ácido acético glacial 0,6 mg; Polisorbato 20 0,5 mg; Hidróxido de sodio 0,3 mg; Agua para inyección c.s.p 1 ml. Un vial de 10 mL contiene 200 mg de avelumab.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Elaborado en * Suiza por: Merck Serono S.A., Aubonne, Suiza

Acondicionado en * Uruguay por: Ares Trading Uruguay S.A., Montevideo-Uruguay.

Importado y distribuido por: Merck S.A, Tronador 4890, Buenos Aires.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777-7778

Lote:....

Vto:...

** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.*



Co-comercializado por Merck S.A. y Pfizer SRL

IF-2018-31211875-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31211875-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 14440-17-2 Rotulo Externo

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 10:56:56 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 10:56:57 -03'00'

Rótulo interno (Etiqueta)

BAVENCIO®
AVELUMAB 20mg/ml
Concentrado para solución para perfusión
I.V

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Esp. Med. aut. Min. Salud, Cert. N°.....

Frasco Ampolla (Vial) 10 mL

Conservar entre 2°C-8°C. No congelar

Proteger de la luz

Hecho por: Merck Serono S.A. Aubonne – Suiza

Lote:

Fab:

Exp.:

Nota 1: el rótulo adicionalmente podrá contener información correspondiente a la autorización en otros países incluyendo texto en inglés y portugués.

Nota 2: El rótulo contendrá los logos tanto de Merck como de Pfizer



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31209758-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 14440-17-2 Etiqueta

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 10:52:02 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 10:52:03 -03'00'

Proyecto de Prospecto: Información para el Prescriptor

Bavencio®
Avelumab 20 mg/mL
Concentrado para solución para perfusión.

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Industria Suiza

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICION

Cada mL de concentrado para perfusión contiene: avelumab 20 mg; D- manitol 51 mg; Ácido acético glacial 0,6 mg; Polisorbato 20 0,5 mg; Hidróxido de sodio 0,3 mg; Agua para inyección c.s.p 1 ml.

Un vial de 10 mL contiene 200 mg de avelumab.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Código ATC es L01XC31

DESCRIPCION

Avelumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido contra el ligando de la proteína inmunomoduladora PD-L1 de la superficie celular y producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de DNA recombinante.

INDICACIONES

Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Avelumab es un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina humana G1 (IgG1) dirigido contra el ligando 1 de muerte programada (PD-L1). Avelumab se une a PD-L1 y bloquea la interacción entre PD-L1 y sus receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T CD8+ citotóxicos, lo que genera la restauración de las respuestas de células antitumorales de los linfocitos T.

También se ha demostrado que avelumab induce la lisis directa de células tumorales mediada por células natural killer (NK) mediante la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC).

Propiedades farmacocinéticas

IF-2018-31212060-APN-DERM#ANMAT
Página 1 de 19

Distribución

Se espera que el avelumab se distribuya en la circulación sistémica y en menor medida en el espacio extracelular. EL volumen de distribución en equilibrio fue de 4.72 L.

En concordancia con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de avelumab en equilibrio es pequeño. Como se esperaba para un anticuerpo, avelumab no se fija a las proteínas plasmáticas de una manera específica.

Eliminación

Con base en un análisis farmacocinético poblacional de 1629 pacientes, el valor del aclaramiento sistémico total (CL) es de 0.59 L/día. En el análisis suplementario se encontró que el CL de avelumab disminuye con el tiempo; la media de la mayor reducción máxima (coeficiente de variación % [CV%]) respecto al valor inicial en diferentes tipos de tumores fue aproximadamente del 32.1 % (CV 36.2 %).

Se alcanzaron las concentraciones en equilibrio de avelumab después de aproximadamente 4 a 6 semanas (2 a 3 ciclos) de dosificación repetida con 10 mg/kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de aproximadamente 1.25 veces.

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) a la dosis recomendada es de 6.1 días con base en el análisis de PK de la población.

Linealidad/no linealidad

La exposición de avelumab aumentó en forma proporcional en el intervalo de dosis de 10 mg/kg a 20 mg/kg cada 2 semanas.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional no sugirió ninguna diferencia en el aclaramiento sistémico total de avelumab con base en edad, sexo, raza, estado de PDL1, carga tumoral, insuficiencia renal y deterioro hepático leve o moderado.

El aclaramiento sistémico total aumenta con el peso corporal. La exposición en equilibrio fue aproximadamente uniforme en una amplia gama de pesos corporales (30 a 204 kg) para la dosificación normalizada por el peso corporal.

Insuficiencia renal

No se encontraron diferencias clínicamente significativas en el aclaramiento de avelumab entre los pacientes con afección leve (tasa de filtración glomerular (GFR) de 60 a 89 mL/min, depuración de creatinina por Cockcroft-Gault (CrCL) $n = 623$), moderada (GFR de 30 a 59 mL/min, $n = 320$) o función renal normal (GFR ≥ 90 mL/min, $n = 671$).

Avelumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (GFR de 15 a 29 mL/min).

Insuficiencia hepática

No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de avelumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina entre 1 y 1.5 veces el ULN, $n = 217$) y función hepática normal (bilirrubina y AST \leq ULN, $n = 1388$) en un análisis de PK de población. La insuficiencia hepática se definió por los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

Avelumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina entre 1.5 y 3 veces el ULN) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina $>$ 3 veces el ULN).

veces el ULN).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse y estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

La dosis recomendada de Bavencio® es de 10 mg/kg de peso corporal, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio® debe continuar de acuerdo con el esquema recomendado hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión radiológica de la enfermedad no asociada con deterioro clínico significativo, definido como la ausencia de síntomas nuevos o que empeoren, sin cambios en el estado de desempeño durante más de 2 semanas y sin necesidad de terapia de rescate, podrían continuar el tratamiento.

Premedicación

Los pacientes deben ser medicados previamente con un antihistamínico y con paracetamol antes de las primeras 4 perfusiones de Bavencio®. Si la cuarta perfusión se completa sin una reacción relacionada con la perfusión, la premedicación para las dosis posteriores se debe administrar a discreción del médico.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda el aumento escalonado o la reducción de la dosis. Puede ser necesario el retraso en la dosificación o la interrupción con base en la seguridad y la tolerabilidad individual; consultar la tabla 4.

Tabla 4: Pautas para suspender o interrumpir el tratamiento con Bavencio®

Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Gravedad*	Modificaciones al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1	Reducir la tasa de perfusión en un 50 %
	Reacciones relacionadas con la perfusión de grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen hasta el grado 0-1; reiniciar la perfusión a una velocidad 50 % más lenta
	Reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 o grado 4	Interrumpir de forma permanente
Neumonitis	Neumonitis de grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen hasta el grado 0-1
	Neumonitis de grado 3 o grado 4 o neumonitis de grado 2 recurrente	Interrumpir de forma permanente

Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Gravedad*	Modificaciones al tratamiento
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) superior a 3 y hasta 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN) o bilirrubina total superior a 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen hasta el grado 0-1
	AST o ALT mayor de 5 veces el ULN o bilirrubina total mayor de 3 veces el ULN	Interrumpir de forma permanente
Colitis	Colitis o diarrea de grado 2 o grado 3	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen hasta el grado 0-1
	Colitis o diarrea de grado 4 o colitis de grado 3 recurrente	Interrumpir de forma permanente
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia)	Endocrinopatías de grado 3 o grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen hasta el grado 0-1
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica superior a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen hasta el grado 0-1
	Creatinina sérica más de 6 veces el ULN	Interrumpir de forma permanente
Otras reacciones adversas relacionadas con la respuesta inmunitaria, como miocarditis, miositis, hipopituitarismo, uveítis y síndrome de Guillain-Barré	Por cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Signos o síntomas clínicos de una reacción adversa de grado 2 o grado 3 inmunorelacionadas relacionadas no descritos anteriormente. 	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen hasta el grado 0-1
	Por cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas potencialmente mortales o de grado 4 (excepto las endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) • Reacciones adversas inmunorelacionadas de grado 3 recurrentes • Necesidad de 10 mg o más por día de prednisona o equivalente durante más de 12 semanas • Reacciones adversas inmunorelacionadas de grado 2 o grado 3 persistentes que duran 12 semanas o más 	Interrumpir de forma permanente

*La toxicidad se clasificó de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Versión 4 (NCI-CTCAE, v4.03)

Poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (≥ 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Bavencio® en niños y en adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son insuficientes para las recomendaciones de dosificación.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática grave son insuficientes para las recomendaciones de dosificación.

Método de administración

Bavencio® es solamente para perfusión intravenosa. No se debe administrar en inyección intravenosa lenta o rápida.

Bavencio® debe ser diluido con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %) o solución para inyección de cloruro de sodio 4.5 mg/mL (0.45 %). Se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro en línea o adicional de 0.2 micrómetros, estéril, no pirógeno, con baja fijación a proteínas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes enumerados en la **COMPOSICION**.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión, que podrían ser graves, en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión, como pirexia, escalofríos, sofoco, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

En el caso de reacciones relacionadas con la perfusión de grado 3 o grado 4, se debe detener la perfusión e interrumpir de forma permanente avelumab.

En el caso de reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1, la velocidad de perfusión debe reducirse en un 50 % para la perfusión actual. En el caso de pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión de grado 2, la perfusión debe interrumpirse de forma temporal hasta que disminuyan a grado 1 o se resuelvan y, a continuación, la perfusión se reiniciará a una velocidad de perfusión 50 % más lenta.

En caso de recidiva de la reacción relacionada con la perfusión de grado 1 o grado 2, el paciente puede continuar recibiendo avelumab bajo estrecha vigilancia, después de

la modificación apropiada de la velocidad de perfusión y la medicación previa con paracetamol y antihistamínico.

En los ensayos clínicos, el 98.6 % (433/439) de los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión presentaron una primera reacción relacionada con la perfusión durante las primeras 4 perfusiones, de las cuales el 2.7 % (12/439) fueron de grado ≥ 3 . En el 1.4 % restante (6/439) de los pacientes, las reacciones relacionadas con la perfusión ocurrieron después de las primeras 4 perfusiones y todas fueron de grado 1 o grado 2.

Eventos adversos inmunorelacionados

La mayoría de las reacciones adversas inmunorelacionadas con avelumab fueron reversibles y se controlaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticosteroides y/o tratamiento de apoyo.

En el caso de las sospechas de reacciones adversas inmunorelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender avelumab y administrar corticosteroides. Si se utilizan corticosteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución gradual de los mismos de al menos 1 mes de duración tras la mejoría.

En pacientes cuyas reacciones adversas inmunorelacionadas no pudieran controlarse con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Neumonitis inmunorelacionadas

Se presentó neumonitis inmunorelacionadas en pacientes tratados con avelumab. Se notificó un caso mortal en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de signos y síntomas de neumonitis inmunorelacionadas y deben descartarse otras causas distintas de la neumonitis inmunorelacionadas. La sospecha de neumonitis debe confirmarse con imágenes radiográficas.

Los corticosteroides se deben administrar en el caso de eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una disminución gradual del corticosteroide).

Se debe suspender avelumab en el caso de neumonitis inmunorelacionada de grado 2 hasta su resolución, y se debe interrumpir de forma permanente en la neumonitis inmunorelacionada de grado 3, grado 4 o de grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunorelacionada

Se presentó hepatitis inmunorelacionada en pacientes tratados con avelumab. Se notificaron 2 casos mortales en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de cambios en la función hepática y de síntomas de la hepatitis inmunorelacionada y deben descartarse las causas distintas de la hepatitis inmunorelacionada.

Los corticosteroides se deben administrar en el caso de eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una disminución gradual del corticosteroide).

Avelumab debe ser suspendido en la hepatitis inmunorelacionada de grado 2 hasta su resolución y se debe interrumpir de forma permanente en la hepatitis inmunorelacionadas de grado 3 o grado 4.

Colitis inmunorelacionada

Se ha notificado colitis inmunorelacionada en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de signos y síntomas de colitis inmunorelacionada y se deben descartar otras causas diferentes a la colitis inmunorelacionada. Los corticosteroides se deben administrar en el caso de eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción gradual del corticosteroide).

Se debe suspender avelumab en la colitis inmunorelacionada de grado 2 o grado 3 hasta su resolución, y se debe interrumpir de forma permanente en la colitis inmunorelacionada de grado 4 o de grado 3 recurrente.

Endocrinopatías inmunorelacionadas

Se han notificado trastornos tiroideos inmunorelacionados, insuficiencia suprarrenal inmunorelacionada y diabetes mellitus tipo 1 en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser vigilados en busca de signos clínicos y síntomas de endocrinopatías. Se debe suspender avelumab en el caso de endocrinopatías de grado 3 o grado 4 hasta su resolución.

Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

Se pueden presentar trastornos tiroideos en cualquier momento durante el tratamiento.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento y con base en la evaluación clínica) y de signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo debe tratarse con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos, según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido en trastornos tiroideos de grado 3 o grado 4.

Insuficiencia suprarrenal

Se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, durante y después del tratamiento. Se deben administrar corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona por vía intravenosa u oral equivalente) en el caso de insuficiencia suprarrenal de grado ≥ 3 , seguida de una disminución gradual hasta alcanzar una dosis menor o igual a 10 mg/día.

Se debe suspender avelumab en el caso de insuficiencia suprarrenal sintomática de grado 3 o grado 4.

Diabetes mellitus tipo 1

Avelumab puede causar diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de hiperglicemia u otros signos clínicos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina en diabetes mellitus tipo 1. Se debe suspender avelumab y se deben administrar antihiper glucémicos en pacientes con hiperglucemia de grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se logre el control metabólico con la terapia de reemplazo de insulina.

Nefritis y disfunción renal inmunorelacionadas

Avelumab puede causar nefritis inmunorelacionadas.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de creatinina sérica elevada antes y de forma periódica durante el tratamiento. Se deben administrar corticosteroides (dosis

inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción gradual de corticosteroides) en la nefritis de grado ≥ 2 . Se debe suspender avelumab en la nefritis de grado 2 o grado 3 hasta la resolución de \leq grado 1 y se debe interrumpir de forma permanente en la nefritis de grado 4.

Otras reacciones adversas inmunorelacionadas

Se notificaron otras reacciones adversas inmunorelacionadas clínicamente importantes en menos del 1 % de los pacientes: miocarditis, incluidos casos mortales, miositis, hipopituitarismo, uveítis y síndrome de Guillain-Barré.

En el caso de sospecha de reacciones adversas inmunorelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender avelumab y administrar corticosteroides. Avelumab debe reanudarse cuando la reacción adversa inmunorelacionada vuelva al grado 1 o menos después de la reducción del corticosteroide. Avelumab debe interrumpirse de forma permanente por cualquier reacción adversa inmunorelacionadas de grado 3 que se repita y en el caso de reacción adversa inmunorelacionadas de grado 4.

Pacientes excluidos de los estudios clínicos

Se excluyeron de los ensayos clínicos a los pacientes con las siguientes afecciones: metástasis activa del sistema nervioso central (CNS); enfermedad autoinmunitaria activa o antecedente de la misma; antecedente de otras neoplasias malignas en los últimos 5 años; trasplante de órganos; afecciones que requieren inmunosupresión terapéutica o infección activa con HIV, o hepatitis B o C.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mMol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

No se han realizado estudios de interacción con avelumab.

Avelumab se metaboliza principalmente a través de vías catabólicas, por lo tanto, no se espera que avelumab tenga interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciban avelumab y que deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con avelumab y durante al menos 1 mes después de la última dosis de avelumab.

Embarazo

No existen o hay datos limitados con respecto al uso de avelumab en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales con avelumab. Sin embargo, en los modelos de embarazo con murinos, se ha demostrado que el bloqueo de la comunicación celular de PD-L1 altera la tolerancia al feto y como resultado produce una mayor pérdida fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial, basado en su mecanismo de acción, de que la administración de avelumab durante el embarazo

IF-2018-31212060-APN-DERM#ANMAT

Página 8 de 19

podría causar daño fetal, incluido un aumento de las tasas de aborto o muerte fetal.

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG1 humanas atraviesan la barrera placentaria. Por lo tanto, avelumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de avelumab durante el embarazo a menos que la afección clínica de la mujer requiera tratamiento con avelumab.

Lactancia

Se desconoce si avelumab se excreta en la leche humana. Debido a que se sabe que los anticuerpos pueden ser secretados en la leche humana, no se pueden descartar riesgos para los recién nacidos/lactantes.

Se debe recomendar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en los lactantes amamantados.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de avelumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

Aunque no se han realizado estudios para evaluar el efecto de avelumab sobre la fertilidad, no hubo efectos considerables en los órganos reproductores femeninos en monos a partir de estudios de toxicidad repetida de 1 mes y 3 meses.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos con base en estudios convencionales de toxicidad por dosis repetidas en macacos tratados por vía intravenosa con 20, 60 o 140 mg/kg una vez por semana durante 1 mes y 3 meses, seguido de un período de recuperación de 2 meses después del periodo de dosificación de 3 meses. Se observó un infiltrado de células mononucleares perivasculares en el cerebro y la médula espinal de monos tratados con ≥ 20 mg/kg de avelumab durante 3 meses. Aunque no hubo una relación dosis-respuesta evidente, no se puede descartar que este hallazgo estuviera relacionado con el tratamiento con avelumab.

No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales con avelumab. Se piensa que la vía PD1/PDL1 está implicada en el mantenimiento de la tolerancia al feto durante el embarazo. Se ha demostrado que el bloqueo de la comunicación celular de PDL1 en los modelos murinos de embarazo interrumpe la tolerancia al feto y provoca un aumento en la pérdida fetal. Estos resultados indican un posible riesgo de que la administración de avelumab durante el embarazo podría causar daño fetal, incluido un aumento de las tasas de aborto o de muerte fetal.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de avelumab en cuanto a carcinogénesis o genotoxicidad.

No se han realizado estudios sobre fertilidad con avelumab. En estudios de toxicología con dosis repetida de 1 y 3 meses en monos, no hubo efectos considerables en los órganos reproductores femeninos. Muchos de los monos macho utilizados en estos estudios eran sexualmente inmaduros y, por lo tanto, no se pueden hacer conclusiones explícitas con respecto a los efectos sobre los órganos reproductores masculinos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Avelumab tiene poca o ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Se ha informado sobre fatiga tras la administración de avelumab. Se debe

recomendar a los pacientes que tengan precaución al conducir u operar maquinaria hasta que estén seguros de que avelumab no les afecta en forma adversa.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Avelumab se relaciona más frecuentemente con reacciones adversas inmunorelacionadas. La mayoría de éstas, incluidas las reacciones graves, se resuelven después del inicio de la terapia médica apropiada o del retiro de avelumab (consultar "Descripción de las reacciones adversas determinadas" a continuación).

La seguridad de avelumab se ha evaluado en 1738 pacientes con tumores sólidos, incluido el MCC metastásico, que recibían 10 mg/kg cada 2 semanas de avelumab en estudios clínicos. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes con avelumab fueron fatiga (32.4 %), náuseas (25.1 %), diarrea (18.9 %), disminución del apetito (18.4 %), constipación (18.4 %), reacciones relacionadas con la perfusión (17.1 %), disminución de peso (16.6 %) y vómito (16.2 %).

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes fueron anemia (6.0 %), disnea (3.9 %) y dolor abdominal (3.0 %). Las reacciones adversas graves fueron reacciones adversas inmunorelacionadas y reacciones relacionadas con la perfusión.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla 5 se presentan las reacciones adversas reportadas en 88 pacientes con MCC metastásico tratados con 10 mg/kg de avelumab y las reacciones adversas notificadas en 1650 pacientes en un estudio de fase I en otros tumores sólidos.

Estas reacciones se presentan por categoría de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con avelumab en el estudio clínico EMR100070-003 y reacciones adversas de un estudio de fase I (EMR100070-001) en otros tumores sólidos

Frecuencia	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente	Anemia
Frecuente	Linfocitopenia
Poco frecuente	Trombocitopenia, eosinofilia [§]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente	Hipersensibilidad al medicamento, reacción anafiláctica de hipersensibilidad, hipersensibilidad de tipo I
Trastornos endocrinos	
Frecuente	Hipotiroidismo*
Poco frecuente	Insuficiencia suprarrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmunitaria*, insuficiencia adrenocortical aguda*, hipotiroidismo autoinmunitario*, hipopituitarismo*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Disminución del apetito
Poco frecuente	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*

Frecuencia	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea, mareo, neuropatía periférica
Poco frecuente	Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	
Poco frecuente	Uveítis*
Trastornos cardíacos	
Raro	Miocarditis*
Trastornos vasculares	
Frecuente	Hipertensión, hipotensión
Poco frecuente	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuente	Tos, disnea
Frecuente	Neumonitis*
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náuseas, diarrea, constipación, vómito, dolor abdominal
Frecuente	Xerostomía
Poco frecuente	Colitis*, colitis autoinmunitaria*, enterocolitis*, íleo
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuente	Hepatitis autoinmunitaria*, insuficiencia hepática aguda*, insuficiencia hepática*, hepatitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Erupción*, prurito*, erupción maculo papular*, piel seca
Poco frecuente	Erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, psoriasis*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*, eccema, dermatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	Dolor de espalda, artralgia
Frecuente	Mialgia
Poco frecuente	Miositis*
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Nefritis tubulointersticial*
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	
Muy frecuente	Fatiga, pirexia, edema periférico
Frecuente	Astenia, escalofríos, síndrome pseudo-gripal
Poco frecuente	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*
Investigaciones	
Muy frecuente	Disminución de peso
Frecuente	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la amilasa, aumento de la lipasa, aumento de la creatinina sanguínea
Poco frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la creatina fosfocinasa*, aumento de las transaminasas*
Heridas, intoxicación y complicaciones de procedimientos	
Muy frecuente	Reacción relacionada con la perfusión

* Reacción adversa inmunorelacionada, con base en la revisión médica

§ Solo se observó la reacción en el estudio EMR 100070-003 (parte B) después del corte de datos del análisis agrupado, por lo que se estimó la frecuencia

Descripción de reacciones adversas determinadas

Los datos de las siguientes reacciones adversas inmunorelacionadas, se basan en 1650 pacientes en el estudio de fase I EMR100070-001 en otros tumores sólidos y en 88 pacientes del estudio EMR100070-003 que recibieron avelumab.

Neumonitis inmunorelacionada

En los estudios clínicos, el 1.2 % (21/1738) de los pacientes desarrollaron neumonitis inmunorelacionada. De estos pacientes hubo 1 (0.1 %) paciente con un desenlace fatal, 1 (0.1 %) paciente con neumonía inmunorelacionada de grado 4 y 5 (0.3 %) pacientes con grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis inmunorelacionada 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).

Avelumab se discontinuó en el 0.3 % (6/1738) de los pacientes debido a neumonitis inmunorelacionada. Los 21 pacientes con neumonitis inmunorelacionada fueron tratados con corticosteroides y 17 (81 %) de los 21 pacientes fueron tratados con dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 8 días (intervalo: 1 días a 2.3 meses). La neumonitis inmunorelacionada se resolvió en 12 (57 %) de los 21 pacientes en el momento del corte de datos clínicos

Hepatitis inmunorelacionada

En los estudios clínicos, el 0.9 % (16/1738) de los pacientes desarrollaron hepatitis inmunorelacionada. De estos pacientes, hubo 2 (0.1 %) pacientes con desenlace fatal y 11 (0.6 %) pacientes con hepatitis inmunorelacionada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la hepatitis inmunorelacionada 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).

Avelumab se discontinuó en el 0.5 % (9/1738) de los pacientes debido a la hepatitis inmunorelacionada. Los 16 pacientes con hepatitis inmunorelacionada fueron tratados con corticosteroides y 15 (94 %) de los 16 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 14 días (intervalo: 1 día a 2.5 meses). La hepatitis inmunorelacionada se resolvió en 9 (56 %) de los 16 pacientes en el momento del corte de datos clínicos

Colitis inmunorelacionada

En los estudios clínicos, el 1.5 % (26/1738) de los pacientes desarrollaron colitis inmunorelacionada. De estos pacientes, hubo 7 (0.4 %) pacientes con colitis inmunorelacionada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis inmunorelacionada 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).

Avelumab se discontinuó en el 0.5 % (9/1738) de los pacientes debido a la colitis inmunorelacionada. Los 26 pacientes con colitis inmunorelacionada fueron tratados con corticosteroides y 15 (58 %) de los 26 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 19 días (intervalo: 1 día a 2.3 meses). La colitis inmunorelacionada se resolvió en 18 (70 %) de los 26 pacientes en el momento del corte de datos clínicos.

Endocrinopatías inmunorelacionadas

Trastornos tiroideos

En los estudios clínicos, el 6 % (98/1738) de los pacientes desarrollaron trastornos tiroideos inmunorelacionados, de los cuales 90 (5 %) pacientes tenían hipotiroidismo, 7 (0.4 %) tenían hipertiroidismo y 4 (0.2%) tenían tiroiditis. De estos pacientes, hubo 3 (0.2 %) pacientes con trastornos tiroideos inmunorelacionados de grado 3.

La mediana del tiempo 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).

Avelumab se discontinuó en el 0.1 % (2/1738) de los pacientes debido a trastornos tiroideos inmunorelacionados. Los trastornos tiroideos se resolvieron en 7 (7 %) de los 98 pacientes en el momento del corte de datos clínicos.

Insuficiencia suprarrenal

En los estudios clínicos, el 0.5 % (8/1738) de los pacientes desarrollaron insuficiencia suprarrenal inmunorelacionada. De estos pacientes, hubo 1 (0.1 %) paciente con grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal inmunorelacionada fue de 2.5 meses (intervalo: 1 día a 8 meses). La mediana de la duración no fue calculada (intervalo: 2 días a más de 6 meses).

Avelumab se discontinuó en el 0.1 % (2/1738) de los pacientes debido a la insuficiencia suprarrenal inmunorelacionada. Los 8 pacientes con insuficiencia suprarrenal inmunorelacionada fueron tratados con corticosteroides, 4 (50 %) de los 8 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides sistémicos (≥ 40 mg de prednisona o equivalente) seguido por una reducción con una mediana de 1 día (intervalo: 1 día a 24 días). La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 1 paciente con tratamiento de corticoides en el momento del corte de datos clínicos

Diabetes mellitus tipo 1

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 sin una etiología alternativa en el 0.1 % (2/1738) de los pacientes, incluidas dos reacciones de grado 3 que condujeron a la discontinuación permanente de avelumab.

Nefritis y disfunción renal inmunorelacionada

La nefritis inmunorelacionada ocurrió en el 0.1 % (1/1738) de los pacientes que recibieron avelumab, lo que condujo a la discontinuación definitiva de avelumab.

Inmunogenicidad

De los 1738 pacientes tratados con 10 mg/kg de avelumab como una perfusión intravenosa cada 2 semanas, se evaluaron 1627 en relación a anticuerpos antimedamentos (ADA) surgidos durante el tratamiento y 96 (5.9 %) resultaron positivos. En los pacientes con ADA positivos, puede haber un riesgo mayor de reacciones relacionadas con la perfusión (aproximadamente un 40 % y un 25 % en los pacientes con ADA siempre positivos y ADA nunca positivos, respectivamente). Con base en los datos disponibles, incluida la incidencia baja de inmunogenicidad, el impacto de los ADA sobre la farmacocinética, la eficacia y la seguridad es incierto, mientras que el impacto de los anticuerpos neutralizantes (nAb) es desconocido.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante la notificación de sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud que notifiquen sobre cualquier sospecha de reacción adversa.

SOBREDOSIFICACION

Se informó que tres pacientes recibieron una sobredosis con un 5 % a 10 % por encima de la dosis recomendada de avelumab. Los pacientes no presentaron síntomas, no requirieron ningún tratamiento para la sobredosis y continuaron con el tratamiento con avelumab.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas. El tratamiento se dirige al tratamiento de los síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

10 mL de concentrado en un vial (vidrio tipo I) con un tapón de goma de halobutilo y un sello de aluminio provisto de una tapa de plástico extraíble.

Envases de 1 vial.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Después de la apertura

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento, una vez abierto, se debe diluir y perfundir de inmediato.

Luego de la preparación de la perfusión

La estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida se ha demostrado durante 24 horas entre 20 °C y 25 °C y con luz ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, la solución diluida se debe perfundir de inmediato. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso antes de la administración, son responsabilidad del usuario.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Bavencio® es compatible con bolsas de perfusión de polietileno, polipropileno y etilenvinilacetato, botellas de vidrio, conjuntos de perfusión de cloruro de polivinilo y filtros en línea con membranas de polietersulfona con tamaños de poro de 0.2 micrómetros.

La solución diluida no se debe conservar durante más de 24 horas en condiciones refrigeradas (2 °C a 8 °C) ni por más de 8 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C). Si se refrigeran, permita que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.

Instrucciones de uso

Debe utilizarse una técnica aséptica para la preparación de la solución para perfusión.

- Se deben examinar visualmente los viales para comprobar que no hayan cambiado de color ni contengan partículas. Bavencio® es una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla. Si la solución está turbia, de color diferente o contiene partículas, el vial debe desecharse.
- Debe utilizarse una bolsa de perfusión de tamaño adecuado (preferiblemente 250 mL) que contenga solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %) o solución para inyección de cloruro de sodio 4.5 mg/mL (0.45 %). Se debe retirar el volumen necesario de Bavencio® del vial o viales y transferir a la bolsa de perfusión. Los viales parcialmente usados o vacíos deben ser desechados.
- La solución diluida se debe mezclar invirtiendo suavemente la bolsa para evitar la formación de espuma o el fraccionamiento excesivo de la solución.
- Se debe inspeccionar la solución para asegurar que esté transparente, incolora y libre de partículas visibles. La solución diluida se debe utilizar inmediatamente una vez preparada.
- No administrar conjuntamente otros medicamentos a través de la misma línea intravenosa. Administrar la solución para perfusión usando un filtro en línea o adicional de 0.2 micrómetros estéril, no pirógeno, con baja fijación a proteínas.

Después de la administración de Bavencio®, la línea se debe lavar con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %) o con solución para inyección de cloruro de sodio 4.5 mg/mL (0.45 %).

No congele ni agite la solución diluida.

INFORMACIÓN COMPLETA DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia clínica y seguridad

Carcinoma de células de Merkel (estudio EMR100070-003)

Se investigó la eficacia y seguridad de avelumab en el estudio EMR100070-003 con dos partes. La parte A fue un estudio de un solo grupo, multicéntrico, realizado en pacientes con MCC metastásico confirmado de forma histológica, cuya enfermedad había progresado durante o después de la quimioterapia administrada para la enfermedad metastásica distante, con una esperanza de vida de más de 3 meses. La parte B incluyó a pacientes con MCC confirmado de forma histológica que no habían recibido tratamiento sistémico en el contexto de enfermedad metastásica.

Se excluyeron pacientes con metástasis al sistema nervioso central (SNC) activas o antecedentes de la misma; enfermedad autoinmunitaria activa o antecedente de la misma; antecedente de otras neoplasias malignas en los últimos 5 años; trasplante de órganos; se excluyeron las afecciones que requerían inmunosupresión terapéutica o la infección activa con VIH, o hepatitis B o C.

Los pacientes recibieron avelumab a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión radiológicamente confirmada de la enfermedad no asociada con deterioro clínico significativo, definido como la ausencia de síntomas nuevos o que empeoren, ningún cambio en el estado de desempeño durante más de 2 semanas y sin necesidad de terapia de rescate podrían continuar el tratamiento.

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

En la parte A, la principal medida de resultado de eficacia se confirmó como la mejor respuesta general (BOR); las medidas de resultado de eficacia secundaria incluyeron la duración de la respuesta (DOR) y la sobrevida libre de progresión (PFS).

En la parte A, el análisis de eficacia se realizó en los 88 pacientes después de un seguimiento mínimo de 18 meses. Los pacientes recibieron una mediana de 7 dosis de avelumab (intervalo: 1 dosis a 61 dosis), y la mediana de la duración del tratamiento fue de 17 semanas (intervalo: 2 semanas a 132 meses)

De los 88 pacientes, 65 (74 %) eran varones, la mediana de edad era de 73 años (intervalo de 33 años a 88 años), 81 pacientes (92 %) eran caucásicos y 49 pacientes (56 %) y 39(44%) pacientes con un estado de desempeño del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0 y 1, respectivamente.

En total, se informó que 52 (59 %) pacientes habían tenido un tratamiento antineoplásico previo para el MCC, 26 (30 %) con 2 tratamientos previos y 10 (11 %) con 3 o más tratamientos previos. Cuarenta y siete (53 %) de los pacientes presentaban metástasis viscerales.

La tabla 1 resume los criterios de valoración de eficacia en pacientes que recibieron avelumab a la dosis recomendada para el estudio EMR100070-003, parte A.

Tabla 1: Respuesta con 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR100070-003 (parte A)

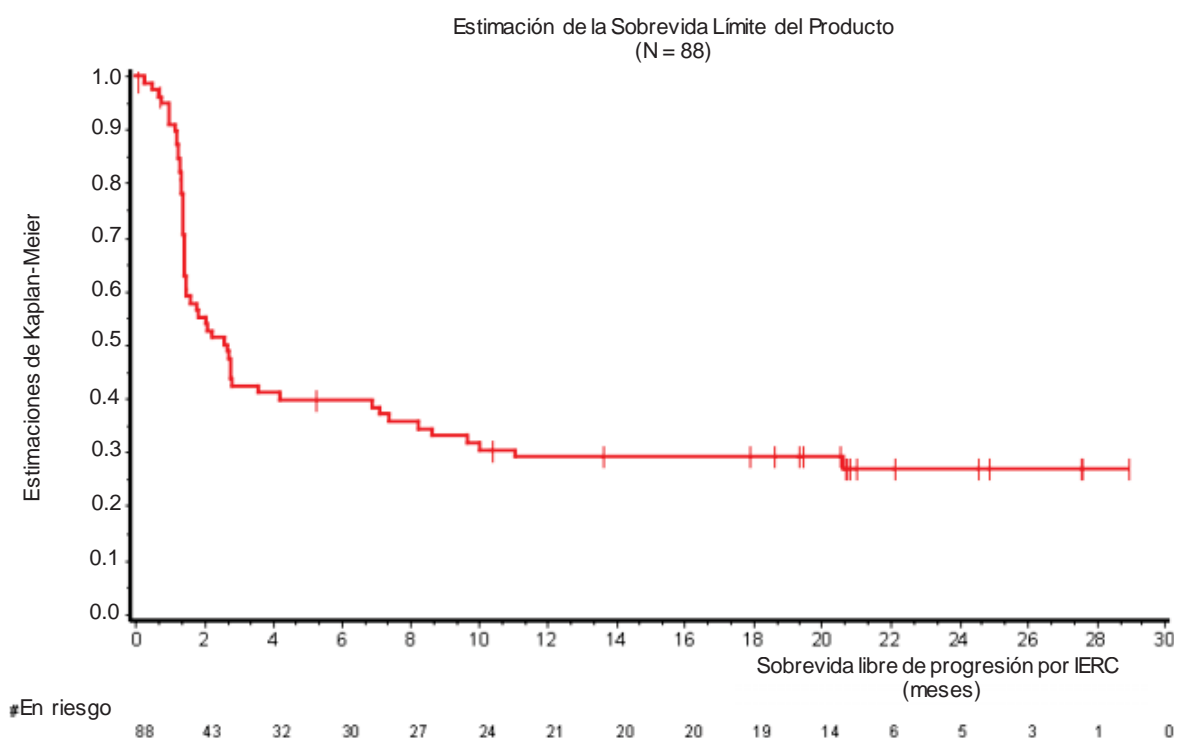
Criterios de valoración de eficacia (parte A) (por RECIST v1.1, IERC)	Resultados (N = 88)
Tasa de Respuesta objetiva (RRO) Tasa de Respuesta, CR+PR*, n (%) (CI del 95 %)	29 (33.0 %) (23.3; 43.8).
Mejor Respuesta global confirmada (BOR) Respuesta completa (CR)*, n (%) Respuesta parcial (RP)*, n (%)	10 (11.4 %) 19 (21.6 %)
Duración de la Respuesta (DOR)^a Mediana, meses (CI del 95 %) Mínimo, máximo ≥6 meses por K-M, (CI del 95 %) ≥12 meses por K-M, (CI del 95 %)	NR (18, no estimable) 2.8, 24.9+ 93 % (75, 98) 71 % (51, 85)
Sobrevida libre de progresión (PFS) Mediana de PFS, meses (CI del 95 %) Tasa de PFS a 6 meses por K-M, (CI del 95 %) Tasa de PFS a 12 meses por K-M, (CI del 95 %)	2.7 (1.4, 6.9) 40 % (29, 50) 29 % (19, 39)

CI: Intervalo de confianza; RECIST: Criterios de evaluación de respuesta en Tumores Sólidos; IERC: Comité de Revisión Independiente de Criterios de Valoración; K-M: Kaplan-Meier; NR: No alcanzado; +denota un valor censurado
 * CR o PR se confirmó en una evaluación posterior del tumor
^a Con base en el número de pacientes con respuesta confirmada (CR o PR).

La mediana del tiempo fue de 6 semanas (intervalo: 6 semanas a 36 semanas) luego de la primera dosis de avelumab. Se informó que 22 de los 29 (76 %) pacientes con respuesta respondieron al tratamiento en las 7 semanas posteriores a la primera dosis de avelumab.

La curva de Kaplan-Meier de PFS de los 88 pacientes (parte A) con MCC metastásico se presenta en la figura 1.

Figura 1: Estimaciones de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión (PFS) por RECIST v1.1, IERC (parte A)



Se evaluó la expresión de PD-L1 en células tumorales y de poliomavirus de células de Merkel (MCV) en las muestras tumorales mediante un ensayo de inmunohistoquímica (IHC) de investigación. La tabla 2 resume la expresión de PD-L1 y el estado de MCV de pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR100070-003 (parte A).

Tabla 2: Tasas de Respuesta objetiva por expresión de PD-L1 y estado de MCV en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR100070-003 (parte A)

	Avelumab ORR (CI del 95 %)
Expresión de PD-L1 en el corte de 1 %	N=74 ^a

Positivo (n=58)	36.2 % (24.0, 49.9)
Negativo (n=16)	18.8 % (4.0, 45.6)
Expresión de PD-L1 en el corte de 5 %	N=74 ^a
Positivo (n=19)	57.9 % (33.5, 79.7)
Negativo (n=55)	23.6 % (13.2, 37.0)
Estado tumoral de IHC-MCV	N=77 ^b
Positivo (n=46)	28.3 % (16.0, 43.5)
Negativo (n=31)	35.5 % (19.2, 54.6)

IHC: Inmunohistoquímica; MCV: poliomavirus de células de Merkel; ORR: tasa de respuesta objetivo

^a Basado en datos de la evaluación de PD-L1 en pacientes

^b Con base en los datos de la evaluación de MCV en pacientes por inmunohistoquímica (IHC)

No se ha establecido la utilidad clínica de PDL1 como un biomarcador pronóstico para MCC.

En la parte B, la principal medida de resultado de eficacia fue la respuesta duradera, definida como una respuesta objetiva (Respuesta completa (CR) o parcial (PR)) con una duración de al menos 6 meses; las medidas de resultado secundarias incluyeron BOR, DOR, PFS y OS.

En 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, la mediana de edad fue de 75 años (intervalo: 47 años a 88 años), 33 (85 %) pacientes eran caucásicos y 31 (79 %) pacientes y 8 (21 %) pacientes tenían un estado de desempeño ECOG 0 y 1, respectivamente. Veintinueve pacientes tuvieron al menos 13 semanas de seguimiento en el momento del corte de los datos.

La tabla 3 resume los criterios de valoración de la eficacia en pacientes que recibieron avelumab a la dosis recomendada para el estudio EMR100070-003, parte B.

Tabla 3: Respuesta con 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR100070-003 (parte B)

Criterios de valoración de eficacia (parte B) (por RECIST v1.1, IERC)	Resultados
Tasa de Respuesta objetiva (RRO) Tasa de Respuesta, CR+PR*, n (%) (CI del 95 %)	(N = 29) 18 (62.1 %) (42.3, 79.3)
Mejor Respuesta global confirmada (BOR) Respuesta completa (CR)*, n (%) Respuesta parcial (RP)*, n (%)	(N = 29) 4 (13.8 %) 14 (48.3 %)
Duración de la Respuesta (DOR)^a Mediana, meses (CI del 95 %) Mínimo, máximo ≥3 meses por K-M, (CI del 95 %)	(N = 29) NR (4.0, no calculada) 1.2+, 8.3+ 93 % (61, 99)
Sobrevida libre de progresión (PFS) Mediana de PFS (meses) (CI del 95 %) Tasa de PFS a 3 meses por K-M, (CI del 95 %)	(N = 39) 9.1 (1.9, no calculada) 67 % (48, 80)

CI: Intervalo de confianza; RECIST: Criterios 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

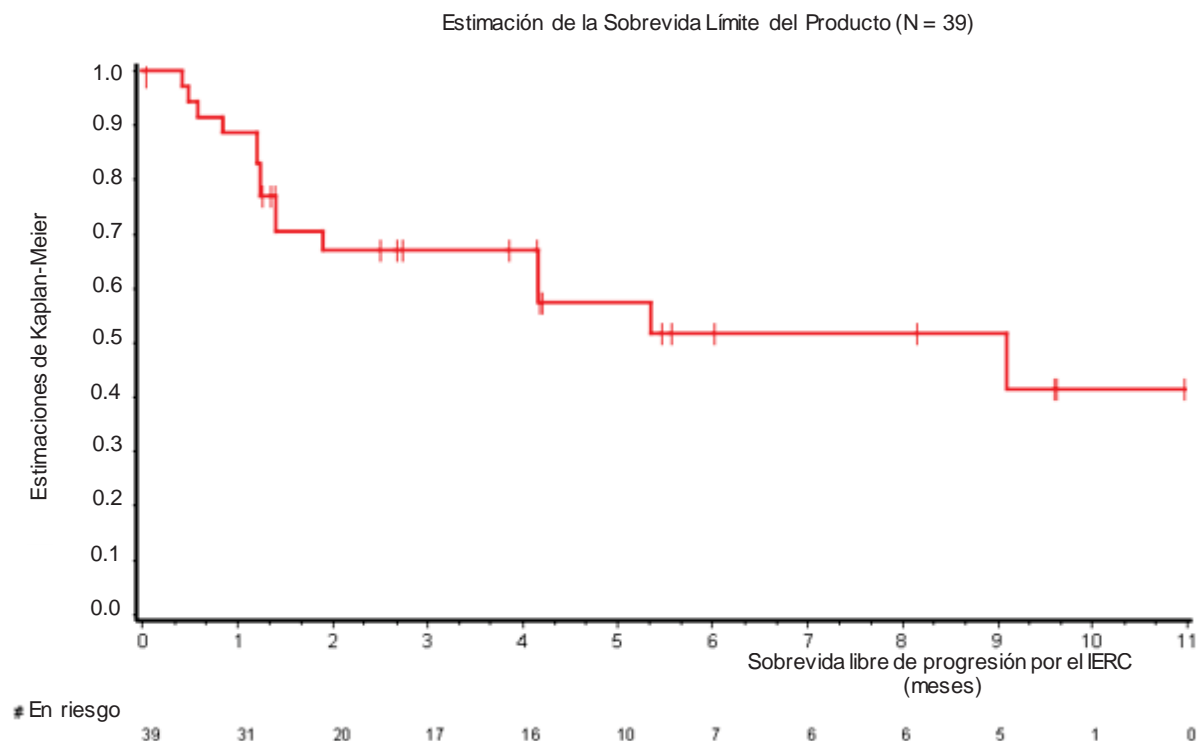
* CR o PR se confirmó en una evaluación de tumor posterior

^a Con base en el número de pacientes con respuesta confirmada (CR o PR).

La figura 2 presenta la curva de Kaplan-Meier para PFS de los 39 pacientes reclutados
IF-2018-31212060-APN-DERM#ANMAT
Página 18 de 19

en la parte B que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio antes del corte de datos para el análisis intermedio.

Figura 2: Estimaciones de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión (PFS) por RECIST v1.1, IERC (parte B)



Advertencias de éste y todos los medicamentos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro:

Elaborado en Suiza por: Merck Serono S.A., Aubonne, Suiza

Acondicionado en Uruguay por: Ares Trading Uruguay S.A., Montevideo-Uruguay.

Importado y distribuido por: Merck S.A, Tronador 4890, Buenos Aires.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777-7778

Fecha de última revisión: Enero -2018

Fuente: EU SmPC Sep 2017



Co-comercializado por Merck S.A. y Pfizer SRL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31212060-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 14440-17-2 Info Prescriptor

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 10:57:26 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 10:57:27 -03'00'

Proyecto de Prospecto: Información para el paciente

Bavencio®
Avelumab 20 mg/mL
Concentrado para solución para perfusión

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Industria Suiza

Venta Bajo Receta Archivada

Lea cuidadosamente todo el contenido de este prospecto antes de comenzar a utilizar este medicamento debido a que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que necesite leerlo de nuevo.
- Si tiene alguna pregunta adicional, consulte con su médico.
- Consulte a su médico si experimenta algún efecto adverso. Esto incluye cualquier posible reacción adversa que no figure en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Bavencio® y para qué se usa?
2. Lo que debe saber antes de usar Bavencio®
3. ¿Cómo usar Bavencio®?
4. ¿Cómo conservar Bavencio®?
5. Posibles efectos adversos
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Bavencio® y para qué se usa?

Bavencio® contiene la sustancia activa avelumab, un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) que se une a un objetivo específico en el cuerpo denominado PD-L1.

Bavencio® se usa para tratar pacientes con carcinoma de células de Merkel (MCC), **un tipo raro de cáncer de piel**, cuando es metastásico (se ha diseminado a otras partes del cuerpo).

PD-L1 se encuentra en la superficie de las células MCC, y ayuda a proteger a las células tumorales del sistema inmunitario (las defensas naturales del cuerpo). Bavencio® se une a PD-L1 y bloquea este efecto protector, permitiendo que el sistema inmunitario ataque a las células tumorales.

2. Lo que debe saber antes de usar

No use Bavencio® si es alérgico a avelumab o cualquiera de los otros componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Pruebas sanguíneas y controles de peso:

Su médico revisará su estado general de salud antes y durante el tratamiento con Bavencio®. Se le realizarán análisis de sangre durante su tratamiento y su médico supervisará su peso antes y durante el tratamiento.

Consulte con su médico antes de recibir Bavencio®:

Puede causar efectos adversos. Tenga en cuenta que, en algunos casos, los síntomas pueden retrasarse y pueden desarrollarse después de la última dosis. Si usted sufre cualquiera de estos síntomas debe **buscar atención médica urgente**:

- reacciones relacionadas con la perfusión
- problemas debidos a la inflamación de sus pulmones (neumonitis);
- inflamación del hígado (hepatitis);
- inflamación de los intestinos (colitis), diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas) o más deposiciones de lo habitual;
- problemas con las glándulas que producen hormonas (las glándulas tiroideas, suprarrenales y pituitarias) que pueden afectar el funcionamiento de estas glándulas;
- diabetes tipo 1, incluido el ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética);
- problemas con sus riñones;
- inflamación de sus músculos (miositis);
- inflamación de su corazón (miocarditis).

Si sufre cualquiera de estos síntomas al tomar Bavencio®, **no intente** tratarlos por su cuenta con otros medicamentos. Su médico puede

- suministrarle otros medicamentos para prevenir complicaciones y reducir sus síntomas,
- suspender la siguiente dosis de Bavencio®,
- o detener su tratamiento con Bavencio® por completo.

Consulte a su médico o enfermera antes de recibir Bavencio®, si:

- padece una enfermedad autoinmune (una afección donde el cuerpo ataca sus propias células);
- padece una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA);
- ha tenido alguna vez una infección viral crónica del hígado, incluida hepatitis B (HBV) o hepatitis C (HCV);
- recibe medicamentos para inhibir su sistema inmune;
- ha recibido el trasplante de un órgano.

Niños y adolescentes

Bavencio® no ha sido estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Bavencio®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo

Bavencio® puede causar daño al feto. Si está embarazada, cree que está embarazada o planea estarlo, consulte a su médico antes de tomar este

medicamento.

No debe usar Bavencio® si está embarazada a menos que su médico lo recomiende específicamente.

Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe usar anticonceptivos eficaces mientras reciba el tratamiento con Bavencio® y por lo menos 1 mes después de su última dosis.

Lactancia

Si está amamantando, infórmelo a su médico.

No amamante mientras reciba Bavencio® y por lo menos 1 mes después de su última dosis.

Se desconoce si Bavencio® se excreta a través de la leche materna. No se puede descartar un riesgo para el lactante.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

No conduzca ni utilice máquinas después de haber recibido Bavencio® si no se siente bien.

El cansancio es un efecto adverso muy frecuente de Bavencio® y puede afectar su capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Bavencio® tiene un bajo contenido de sodio

Bavencio® contiene menos de 1 mMol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está, esencialmente, "libre de sodio".

3. ¿Cómo usar Bavencio®?

Usted recibirá Bavencio® en un hospital o clínica, bajo la supervisión de un médico experimentado.

¿Cuánto recibirá de Bavencio®?

La cantidad de Bavencio® que recibirá dependerá de su peso corporal. La dosis recomendada es de 10 mg de avelumab por kilogramo de su peso corporal.

Según su dosis, se agregará la cantidad apropiada de Bavencio® a una bolsa de perfusión que contiene una solución de cloruro de sodio antes de su uso. Puede ser necesario más de un vial de Bavencio® para obtener la dosis requerida.

¿Cómo recibirá Bavencio®?

Usted recibirá Bavencio® como una perfusión (un goteo) en una vena (por vía intravenosa) durante un período de 1 hora, cada 2 semanas. Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

Antes de que reciba Bavencio®

Por lo menos durante los primeros 4 tratamientos, usted recibirá paracetamol y un antihistamínico antes de recibir Bavencio®, para ayudar a prevenir los posibles efectos adversos relacionados con la perfusión. En función de cómo su cuerpo responda al tratamiento, su médico decidirá si debe continuar estos medicamentos antes de todos sus tratamientos con Bavencio®.

Si olvida una dosis de Bavencio®

Es muy importante para usted mantener todas sus citas para recibir Bavencio®. Si olvida una cita, pregúntele a su médico cuándo programar su próxima dosis.

Si deja de recibir Bavencio®

No detenga el tratamiento con Bavencio® a menos que lo haya comentado esto con su médico. La interrupción del tratamiento puede detener el efecto del medicamento.

Si tiene preguntas adicionales con respecto al uso de este medicamento, consulte con su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

4. ¿Cómo almacenar Bavencio®?

Mantenga el medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de que haya pasado la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y el embalaje, donde indica EXP. La fecha de caducidad hace referencia al último día de dicho mes.

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

No conserve ninguna porción sin utilizar del concentrado o de la solución de perfusión diluida para su uso posterior.

Cualquier medicamento sin usar o material de desperdicio se debe eliminar según los requisitos locales.

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Bavencio® puede causar reacciones adversas, aunque no todas las personas las presenten. Algunos efectos adversos pueden ocurrir semanas o meses después de la última dosis.

Bavencio® actúa sobre su sistema inmunitario y puede causar inflamación en partes de su cuerpo. La inflamación puede causar daños graves a su cuerpo y algunas afecciones inflamatorias pueden provocar la muerte y necesitar tratamiento o la suspensión de Bavencio®.

Busque atención médica urgente si experimenta inflamación en cualquier parte de su cuerpo o si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas, o si

empeoran.

- Signos de reacciones relacionadas con la perfusión, como **dificultad para respirar o sibilancias, escalofríos o temblores, erupciones irregulares o erupciones en la piel, sofoco, presión arterial baja** (mareos, fatiga, náuseas), **fiebre, dolor de espalda y dolor abdominal**. Esto es muy frecuente.
- Los signos de inflamación de los pulmones (neumonitis) pueden ser **dificultad respiratoria o tos**. Esto es frecuente.
- Los signos de inflamación del hígado (hepatitis) pueden incluir **color amarillento de la piel** (ictericia) o **la parte blanca de los ojos, náuseas o vómitos intensos, dolor en el lado derecho de su área estomacal** (abdomen), **somnolencia, orina oscura** (coloreada como el té), **hemorragias o hematomas generados más fácilmente de lo normal, sensación de menos apetito que de costumbre, cansancio o pruebas anormales de la función hepática**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación de los intestinos (colitis) pueden incluir **diarrea** (heces blandas) o **más deposiciones de lo habitual, sangre en las heces o heces oscuras, alquitranadas, pegajosas o dolor o sensibilidad abdominal grave**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación de las glándulas productoras de hormonas (las glándulas tiroideas, suprarrenales y pituitarias) pueden incluir **cansancio extremo, latidos rápidos del corazón, aumento de la sudoración, cambios en el estado de ánimo o comportamiento** como irritabilidad o amnesia, **sensación de frío, presión arterial muy baja**, (mareos, fatiga, náuseas), **cambio de peso o dolor de cabeza**. Esto no es frecuente.
- Los signos de la diabetes tipo 1 pueden incluir: **sentirse más hambriento o sediento de lo habitual, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso y sensación de cansancio**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación del riñón pueden incluir: **pruebas anormales de la función renal, orinar menos de lo habitual, sangre en la orina o inflamación en los tobillos**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación en los músculos (miositis) podrían incluir **dolor o debilidad muscular**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación del corazón (miocarditis) pueden incluir: **dificultad para respirar, mareos o desmayos, fiebre, dolor u opresión en el pecho o síntomas similares a los de un resfriado**. Esto es raro.

No intente tratarse con otros medicamentos.

Otros efectos adversos

Se han notificado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos con avelumab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 en 10 personas)

- Disminución en el número de glóbulos rojos
- Náusea, heces sueltas, estreñimiento, vómito, dolor abdominal.
- Dolor en el vientre, dolor de espalda, dolor en las articulaciones
- Sentirse cansado o débil
- Fiebre
- Inflamación en los brazos, pies o piernas
- Pérdida de peso, sensación de menos hambre
- Tos, dificultad para respirar

Algunos efectos adversos pueden no tener síntomas y solo pueden ser descubiertos a través de análisis de sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 en 10 personas)

- Disminución en el número de glóbulos blancos
- Glándula tiroides hipoactiva
- Aumento o disminución de la presión arterial
- Sensación de frío, síntomas similares a la gripe
- Sequedad de boca
- Erupciones de la piel, piel seca, picazón.
- Cefalea (dolor de cabeza)
- Mareos
- Dolor, hormigueo o adormecimiento de las extremidades, debilidad.
- Dolor muscular
- Cambios en los resultados de laboratorio (Aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la amilasa, aumento de la lipasa, aumento de la creatinina sanguínea)

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 en 100 personas)

- Disminución en el número de plaquetas en la sangre
- Glándula tiroides hiperactiva
- Enrojecimiento de la piel
- Manchas rojas, con comezón, escamosas en la piel
- Sepsis
- Disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales
- Glándula pituitaria hipoactiva
- Inflamación de los ojos
- Aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- Diabetes tipo 1
- Síndrome de Guillain-Barré (un trastorno del sistema inmunitario que provoca la inflamación de los nervios y puede provocar dolor, entumecimiento, debilidad muscular y dificultad paracaminar)
- Sofocos

Notificación de efectos adversos

Consulte a su médico si experimenta algún efecto adverso. Esto incluye cualquier posible reacción adversa que no figure en este prospecto. La notificación de sus efectos adversos ayuda a proporcionar más información acerca de la seguridad de este medicamento.

Recordatorio: este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

6. Contenido del envase e información adicional

¿ Qué contiene Bavencio®?

La sustancia activa es avelumab.

Un vial de 10 mL contiene 200 mg de avelumab. Cada mL de concentrado contiene 20 mg de avelumab.

Las otras sustancias son manitol, ácido acético glacial, polisorbato 20, hidróxido de sodio, agua para inyecciones.

Aspecto de Bavencio® y contenido del envase

Bavencio® es un concentrado claro, incoloro a ligeramente amarillo para solución para perfusión (concentrado estéril).

El tamaño del envase es de 1 vial de vidrio por estuche

Advertencias generales para éste y todos los medicamentos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Usar solo bajo prescripción médica y con supervisión. Este medicamento no puede repetirse sin una nueva prescripción médica.

La siguiente información está prevista solo para profesionales de la salud:

Instrucciones de uso

Preparación y administración

Debe utilizarse una técnica aséptica para la preparación de la solución para perfusión.

- Se deben examinar visualmente los viales para comprobar que no hayan cambiado de color ni contengan partículas. Bavencio® es una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla. Si la solución está turbia, de color diferente o contiene partículas, el vial debe desecharse.
- Debe utilizarse una bolsa de perfusión de tamaño adecuado (preferiblemente 250 mL) que contenga solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %) o solución para inyección de cloruro de sodio 4.5 mg/mL (0.45 %). Se debe retirar el volumen necesario de Bavencio® del vial o viales y transferir a la bolsa de perfusión. Los viales parcialmente usados o vacíos deben ser desechados.
- La solución diluida se debe mezclar invirtiendo suavemente la bolsa para evitar la formación de espuma o el fraccionamiento excesivo de la solución.
- Se debe inspeccionar la solución para asegurar que esté transparente, incolora y libre de partículas visibles. La solución diluida se debe utilizar inmediatamente una vez preparada.

- No administrar conjuntamente otros medicamentos a través de la misma línea intravenosa. Administre la perfusión usando un filtro en línea o adicional de 0.2 micrómetros estéril, no pirógeno, con baja fijación a proteínas.

Después de la administración de Bavencio[®], la línea se debe lavar con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9 %) o con solución para inyección de cloruro de sodio 4.5 mg/mL (0.45 %).

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro:

Elaborado en Suiza por: Merck Serono S.A., Aubonne, Suiza

Acondicionado en Uruguay por: Ares Trading Uruguay S.A., Montevideo-Uruguay.

Importado y distribuido por: Merck S.A, Tronador 4890, Buenos Aires.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777-7778

Fecha de última revisión: Enero-2018

Fuente: EU SmPC Sep 2017



Co-comercializado por Merck S.A. y Pfizer SRL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31210721-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 14440-17-2 Informacion para pacientes

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 10:54:21 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 10:54:21 -03'00'



ROYECTO de PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD (PMEES)

Bavencio® (Avelumab 20 mg/ml)

INTRODUCCIÓN

Avelumab es un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina humana G1 (IgG1) dirigido contra el ligando 1 de muerte programada (PD-L1). Avelumab se une a PD-L1 y bloquea la interacción entre PD-L1 y sus receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T-CD8+ citotóxicos, lo que genera la restauración de las respuestas de células antitumorales de los linfocitos T. También se ha demostrado que avelumab induce la lisis directa de células tumorales mediada por células natural killer (NK) mediante la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC).

Bavencio® (Avelumab 20 mg/ml) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).

El Carcinoma de Células Merkel (MCC) es una neoplasia cutánea muy rara perteneciente al grupo de los tumores neuroendocrinos. En los Estados Unidos, la incidencia de MCC se estima en 0,6 por 100 000 personas al año. Las tasas de incidencia reportadas de la Unión Europea (UE) están en el rango de 0,1 a 0,4 por 100.000. MCC es una enfermedad agresiva con recurrencias locorregionales frecuentes, evolución metastásica visceral y una alta tasa de mortalidad. No se dispone de datos locales. Extrapolando la incidencia de EEUU, en Argentina se estima una cantidad de 316 nuevos casos por año (Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010)

PLAN DE MONITOREO GLOBAL:

Estudio EMR100070-003 se encuentra actualmente reclutando en su Parte B la cohorte de pacientes vírgenes de quimioterapia en MCC metastásico

- Estado del estudio: Centros internacionales, no se planean centros en Argentina; se espera completar el enrolamiento a principios de 2018
- Elegibilidad: CCM histológicamente confirmado, Estadío IV con enfermedad metastásica a distancia; sin tratamiento sistémico o quimioterápico previo para enfermedad metastásica
- Tratamiento: Estudio de rama única con infusión de avelumab 10mg/kg cada dos semanas, discontinuación en caso de toxicidad inaceptable o falla terapéutica (es decir, progresión con deterioro clínico)
- Evaluaciones: evaluación radiológica y fotografía de lesiones cutánea cada 6 semanas en año 1, luego cada 12 semanas en año 2 y subsiguientes, hasta progresión confirmada. Determinación de respuesta o progresión mediante criterios RECIST v1.1 evaluados por Comité Independiente de Evaluación

- Seguimiento de sobrevida: 5 años luego de que el último paciente complete tratamiento

No se planean otros estudios de eficacia post-comercialización en Argentina o internacionalmente

Puntos finales a comunicar:

- Impacto en la calidad de vida (tipo de escala a utilizar e indicadores surgidos de las mismas)
 - o Parte B en curso, será informada con el análisis primario en 2020
- Número y tipo de complicaciones :
 - o Eventos adversos inmunomediados y reacciones relacionadas con la infusión. Parte B en curso será informada con el análisis primario en 2020.
 - o Tasa de Sobrevida Global
 - o EMR10070-003 en curso recogerá la sobrevida de largo plazo hasta 5 años después del tratamiento.
- Tiempo Medio de Sobrevida Global o Mediana (Rango) (Muerte por cualquier causa)
 - o EMR10070-003 en curso recogerá la sobrevida de largo plazo hasta 5 años después del tratamiento
- Tasa de Respuesta Objetiva Parcial
 - o Respuestas parciales; Parte B en curso será informada con el análisis primario en 2020
- Tasa de Respuesta Objetiva Completa
 - o respuesta completa; Parte B en curso será informada con el análisis primario en 2020

PLAN DE MONITOREO LOCAL

En cumplimiento con la disposición N° 4622/2012, el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) de Bavencio® en Argentina contempla lo siguiente:

- a) La prescripción de Bavencio se realizará bajo receta archivada y previa firma de la Hoja de información para el paciente y el Consentimiento informado.
- b) Se obtendrá un Consentimiento informado por escrito de conformidad con la Ley de Derechos del Paciente (Ley N°. 26,529). El consentimiento se realizará por triplicado (paciente, médico, Merck S.A.). Se adjunta modelo de consentimiento informado en el punto 12.7 del presente formulario.
- c) Se implementará un Registro de Pacientes tratados con el medicamento, incluyendo Identificación del Paciente, Médico Tratante y Matrícula, Fecha de Firma del



Consentimiento, Fecha de Inicio de la Terapia. Se adjunta modelo de consentimiento informado en el punto 12.3 del presente formulario.

- d) Con el fin de asegurar un adecuado uso del producto, la Información para el Prescriptor proporcionará instrucciones claras para la posología y forma de administración de Bavencio® por parte del médico tratante. Adicionalmente se incluirá al final del proyecto de Información para el Prescriptor, así como también en el proyecto Información para el Paciente, un apartado para ser utilizado únicamente por profesionales de la salud, informando las instrucciones de uso del producto
- e) Para el monitoreo de la seguridad, se le entregará al médico tratante un formulario de comunicación de eventos adversos. Se adjunta modelo de Formulario para la Recopilación de Reacciones Adversas en el punto 12.4 del presente formulario.
- f) El monitoreo de los pacientes se realizará mediante contactos periódicos con el médico tratante quien brindará información sobre el avance de la eficacia y la seguridad, de acuerdo a las normativas vigentes de protección de datos confidenciales.

Aspectos clínicos a relevar:

Diagnóstico y fecha de inicio, posología utilizada

Estudios específicos para la enfermedad: examen físico incluyendo ganglios linfáticos, ECOG, evaluación de eventos adversos

Variable(s) principal(es): Respuesta por RECIST 1.1 si disponible, o según lo indicado clínicamente

Estudios de laboratorio (en detalle), como la clínica indique

Estudios imagenológicos (si aplica, en detalle): tomografía computarizada, PET-CT (cuando esté disponible) según lo indicado clínicamente

La administración de Bavencio debe continuar, de acuerdo con el programa recomendado, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión radiológica de la enfermedad no asociada con deterioro clínico significativo, definido como “sin síntomas nuevos o de empeoramiento, sin cambios en el estado de desempeño por más de dos semanas, y sin necesidad de terapia de rescate”, pueden continuar el tratamiento.

Premedicación: Los pacientes deben ser premedicados con antihistamínicos y con paracetamol antes de las primeras 4 infusiones de Bavencio. Si la cuarta infusión se completa sin una reacción relacionada con la infusión, la premedicación para las dosis subsiguientes debe ser administrada a discreción del médico.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31210413-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 14440-17-2 PMEES

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 10:53:34 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 10:53:37 -03'00'

Plan de Gestión de Riesgos

Sustancia(s) Activa(s) (INN o denominación común):	Avelumab
Grupo Farmacoterapéutico (Código ATC):	Anticuerpos monoclonales (L01XC31)
Nombre del Titular o Solicitante de la Autorización de Comercialización:	Merck S.A Tronador 4890 1430 Buenos Aires Teléfono +541145468100 - 0-800-777777-8 e-mail: farmacovigilancia.argentina@merckgroup.com
Nombre del representante de farmacovigilancia (si aplica)	María Eugenia Butti
Marca(s) del (de los) Producto(s) en cuestión:	Bavencio®

Número de versión de la Presentación Nacional: 01

Fecha de firma final: 28 de mayo de 2018

PGR de la EU al que se hace referencia: Número de versión: Versión 1.6, Julio 2017

Tabla de Contenido

	Lista de Tablas	4
	Información del Producto	7
1	Especificaciones de Seguridad del producto.....	8
1.1	Preclínico	8
1.1.1	Resumen de los hallazgos de seguridad preclínicos	8
1.2	Clínicas	9
1.2.1	Limitaciones de la base de datos de seguridad	9
1.2.2	Poblaciones no estudiadas en fases pre-autorización.....	16
1.2.3	Reacciones adversas	18
1.2.4	Interacciones con otros medicamentos, alimentos y fitoterapéuticos	33
1.2.5	Epidemiología de la (s) indicación (es).....	34
1.2.6	Efectos adversos de clase farmacológica.....	46
1.2.7	Otros requerimientos	50
1.3	Resumen de problemas de seguridad.....	52
2	Plan de farmacovigilancia	53
2.1	Actividades de farmacovigilancia de rutina	53
2.2	Descripción del plan de farmacovigilancia para los problemas de seguridad.....	56
3	Evaluación de la necesidad de acciones de minimización de riesgos.....	67
3.1	Para cada problema de seguridad referido en el 1.3, presentar un resumen de las medidas de minimización de riesgos planeadas	67
3.2	Errores de medicación potenciales	68
4	Plan de minimización de riesgos	69
5	Resumen del PGR	86
6	Persona de contacto para este PGR	94
7	Presentación de los documentos actualizados	95
	La actualización de este documento se presentará junto con la renovación del registro de Bavencio®. Asimismo, se actualizará también en caso de que surja una nueva preocupación de seguridad o si se adoptara alguna medida relevante de gestión de riesgos.....	95

8	Anexos	Error! Bookmark not defined.
8.1	Anexo 1: Resumen de los protocolos del estudio de Fase IV en Argentina	Error! Bookmark not defined.
8.2	Anexo 2: Detalles del plan de minimización de riesgos.....	Error! Bookmark not defined.
8.3	Anexo 3: Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad	Error! Bookmark not defined.
8.4	Etiquetas y prospectos actuales y propuestos (en caso de solicitud de registro)	Error! Bookmark not defined.
Referencias	Error! Bookmark not defined.

Lista de Tablas

Tabla 1	Resumen de los Hallazgos de Seguridad Preclínica.....	8
Tabla 2	Resumen Estadístico de las Características del Grupo de Análisis de Seguridad de la Exposición al Fármaco.....	10
Tabla 3	Grado de Exposición – Grupo de Análisis de Seguridad.....	10
Tabla 4	Grado de exposición por grupo de edad (años) y género.....	11
Tabla 5	Grado de exposición por origen étnico	12
Tabla 6	Limitaciones de la Detección de RAM Comunes a los Programas de Desarrollo de Ensayos Clínicos	13
Tabla 7	Criterios de exclusión que NO están propuestos para permanecer como contraindicaciones	13
Tabla 8	Descripción de los riesgos identificados y potenciales	18
Tabla 9	Interacciones con otros medicamentos, alimentos y productos fitoterapéuticos	34
Tabla 10	Epidemiología de la indicación.....	34
Tabla 11	Tasa de incidencia de MCC en Europa y otros países seleccionados	35
Tabla 12	Comorbilidades en las poblaciones objetivo	38
Tabla 13	Resumen de problemas de seguridad	52
Tabla 14	Resumen de las actividades de farmacovigilancia.....	53
Tabla 15	Plan de Farmacovigilancia.....	56

Lista de Abreviaturas

ADA	Anticuerpos Antifármacos
ADCC	Citotoxicidad Mediada por Células Dependientes de Anticuerpos
ALT	Alanina Aminotransferasa
API	Ingrediente Farmacéutico Activo
AST	Aspartato Aminotransferasa
ATC	Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
CCDS	Hoja de datos claves de la compañía
CD	Cúmulo de Diferenciación
CNS	Sistema Nervioso Central
CRA	Ensayos de Liberación de Citoquinas
IgE	Inmunoglobina E
IgG	Inmunoglobina G
ILD	Enfermedad Pulmonar Intersticial
ICSR	Reporte de Seguridad de Casos Individuales
IPAS	Informe Periódico de Actualización de Seguridad
i.v.	Intravenoso
IRR	Reacciones Relacionadas con la Perfusión
LN	Nefritis por Lupus
mAb	Anticuerpos Monoclonales
MAHA	Anticuerpos Anti-Humano de Ratón
TARC	Titular de la Autorización de Registro
mMCC	Carcinoma de Células de Merkel Metastásico
NSCLC	Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas
PBMC	Células Mononucleares de Sangre Periférica
PD-L1	Ligando-1 de Muerte Programada
PK	Farmacocinética
PGR	Plan de Gestión de Riesgos
PMEES	Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad

Información del Producto

Marca comercial	Bavencio®
Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)	Avelumab
Grupo farmacoterapéutico (Código ATC)	Anticuerpos monoclonales (L01XC31)
Nombre del Titular de Autorización de Registro (TARC)	Merck S.A Tronador 4890 1430 Buenos Aires Teléfono +541145468100 - 0-800-777777-8 e-mail: FarmacoVigilanciaARG@merckgroup.com
Fecha y primer país de lanzamiento	EE.UU., 23 de marzo de 2017
Países en los que se comercializa actualmente	EE.UU, Reino Unido, Alemania, Suiza
Fecha de presentación del PGR	28-May-2018
Version N°	1.0

Breve descripción del producto (clase química, mecanismo de acción, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> • Avelumab es un anticuerpo IgG1 humano dirigido contra el Ligando-1 de Muerte Programada (anti-PD-L1). • Avelumab se une a PD-L1 y bloquea la interacción entre PD-L1 y sus receptores de muerte programada-1 (PD-1) y B7.1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T CD8+, dando lugar a la restauración de la respuesta celular citotóxica. Además, avelumab puede mediar la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC). • Avelumab es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Un vial de 10 ml contiene 200 mg de avelumab.
Indicación(es) (aprobada y/o propuesta)	Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico.
Posología (aprobada y/o propuesta)	Avelumab 10 mg/kg se administra por vía intravenosa durante 60 minutos una vez cada 2 semanas.
Forma farmacéutica y concentración (es)	Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión. Concentración: Avelumab 20 mg/mL

- 1 **Especificaciones de Seguridad del producto**
- 1.1 **Preclínico**
- 1.1.1 **Resumen de los hallazgos de seguridad preclínicos**

Tabla 1 Resumen de los Hallazgos de Seguridad Preclínicos

Preocupaciones de Seguridad (de los estudios preclínicos)	Relevancia del uso en humanos
<p><u>Toxicidad de la dosis única y repetida:</u> Los resultados de un estudio de dosis repetida de 4 semanas en ratones CD-1 (mortalidades a todas las concentraciones de dosis en un lapso de 30 minutos después de la tercera administración) apoyan completamente la respuesta del anticuerpo anti-humano de ratón (MAHA) causada por la administración repetida de una proteína humana en ratones, cuyo mecanismo es altamente probable que sea anafilaxis (mediado por IgE/IgG).</p> <p>Se observaron pequeños aumentos de AST/ALT en algunos monos cynomolgus tratados con avelumab y la proteína C reactiva fue estadísticamente más elevada en monos hembra a la dosis más alta de 140 mg/kg de avelumab en el estudio de 13 semanas aunque el aumento fue menor y considerado sin relevancia toxicológica. No hubo evidencia macroscópica ni histopatológica o ninguna forma de lesión hepática, no hubo observaciones clínicas adversas y no hubo evidencia de eventos hepáticos adversos mediados por el sistema inmune en ninguno de los estudios con monos.</p> <p>Se observaron manguitos perivasculares de células mononucleares en el cerebro y médula espinal de monos tratados con avelumab a > 20 mg/kg durante 13 semanas. Aunque no hay una clara relación dosis-respuesta, no se puede excluir que este hallazgo estuviera relacionado con el tratamiento con avelumab.</p>	<p><u>Toxicidad de la dosis única y repetida:</u> Las reacciones de hipersensibilidad debidas a MAHA no son relevantes para los humanos. La incidencia de inmunogenicidad frente a mAb completamente humano en roedores no es predictiva de la incidencia en el hombre.</p> <p>Los resultados observados en monos Cynomolgus no revelan ningún peligro en especial para los seres humanos con respecto a la seguridad hepática.</p> <p>No se puede excluir una posible relevancia para los seres humanos. La encefalitis se incluye en la especificación de seguridad clínica bajo el riesgo potencial importante “otros eventos relacionados con el sistema inmune”.</p>
<p><u>Toxicidad reproductiva:</u> Se ha demostrado que el avelumab se une a los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de reactividad cruzada de tejidos. Se ha reportado que la interrupción de la comunicación PD-1/PD-L1 aumenta significativamente el riesgo de pérdida fetal durante el embarazo y de muerte neonatal. No se puede excluir un impacto en el desarrollo embriofetal en el contexto del tratamiento con avelumab.</p>	<p><u>Embarazo:</u> Debido a su mecanismo de acción, el avelumab puede aumentar el riesgo de abortos y mortinatos si se administra durante el embarazo.</p>
<p><u>Farmacología General y de Seguridad:</u> En los dos estudios de toxicidad de dosis repetida (4 y 13 semanas) por vía intravenosa (i.v.), la frecuencia cardiaca, el electrocardiograma, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, los parámetros del sistema nervioso central (CNS) y la temperatura corporal no fueron afectados por el tratamiento con avelumab al nivel de dosis más alto de 140</p>	<p><u>Farmacología General y de Seguridad:</u> No se identificaron riesgos.</p>

mg/kg.	
<p><u>Otros estudios de toxicidad:</u></p> <p>Los ensayos de liberación de citoquinas (CRA) iniciales en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y de sangre completa de seres humanos y mono cynomolgus revelaron poca o nada de liberación de citoquinas proinflamatorias en la mayoría de las muestras. Después de la observación de las reacciones relacionadas con la perfusión en el entorno clínico, se llevaron a cabo CRA con PBMCs estimuladas previamente con fitohemaglutinina de voluntarios sanos que demostraron evidencia de una modesta liberación de citoquinas que indica un potencial de reacciones relacionadas con la perfusión.</p>	<p><u>Otros estudios de toxicidad:</u></p> <p>El riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión actualmente se está caracterizando en los ensayos clínicos en curso.</p>

1.2 Clínicas

1.2.1 Limitaciones de la base de datos de seguridad

1.2.1.1 Exposición en ensayos clínicos

Al momento de la fecha de corte del plan de manejo de riesgos (PGR) global, el avelumab estaba bajo evaluación clínica en los ensayos clínicos en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, incluyendo MCC (indicación en primera línea), carcinoma adrenocortical, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata resistente a castración, cáncer gástrico y gastroesofágico, linfoma de Hodgkin, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mesotelioma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario, carcinoma de células renales y carcinoma urotelial.

Los análisis de seguridad integrados que apoyan el PGR incluyen sujetos tratados con al menos 1 dosis (parcial o completa) de avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas en los Estudios EMR100070-003 (Parte A) y EMR100070-001 desde la fecha de corte de la base de datos clínicos (09 de junio de 2016).

Estudio EMR100070-003 (Parte A) – Estudio Pivotal

El Estudio EMR100070-003 (Parte A) fue un estudio multicéntrico, internacional, de un solo brazo, abierto, de Fase II que evaluó la eficacia y seguridad de 10 mg/kg de avelumab administrado por perfusión IV cada 2 semanas en 88 sujetos con mMCC cuya enfermedad había progresado después de por lo menos 1 régimen de quimioterapia previo.

Soporte de Seguridad

El Estudio EMR100070-001 es un estudio en curso, de Fase I, abierto, de escalamiento de dosis con expansión consecutiva de grupos paralelos en indicaciones de tumores sólidos múltiples para investigar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética (PK), y la actividad biológica y clínica de avelumab. Este estudio constaba de 2 fases, una fase de escalamiento de la dosis (recibiendo una dosis de avelumab de 1, 3, 10, o 20 mg/kg) y una fase de expansión del tratamiento (recibiendo dosis de avelumab de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas). En la fase de expansión de la dosis, los sujetos reciben tratamiento con avelumab hasta la progresión confirmada, toxicidad inaceptable, o cuando se cumpla cualquier criterio para el retiro del estudio o del fármaco en estudio. A la fecha de corte de los datos, la fase de escalamiento de la dosis había finalizado y la fase de expansión del tratamiento estaba en curso. A la fecha de corte de los datos del PGR global, se incluyeron 53 sujetos en la fase de escalamiento de dosis y fueron expuestos a dosis de hasta 20 mg/kg de avelumab.

Los datos combinados (fase de escalamiento de dosis y de expansión) de todos los sujetos del Estudio EMR100070-001 tratados con 10 mg/kg de avelumab cada dos semanas en el estudio (N=1650) se incluyeron en el análisis de seguridad integrado y se presentaron en este PGR. Estos incluyen datos de los sujetos entre los múltiples tipos de tumores y entre las diferentes líneas terapéuticas: carcinoma adrenocortical (N=50), cáncer colorrectal (N=21), cáncer de próstata resistente a la castración (N=18), cáncer gástrico y gastroesofágico (N=252), cáncer de ovario (N=228), carcinoma urotelial (N=249), cáncer de cabeza y cuello (N=153), cáncer de mama metastásico (N=168), melanoma (N=51), mesotelioma (N=53), NSCLC (N=340), carcinoma de células renales (N=52), y desconocido (N=15).

El número total de sujetos tratados con avelumab 10 mg/kg cada dos semanas entre los dos ensayos clínicos EMR100070-003 y EMR100070-001 (“Grupo de Seguridad Combinado”) es 1,738 hasta la fecha de corte del 09 de junio de 2016.

Los análisis de la exposición en el ensayo clínico incluyen la exposición clínica por tiempo, edad y género, y origen étnico.

La Tabla 2 resume la duración de la exposición a avelumab en los ensayos clínicos EMR100070-001 y EMR100070-003, y en el Grupo de Seguridad Combinado, respectivamente. En general, el número promedio de semanas en tratamiento fue 19.91 (rango: de 2 a 137.9 semanas).

Tabla 2 Resumen Estadístico de las Características del Grupo de Análisis de Seguridad de la Exposición al Fármaco

Característica	Estadística	001 (N=1650)	003 (N=88)	Total (N=1738)
Duración del tratamiento (semanas)	N	1650	88	1738
	Media ±SD	19.54 ±20.47	26.83 ±23.57	19.91 ±20.69
	Mediana	12.0	17.0	12.0
	Q1; Q3	6.0; 24.0	7.4; 45.9	6.0; 24.1
	Min; Max	2.0; 137.9	2.0; 90.1	2.0; 137.9

Duración del tratamiento (semanas) = (fecha de la última dosis – fecha de la primera dosis + 14)/7

La Tabla 3 presenta el grado de exposición a avelumab con el tiempo en los ensayos clínicos de apoyo EMR100070-001 y EMR100070-003, y en el Grupo de Seguridad Combinado, respectivamente. En general, 778 pacientes fueron tratados por más de 3 meses, 411 pacientes por más de 6 meses, 123 pacientes por más de 1 año, 55 pacientes por más de 1.5 años, 17 pacientes por más de 2 años y 2 pacientes por más de 2.5 años.

Tabla 3 Grado de Exposición – Grupo de Análisis de Seguridad

Característica	Estadística	001 (N=1650), N (%)	003 (N=88), N (%)	Total (N=1738), N (%)
Número de sujetos tratados		1650	88	1738
Exposición persona-tiempo por 100 años		6.18	0.45	6.63
Número de sujetos (%)				

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Característica	Estadística	001 (N=1650), N (%)	003 (N=88), N (%)	Total (N=1738), N (%)
	>0 Meses	1650 (100.0)	88 (100.0)	1738 (100.0)
	>1 Mes	1406 (85.2)	77 (87.5)	1483 (85.3)
	>2 Meses	1059 (64.2)	60 (68.2)	1119 (64.4)
	>3 Meses	731 (44.3)	47 (53.4)	778 (44.8)
	>6 Meses	376 (22.8)	35 (39.8)	411 (23.6)
	>9 Meses	234 (14.2)	31 (35.2)	265 (15.2)
	>12 Meses	111 (6.7)	12 (13.6)	123 (7.1)
	>18 Meses	51 (3.1)	4 (4.5)	55 (3.2)
	>24 Meses	17 (1.0)	0 (0.0)	17 (1.0)
	>30 Meses	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)

La Tabla 4 presenta el grado de exposición a avelumab por grupo de edad y género en los ensayos clínicos de apoyo EMR100070-001 y EMR100070-003, y en el Grupo de Seguridad Combinado, respectivamente. En general, más pacientes menores de 65 años fueron tratados con avelumab (n=929) en comparación con los pacientes de más de 65 años (n=809). En total y en el grupo de edad de más de 65 años, más pacientes varones (n=899; >65: n=464) habían sido tratados con avelumab en comparación con las pacientes mujeres (n=899; <65: n=345). Sin embargo, entre los grupos de menos de 65 años, más pacientes mujeres (n=494) habían sido tratadas con avelumab en comparación con los pacientes varones (n=435).

Tabla 4 Grado de exposición por grupo de edad (años) y género

Característica	Estadística	001 (N=1650)	003 (N=88)	Total (N=1738)
Número de sujetos tratados, n (%)	Masculino	834 (50.5)	65 (73.9)	899 (51.7)
	Femenino	816 (49.5)	23 (26.1)	839 (48.3)
	Sujetos <65	907 (55.0)	22 (25.0)	929 (53.5)
	Sujetos 65-<75	498 (30.2)	35 (39.8)	533 (30.7)
	Sujetos 75-<85	221 (13.4)	28 (31.8)	249 (14.3)
	Sujetos >=85	24 (1.5)	3 (3.4)	27 (1.6)
	Masculino: <65	419 (25.4)	16 (18.2)	435 (25.0)
	Masculino: 65-<75	282 (17.1)	25 (28.4)	307 (17.7)
	Masculino: 75-<85	119 (7.2)	22 (25.0)	141 (8.1)
	Masculino: >=85	14 (0.8)	2 (2.3)	16 (0.9)
	Femenino: <65	488 (29.6)	6 (6.8)	494 (28.4)
	Femenino: 65-<75	216 (13.1)	10 (11.4)	226 (13.0)
	Femenino: 75-<85	102 (6.2)	6 (6.8)	108 (6.2)
	Femenino: >=85	10 (0.6)	1 (1.1)	11 (0.6)

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Característica	Estadística	001 (N=1650)	003 (N=88)	Total (N=1738)
Exposición persona-tiempo por 100 años				
	Masculino: <65	1.51	0.09	1.61
	Masculino: 65-<75	1.22	0.11	1.33
	Masculino: 75-<85	0.48	0.12	0.59
	Masculino: >=85	0.05	0.01	0.06
	Femenino: <65	1.58	0.03	1.60
	Femenino: 65-<75	0.91	0.04	0.95
	Femenino: 75-<85	0.40	0.04	0.44
Femenino: >=85	0.03	0.01	0.04	

La Tabla 5 resume el grado de exposición a avelumab por origen étnico en los ensayos clínicos de apoyo EMR100070-001 y EMR100070-003, y en el Grupo de Seguridad Combinado, respectivamente. La mayoría de los pacientes tratados con avelumab fueron Caucásicos (n=1,356), seguido de Asiáticos (n=154) y “Otro” (n=129).

Tabla 5 Grado de exposición por origen étnico

Característica	Estadística	001 (N=1650)	003 (N=88)	Total (N=1738)
Número de sujetos tratados, n (%)				
	Negro o Afroamericano	87 (5.3)	0 (0.0)	87 (5.0)
	Indio Americano o Nativo de Alaska	5 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.3)
	Asiático	151 (9.2)	3 (3.4)	154 (8.9)
	Nativo de Hawái u Otra Isla del Pacífico	4 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
	Caucásico	1275 (77.3)	81 (92.0)	1356 (78.0)
	Otro	128 (7.8)	1 (1.1)	129 (7.4)
	Faltante	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (0.2)
Exposición persona-tiempo por 100 años				
	Negro o Afroamericano	0.30	0	0.30
	Indio Americano o Nativo de Alaska	0.01	0	0.01
	Asiático	0.45	0.02	0.47
	Nativo de Hawái u Otra Isla del Pacífico	0.03	0	0.03
	Caucásico	4.95	0.42	5.36
	Otro	0.44	0.00	0.45
	Faltante	0	0.02	0.02

Limitaciones de la Detección de RAM Comunes a los Programas de Desarrollo de Ensayos Clínicos

Tabla 6 Limitaciones de la Detección de RAM Comunes a los Programas de Desarrollo de Ensayos Clínicos

Capacidad para detectar reacciones adversas	Limitación del programa del ensayo	Discusión de las implicaciones para la población objetivo
Que son raras	Los datos de seguridad están disponibles para 1738 sujetos en el programa clínico (Grupo de Seguridad Combinado). Este tamaño de muestra permite la detección de las reacciones adversas al medicamento (RAMs) muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes.	Con base en el tamaño de la muestra del programa clínico es posible que se puedan identificar reacciones adversas raras en el entorno posterior a la comercialización, las cuales no se han observado hasta la fecha en el programa clínico. Se necesita más exposición para identificar RAMs raras y muy raras.
Que tienen latencia prolongada	La exposición a avelumab durante el programa de desarrollo clínico varió de 2 a 138 semanas.	Todos los pacientes fueron monitoreados para detectar AEs durante todo el ciclo del estudio y hasta por 90 días después de su última dosis de avelumab para detectar eventos adversos serios (SAEs), eventos adversos de especial interés (AESI) y eventos adversos relacionados con el tratamiento. No se observaron experiencias adversas de latencia prolongada.

Efecto de los Criterios de Exclusión en el Plan de Desarrollo de Ensayos Clínicos

Criterios de exclusión en los ensayos clínicos que permanecerán como contraindicaciones: Ninguno

Tabla 7 Criterios de exclusión que NO están propuestos para permanecer como contraindicaciones

Criterios de exclusión que NO están propuestos para permanecer como contraindicaciones		
Criterios	Razón por la que es un criterio de exclusión	Justificación por la que no es una contraindicación
Tratamiento concomitante con un fármaco no permitido (inmunosupresores, terapias con vacunas para la prevención de enfermedades infecciosas, factores de crecimiento, tratamiento con bisfosfonatos).	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de eficacia y seguridad de avelumab en un ensayo clínico.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, los pacientes tratados de manera concomitante con fármacos que no estaban permitidos en los ensayos clínicos aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab.
Terapia previa con algún anticuerpo/fármaco dirigido a las proteínas coreguladoras de los linfocitos T (inhibidores de los puntos de control del sistema inmune) tales como anti-PD-1, anti-PD-L1, o anticuerpo del antígeno-4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4).	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de eficacia y seguridad de avelumab en un ensayo clínico.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, los pacientes en tratamiento con estos fármacos aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab.
Tratamiento anticáncer concomitante (por ejemplo, terapia citorrreductora, radioterapia, terapia inmunológica o terapia con citoquinas).	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de eficacia y seguridad de avelumab en un ensayo clínico.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, los pacientes en tratamiento anticáncer concomitante aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab.
Cirugía mayor por cualquier razón en un lapso de 4 semanas.	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, estos pacientes aún deben

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Criterios de exclusión que NO están propuestos para permanecer como contraindicaciones		
Criterios	Razón por la que es un criterio de exclusión	Justificación por la que no es una contraindicación
	perfil de eficacia y seguridad de avelumab en un ensayo clínico.	tener la opción de tratamiento con avelumab.
Terapia sistémica concomitante con esteroides u otros inmunosupresores, o uso de cualquier fármaco en investigación en un lapso de 28 días antes de iniciar el tratamiento del ensayo.	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de eficacia y seguridad de avelumab en un ensayo clínico.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, los pacientes en terapia con inmunosupresores sistémicos concomitantes aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab.
Los sujetos con metástasis activas del sistema nervioso central; los sujetos con antecedentes de metástasis del CNS tratados que se recuperaron completamente con el tratamiento, que no demostraron progresión por al menos 2 meses, que no necesitaron continuar con la terapia con esteroides fueron elegibles.	La actividad de avelumab en metástasis del CNS no tratadas no se ha establecido.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, se debe permitir que el médico use a consideración las opciones de tratamiento local y sistémico para el manejo de metástasis cerebrales. Los pacientes aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab.
Enfermedad maligna previa (distinta a MCC) dentro de los últimos 5 años excepto carcinoma de células basales o escamosas de piel o carcinoma cervical in situ.	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de eficacia y seguridad de avelumab en un ensayo clínico.	Aunque no hay datos que apoyen el tratamiento del segundo tumor primario con avelumab, los pacientes que tienen MCC además de esas condiciones aún es probable que se beneficien del avelumab. Se debe permitir a los médicos determinar qué tipo de tumor representa el mayor riesgo y es la máxima prioridad para el tratamiento.
Trasplante de órganos previo, incluido el trasplante alogénico de células madre.	La experiencia con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune en sujetos con trasplante de órganos sigue siendo limitada (Lipson 2016). Los pacientes se excluyeron con base en la preocupación teórica del rechazo del injerto.	Existe poca experiencia clínica con avelumab en sujetos con trasplante de órganos previo. Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, el trasplante de órganos previo no debe considerarse una contraindicación, pero el tratamiento de estos sujetos debe ser a discreción de los médicos.
Antecedentes conocidos de pruebas positivas de VIH o SIDA conocido, o cualquier prueba positiva del virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C que indique infección aguda o crónica.	El impacto de los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune sobre el VIH o la Hepatitis B o Hepatitis C sigue siendo desconocido. Los pacientes fueron excluidos con base en el hecho que se sabe que las infecciones crónicas inducen el agotamiento de los linfocitos T y la preocupación teórica de que el avelumab podría causar una reacción inflamatoria contra esos patógenos mediante el refuerzo de la respuesta inmune antipatógena.	No hay experiencia clínica con avelumab en sujetos con VIH, SIDA o infección por Hepatitis B o Hepatitis C. Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, estas condiciones médicas no se deben considerar como contraindicación, pero el tratamiento debe ser a discreción de los médicos.
Antecedentes de cualquier enfermedad autoinmune o cualquier enfermedad autoinmune activa (excepto para los sujetos con vitíligo) o inmunodeficiencias que requieran tratamiento con fármacos inmunosupresores sistémicos.	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de seguridad.	Los pacientes con enfermedades autoinmunes pueden experimentar exacerbación de la enfermedad autoinmune, y la inmunosupresión puede tener un impacto negativo en la eficacia. Sin embargo, dada la naturaleza

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Criterios de exclusión que NO están propuestos para permanecer como contraindicaciones		
Criterios	Razón por la que es un criterio de exclusión	Justificación por la que no es una contraindicación
		potencialmente mortal del mMCC, estas condiciones médicas no se deben considerar como contraindicación, pero el tratamiento con avelumab de estos pacientes debe ser a discreción de los médicos.
Reacciones conocidas de hipersensibilidad a los anticuerpos monoclonales (Grado \geq 3 NCI-CTCAE v 4.0), cualquier antecedente de anafilaxis, o asma no controlada (esto es, 3 o más características de asma parcialmente controlada).	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de seguridad necesario para el posterior desarrollo y uso del fármaco.	A la fecha, pocos sujetos experimentaron reacciones de hipersensibilidad severas con avelumab. No hay evidencia que sugiera que la hipersensibilidad a otros mAb predisponga a la hipersensibilidad con un tratamiento posterior de mAb con un agente diferente. Dada la naturaleza potencialmente mortal de la indicación, estos pacientes aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab.
Toxicidad persistente relacionada con la terapia previa de Grado $>$ 1 NCI-CTCAE v 4.0; sin embargo, la neuropatía sensorial de Grado \leq 2 es aceptable.	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de seguridad.	A la fecha, la experiencia clínica demuestra que avelumab tiene un perfil de seguridad aceptable en los pacientes oncológicos. La toxicidad persistente relacionada con la terapia previa no debe ser una contraindicación y se debe considerar de manera individual.
Embarazo o lactancia	Evitar los daños potenciales al feto nonato o al recién nacido lactante.	No existe experiencia clínica con avelumab en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Se recomienda a las mujeres en edad utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con avelumab ya que el bloqueo de la señalización de PD-L1 ha demostrado interrumpir la tolerancia del feto en el embarazo y por lo tanto, posiblemente podría causar mayores tasas de daño fetal, incluyendo el aborto y la muerte fetal.
Abuso conocido de alcohol o drogas	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de seguridad.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, estos pacientes aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab.
Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (esto es, activa): accidente / ataque cerebrovascular ($<$ 6 meses antes de la inclusión), infarto de miocardio ($<$ 6 meses antes de la inclusión), angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase \geq II según la Clasificación de la Asociación de Cardiología de Nueva York), o arritmia cardíaca grave que requiere medicamentos.	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de eficacia o seguridad.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, estos pacientes aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab.
Todas las demás enfermedades significativas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal), que, en opinión	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de eficacia o seguridad.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, estos pacientes aún deben tener la opción de tratamiento con

Criterios de exclusión que NO están propuestos para permanecer como contraindicaciones		
Criterios	Razón por la que es un criterio de exclusión	Justificación por la que no es una contraindicación
del Investigador, pueden perjudicar la tolerancia del sujeto al tratamiento del ensayo.		avelumab.
Terapias no oncológicas con vacunas para la prevención de enfermedades infecciosas (por ejemplo, vacuna contra la gripe estacional, vacuna contra el virus del papiloma humano) dentro de las 4 semanas posteriores a la administración del fármaco del ensayo. También se prohíben las vacunas durante el ensayo excepto la administración de vacunas inactivadas (por ejemplo, vacuna contra la influenza estacional).	Evitar factores que puedan confundir la comprensión del perfil de eficacia o seguridad necesario para el posterior desarrollo y uso del fármaco.	Dada la naturaleza potencialmente mortal del mMCC, estos pacientes aún deben tener la opción de tratamiento con avelumab a discreción del médico tratante.

1.2.1.2 Exposición poscomercialización

Al momento del cierre del PGR global versión 1.6 (Julio 2017), en el cual se basa este documento, no se encontraban disponibles reportes agregados de exposición a Bavencio® posterior a la comercialización.

1.2.2 Poblaciones no estudiadas en fases pre-autorización

Niños

En los estudios clínicos solo se incluyeron sujetos de 18 años de edad en adelante. A la fecha, no hay experiencia con niños en el programa clínico.

Sujetos de edad avanzada

El rango de edad de los sujetos incluidos en los ensayos clínicos EMR100070-001 y EMR100070-003 fue de 19 a 91 años. Un total de 533 pacientes (30.7 %) tenían ≥ 65 a <75 años de edad, 249 (14.3 %) de los pacientes tenían ≥ 75 a <85 años de edad, y 27 sujetos tenían 85 años de edad o más.

Los análisis del sub-grupo de edad mostraron consistencia en la tolerabilidad y con respecto a la aparición de eventos adversos relacionados con el sistema inmune o reacciones relacionadas con la perfusión (IRR).

Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

Las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia fueron excluidas de la participación en los ensayos clínicos. No existe experiencia clínica con avelumab en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. En los modelos murinos de embarazo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 interrumpe la tolerancia del feto y resulta en una mayor pérdida fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, de que la administración de avelumab durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo mayores tasas de aborto o muerte fetal.

Se sabe que las inmunoglobulinas humanas incluyendo IgG1 cruzan la barrera placentaria y avelumab es una IgG1; por lo tanto, avelumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda utilizar avelumab durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con avelumab.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben avelumab y que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con avelumab y por lo menos 1 mes después de la última dosis de avelumab. Se desconoce si el avelumab se excreta por la leche humana. Ya que se sabe que los anticuerpos pueden secretarse por la leche humana, no se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe aconsejar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con avelumab, y por lo menos 1 mes después de la última dosis de avelumab.

Pacientes con disfunción hepática

Para participar en los ensayos clínicos EMR100070-001 y EMR100070-003, se requirió que los sujetos tuvieran una función hepática adecuada definida por un nivel de bilirrubina total $\leq 1.5 \times$ el límite superior del rango normal (ULN) y niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN. En el Grupo de Seguridad Combinado, 112 sujetos (6.4 %) tenían función hepática alterada (definida como AST o ALT > 1.5 ULN).

Los análisis del sub-grupo revelaron diferencias no significativas en la tolerabilidad de los sujetos con niveles de AST o ALT elevados en comparación con los sujetos con función hepática normal, y no se identificaron diferencias entre los eventos adversos relacionados con el sistema inmune o IRRs.

Pacientes con disfunción renal

Para participar en los ensayos clínicos EMR100070-001 y EMR100070-003, se requirió que los sujetos tuvieran una función renal adecuada definida por un aclaramiento de creatinina estimado > 50 ml/min de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault. Un total de 412 sujetos (23.7 %) en los dos ensayos clínicos tuvo un aclaramiento de creatinina estimado de < 60 ml/min/1.73 m². Los análisis del subgrupo revelaron diferencias no significativas en la tolerabilidad de los sujetos con un aclaramiento de creatinina estimado de < 60 ml/min/1.73 m² en comparación con los pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado de > 60 ml/min/1.73 m² y no se identificaron diferencias significativas entre los eventos adversos relacionados con el sistema inmune o las reacciones relacionadas con la perfusión.

Pacientes con una severidad de la enfermedad diferente a la de los criterios de inclusión en la población del ensayo clínico

Avelumab está siendo estudiado en sujetos con enfermedad metastásica avanzada. La población de seguridad tiene una pesada carga de enfermedad con una gran afectación de los órganos viscerales y a menudo múltiples líneas terapéuticas previas.

Subpoblaciones portadoras de polimorfismos conocidos y relevantes

No hay información disponible con respecto a los efectos de avelumab en subpoblaciones portadoras de polimorfismos genéticos conocidos y relevantes.

Pacientes de diferente origen racial y/o étnico

Avelumab está siendo estudiado a nivel mundial en sujetos con cáncer de todos los orígenes étnicos. No se observaron grandes diferencias al analizar los eventos adversos por origen étnico de los sujetos. Actualmente no hay datos que indiquen que los antecedentes étnicos específicos pueden afectar la actividad clínica de la seguridad de avelumab.

1.2.3 Reacciones adversas

1.2.3.1 Nueva información de seguridad desde la última presentación del PGR (para las actualizaciones del PGR)

El PGR actual representa la primera versión.

1.2.3.2 Descripción de los riesgos identificados o potenciales importantes

Los datos de los sujetos que fueron tratados con avelumab 10 mg/kg cada dos semanas en los ensayos clínicos EMR100070-003 (Parte A) y EMR100070-001 se incluyen en el grupo de análisis de los datos de seguridad integrados (Grupo de Seguridad Combinado) para caracterizar el perfil de seguridad de avelumab en pacientes con mMCC. El perfil de seguridad de avelumab en pacientes con mMCC se basó en los datos del ensayo EMR100070-003 (Parte A; N=88). Además, los datos de seguridad del extenso ensayo de Fase I EMR10007-001 (N=1650) en varias indicaciones de tumores sólidos completan la caracterización del perfil de seguridad de avelumab. Los datos de seguridad de avelumab se presentan para los ensayos EMR100070-003 (Parte A) y EMR10007-001 (N=1650) de manera individual así como de manera agrupada que se denomina Conjuntos de Seguridad Combinado (N=1738).

La toxicidad de los eventos adversos se clasificó conforme a los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

Tabla 8 Descripción de los riesgos identificados y potenciales

Riesgo identificado importante	Neumonitis relacionada con el sistema inmune
Frecuencia y severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con un CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 0 (0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 21 (1.3 %) (0.79; 1.94)</p> <p>Severidad % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0 %) EMR100070-001 (N=1650): 10 (0.6%)</p>
Resultados	<p>Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 1 (<0.1 %) Resolución en 12/21 sujetos</p>
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	<p>Los antecedentes específicos de la incidencia y prevalencia de neumonitis en pacientes no expuestos con MCC no se conocen debido a la rareza de la enfermedad y la escasez de literatura. A continuación se describe la incidencia y prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) en la población general. La neumonitis es una inflamación no infecciosa de los pulmones y un efecto secundario frecuente del tratamiento del cáncer, incluyendo radiación y quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapias, por lo tanto, no está bien descrita en la población general. La presentación clínica de la neumonitis relacionada con el sistema inmune incluye tos persistente, disnea, taquipnea y posiblemente hipoxia (Nishino 2015). Además, el riesgo de neumonitis en pacientes con cáncer que reciben</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<p>inmunoterapias específicamente se describe a continuación.</p> <p>La incidencia de ILD se ha estimado en 30 por 100 000 por año en EE.UU. en un registro especializado de ILD de EE.UU. La incidencia estimada fue ligeramente más alta en hombres que en mujeres con 20.2 por 100 000 en hombres y 13.2 por 100 000 en mujeres. La prevalencia estimada de ILD fue casi tres veces tan alta como la incidencia, lo cual sugiere una supervivencia promedio de aproximadamente 3 años. (Coultas 1994). Pocos datos de registros basados en la población de otros países están disponibles. Hay algunos reportes publicados que sugieren diferencias internacionales en la prevalencia de fibrosis pulmonar idiopática. En Japón, la prevalencia de ILD se estimó en 4.1 por 100 000 en el registro Hokkaido de Japón (Munakata 1994), 7–12 por 100 000 en la República Checa (Kolek 1994) y 16–18 por 100 000 en un registro de Finlandia (Hodgson 2002). No está claro si las variaciones reflejan la prevalencia de la enfermedad, las diferencias en la metodología del registro o la falta de datos.</p> <p>Un metaanálisis reciente analizó el riesgo de neumonitis en pacientes con cáncer tratados con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune. De los 11 ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, y un total de 6671 pacientes con cáncer, la neumonía de todos los grados se reportó en todos los estudios y varió de 1.3% a 11%. También se reportó neumonitis de alto grado (grados 3–4) en todos los estudios y varió de 0.3% a 2%. Los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune fueron asociados con un mayor riesgo de neumonitis de todos los grados en comparación con los regímenes de control. El índice de probabilidad fue 3.96 [CI del 95%: 2.02–7.79; p <0.0001] para la neumonitis de todos los grados y 2.87 (CI del 95%: 0.90–9.20; p=0.08) para la neumonitis de alto grado. En un análisis del subgrupo de acuerdo al tipo de cáncer tratado (NSCLC versus otros cánceres) no se detectó una diferencia significativa entre los subgrupos (Abdel Rahman 2016).</p>
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con neumonitis relacionada con el sistema inmune.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L1 y PD 1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de neumonitis relacionada con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de neumonitis (p.ej., empeoramiento de la tos, dificultad para respirar, dolor en el pecho). La neumonitis sospechada debe confirmarse con imágenes radiográficas y se deben excluir otras causas.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, Tablas 47 y 48 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud en el laboratorio.

Riesgo identificado importante	Hepatitis relacionada con el sistema inmune
Frecuencia y severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i></p> <p>EMR100070-003 (N=88): 2 (2.3 %) (0.28; 7.97)</p> <p>EMR100070-001 (N=1650): 14 (0.8 %) (0.46; 1.42)</p> <p>Severidad</p> <p>% de sujetos con eventos adversos serios</p> <p>EMR100070-003 (N=88): 1 (1.1 %)</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	EMR100070-001 (N=1650): 6 (0.4 %)
Resultados	Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 2 (0.1 %) Resolución en 11/16 sujetos
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	<p>Los antecedentes de la incidencia/prevalencia de la hepatitis relacionada con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. Los antecedentes de la incidencia y prevalencia de la enfermedad hepática autoinmune en la población general se proporciona más adelante, y el riesgo de hepatitis relacionada con el sistema inmune por los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune también se discuten brevemente. La incidencia a nivel mundial de la enfermedad hepática autoinmune se ha estimado en 1-2 por 100,000 de población por año (Jepsen 2015). La incidencia de hepatitis autoinmune tipo 1 entre las poblaciones Caucásicas de Europa y Norteamérica se reportó en los estudios epidemiológicos en un rango de 0.1 a 1.9/100,000/año (Boberg 2002).</p> <p>Los inhibidores tanto de CTLA-4 como de PD-1 pueden causar hepatotoxicidad autoinmune que se manifiesta como aumento de transaminasas y bilirrubina total, con un inicio promedio de aproximadamente 8-12 semanas después del inicio del tratamiento. La hepatitis relacionada con el sistema inmune pertenece a un grupo de eventos adversos que tienen etiología autoinmune (Villadolid 2015), y frecuentemente se ha reportado para los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune en los ensayos de ipilimumab (Hodi 2010; Robert 2014) pembrolizumab (Robert 2014; Garon 2015) y nivolumab (Robert 2015; Weber 2015; Rizvi 2015).</p> <ul style="list-style-type: none"> - La incidencia de la hepatotoxicidad de grado 2 fue 2.5% y la de los eventos de grado 3-5 fue 2% en el ensayo clínico de Fase III de ipilimumab (Hodi 2010). - La incidencia total de la hepatitis relacionada con el sistema inmune, definida como un requisito para el tratamiento con corticosteroides y sin etiología clara alternativa, se reportó en <5% en los ensayos clínicos del inhibidor de PD-1 (Robert 2014; Hamid 2013; Robert 2015; Weber 2015; Rizvi 2015). - En un ensayo de Fase III con 268 pacientes con melanoma avanzado tratados con nivolumab, la hepatitis de grado 2 a 3 se presentó en tres (1.1%) pacientes (Weber 2015). - Del total de 411 pacientes tratados con pembrolizumab en una base de datos de un ensayo clínico, la hepatitis se observó en 0.5% de pacientes (Robert 2014; Hamid 2013).
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con hepatitis relacionada con el sistema inmune.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la autotolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de hepatitis relacionada con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis (p.ej., ictericia, dolor abdominal, náuseas). Las causas distintas a la hepatitis relacionada con el sistema inmune deben excluirse.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 "Seguridad Clínica" adjunto al CD de sometimiento de registro. Tablas 51 y 52 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud en el laboratorio.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Riesgo identificado importante	Colitis relacionada con el sistema inmune
Frecuencia y severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 2 (2.3 %) (0.28; 7.97) EMR100070-001 (N=1650): 24 (1.5 %) (0.93; 2.16)</p> <p>Severidad % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0 %) EMR100070-001 (N=1650): 8 (0.5%)</p>
Resultados	<p>Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0.0 %) Resolución en 20/26 sujetos</p>
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	<p>Los antecedentes de la incidencia/prevalencia de la colitis relacionada con el sistema inmune en pacientes con MCC no se conocen. La incidencia y prevalencia de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se describe a continuación para la población general. Además, se describe el riesgo de complicaciones gastrointestinales (GI) relacionadas con el sistema inmune específicamente en pacientes con cáncer que reciben inmunoterapias.</p> <p>La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD), que comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, es una enfermedad crónica mediada inmunológicamente (Anathakrishnan 2015). La incidencia anual de colitis ulcerosa varía de 0 a 19.2 por 100,000 en Norteamérica y de 0.6 a 24.3 por 100,000 en Europa. La prevalencia se ha estimado en 37.5–248.6 por 100,000 en Norteamérica y 4.9–505 por 100,000 en Europa, respectivamente. La incidencia de la enfermedad de Crohn es similar (0–20.2 por 100,000 en Norteamérica; 0.3–12.7 por 100,000 en Europa) (Molodecky 2012). La incidencia de estas dos enfermedades ha aumentado en la última década. Dentro de un área geográfica definida, las tasas de incidencia y los patrones de cambio son heterogéneos, la incidencia generalmente es más alta en la población urbana que en la rural y más frecuente en las latitudes del Norte que en las del Sur (Anathakrishnan 2015).</p> <p>Los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes de todos los efectos secundarios físicos crónicos del tratamiento contra el cáncer, incluyendo estreñimiento, diarrea, flatulencias, inflamación y dolor. Los fármacos específicos, su dosis acumulativa, el grado de inmunosupresión durante el tratamiento junto con el grado de daño a la mucosa, submucosa y células madre GI también pueden desempeñar una función en el desarrollo de problemas crónicos (Muls 2014). Se ha reportado que la presencia clínica de eventos adversos GI relacionados con el sistema inmune en pacientes con cáncer que han recibido inmunoterapia varía de heces muy frecuentes o muy blandas o ambas, dolor abdominal, con o sin fiebre (Cheng 2015). Un metaanálisis del riesgo de complicaciones GI en pacientes con cáncer tratados con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune identificó diez ensayos clínicos. Los estudios elegibles incluyeron los ensayos aleatorizados de pacientes con tumores sólidos tratados con ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tremelimumab, pidilizumab andatezolizumab, que describieron eventos de diarrea, vómito o colitis. Seis estudios evaluaron el ipilimumab, tres estudios evaluaron el nivolumab y un estudio evaluó en Tremelimumab. Seis estudios evaluaron el melanoma maligno, un estudio evaluó en cáncer de próstata resistente a castración, un estudio evaluó el cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) y dos estudios evaluaron el NSCLC. La diarrea se reportó en los diez estudios en los brazos tratados con el inhibidor de los puntos de control del sistema inmune, y varió de 11 a 51%; el vómito se reportó en siete de los diez estudios y varió de 3 a 32%; la colitis se reportó en seis de los diez estudios y varió de 1 a 16%. El riesgo relativo de diarrea, vómito y colitis de todos los grados fue 1.64 (CI del 95%: 1.19–2.26; p = 0.002), 0.72 (CI del 95%: 0.49–1.07; p = 0.1) y 10.35 (CI del 95%: 5.78–18.53; p < 0.00001)</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	respectivamente para los pacientes que reciben inhibidores de los puntos de control del sistema inmune, en comparación con los controles (Abdel-Rahman 2015).
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con colitis relacionada con el sistema inmune.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la autotolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de colitis relacionada con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis (p.ej., diarrea, dolor abdominal) y las causas distintas a la colitis relacionada con el sistema inmune deben excluirse.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro., Tablas 49 y 50 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud en el laboratorio.

Riesgo identificado importante	Trastornos tiroideos – endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune
Frecuencia y severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 5 (5.7 %) (1.87; 12.76) EMR100070-001 (N=1650): 93 (5.6 %) (4.57; 6.86)</p> <p><i>Severidad</i> % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 1 (1.1%) EMR100070-001 (N=1650): 5 (0.3 %)</p>
Resultados	<p>Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0.0 %) Resolución en 22/98 sujetos</p>
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de los trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. Las tasas de incidencia y prevalencia de los trastornos tiroideos en la población general se describen brevemente a continuación.</p> <p>En las áreas repletas de yodo, la mayoría de las personas con trastornos tiroideos padecen enfermedades autoinmunes. La prevalencia de hipotiroidismo espontáneo en dichas áreas varía entre 1% y 2% y es más frecuente en mujeres mayores y diez veces más frecuente en mujeres que en hombres. En Europa Septentrional, Japón y EE.UU., la prevalencia varió entre 0.6 y 12 por 1000 mujeres y entre 1.3 y 4.0 por 1000 hombres en los estudios (Vanderpump 2004). En una revisión sistemática de la literatura, la incidencia reportada de hipotiroidismo autoinmune varió entre 2.2 / 100 000/año (hombres) y 498.4/100 000/año (mujeres) y la incidencia del hipertiroidismo autoinmune varió de 0.70/100 000/año (hombres de raza negra) a 99/100 000/año (mujeres caucásicas). Las tasas de incidencia más altas se encontraron en mujeres en comparación con los hombres para todos los tipos de enfermedad tiroidea autoinmune. La mayoría de los estudios incluidos en la revisión fue en poblaciones Caucásicas de Escandinavia, España, Reino Unido y EE.UU. (McGrogan 2008). La incidencia promedio anual de hipotiroidismo espontáneo durante un periodo de seguimiento de 20 años fue 3.5 por 1000 y 0.6 por 1000 en mujeres y hombres que sobrevivieron en la cohorte de Whickham, una muestra aleatoria de 2779 adultos en la Gran Bretaña (Vanderpump 1995).</p> <p>Además, los irAEs que afectan los sistemas endocrinos, tales como la</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	tiroiditis, se han reportado en pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune (Hodi 2010 ; Garon 2015 ; Robert 2015 ; Weber 2015 ; Rizvi 2015).
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune, incluyendo trastornos tiroideos.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la autotolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro. Tablas 53 y 54 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud en el laboratorio.

Riesgo identificado importante	Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Insuficiencia Suprarrenal
Frecuencia y severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 8 (0.5 %) (0.21; 0.95)</p> <p>Severidad % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0%) EMR100070-001 (N=1650): 3 (0.2 %)</p>
Resultados	Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0.0 %) Resolución en 1/8 sujetos
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de la insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. Las tasas de incidencia y prevalencia de insuficiencia suprarrenal en la población general se describen brevemente a continuación.</p> <p>La insuficiencia suprarrenal puede presentarse como resultado de una gran variedad de enfermedades. Las causas frecuentes de insuficiencia suprarrenal primaria incluyen enfermedad autoinmune, infección, tumor, hemorragia y trastornos genéticos. La insuficiencia suprarrenal secundaria a menudo puede estar relacionada con lesiones en la hipófisis y la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, causada por enfermedades críticas o el uso a largo plazo de esteroides. La prevalencia reportada de insuficiencia suprarrenal primaria crónica varía entre 93 y 140 por millón y la incidencia reportada entre 4.7 y 6.2 por millón en Caucásicos. La insuficiencia suprarrenal secundaria tiene una prevalencia estimada de 150–280 por millón (Art 2003). La epidemiología de la insuficiencia suprarrenal se investigó en un estudio nacional de hospitalizaciones en Taiwán de 1996 a 2008. La prevalencia anual de la insuficiencia suprarrenal tratada aumentó gradualmente de 6.4/100 000 en 1996 a 20.0/100 000 en 2008. La incidencia anual de la insuficiencia suprarrenal aumentó con el tiempo de 6.4/100 000 en 1996 a 15.2/100 000 en 2008. Estos aumentos podrían estar vinculados con mejores métodos de diagnóstico y con el envejecimiento de la población (Chen 2013).</p> <p>Además, los irAEs que afectan los sistemas endocrinos, tales como la insuficiencia suprarrenal primaria se han reportado en pacientes tratados con</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	inhibidores de los puntos de control del sistema inmune (Hodi 2010 ; Garon 2015 ; Robert 2015 ; Weber 2015 ; Rizvi 2015).
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune, incluyendo insuficiencia suprarrenal.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L-1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro. Tablas 55 y 56 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud en el laboratorio.

Riesgo identificado importante	Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Diabetes mellitus tipo I
Frecuencia y severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 2 (0.1 %) (0.01; 0.44)</p> <p>Severidad % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) EMR100070-001 (N=1650): 2 (0.1 %)</p>
Resultados	<p>Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0.0 %) Resolución en 0/2 sujetos</p>
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de la diabetes tipo 1 en los pacientes no expuestos con MCC no se conocen. La epidemiología de la diabetes tipo 1 se discute brevemente a continuación.</p> <p>En la población general, la diabetes tipo 1 aparece más a menudo en niños de 0-14 años que en adultos. La incidencia es usualmente más baja en adultos. En una revisión sistemática de la literatura, la incidencia se reportó más en hombres de 15 a 39 años de edad que en mujeres. En el grupo de edad de 70 a 79 años, la incidencia más baja se reportó en Navarra, España (0.8/100.000 personas/año) y la más alta en Kronoberg, Suecia (55/100.000 personas/año) (Diaz-Valencia 2015).</p> <p>La inhibición de los puntos de control del sistema inmune puede causar eventos autoinmunes en forma de endocrinopatías incluyendo diabetes tipo 1. La incidencia de endocrinopatías se reportó en <10% de pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en los ensayos clínicos (BMS 2013; MSD 2015; BMS 2015; Hodi 2010; Robert 2011; Robert 2014; Hamid 2013; Robert 2015; Weber 2015; Rizvi 2015).</p>
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con diabetes tipo 1 relacionada con el sistema inmune
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L-1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la autotolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de diabetes tipo 1 relacionada con el sistema inmune no se

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro sección 2.1.8.1.3.7 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud en el laboratorio.

Riesgo identificado importante	Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Trastornos hipofisarios
Frecuencia y severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 1 (0.1 %) (0; 0.34)</p> <p>Severidad % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0.0 %)</p>
Resultados	Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0.0 %) Resolución en 0/1 sujeto
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de los trastornos hipofisarios relacionados con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen.</p> <p>La inhibición de los puntos de control del sistema inmune puede causar eventos autoinmunes en forma de endocrinopatías. La incidencia de endocrinopatías se reportó en <10% de pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en los ensayos clínicos (BMS 2013; MSD 2015; Hodi 2010; Robert 2011; Robert 2014; Hamid 2013; Robert 2015; Weber 2015; Rizvi 2015).</p> <p>La hipofisitis parece ser un evento adverso endocrino relacionado con el sistema inmune frecuente en pacientes que reciben Ipilimumab. Estudios recientes sugieren que aproximadamente 10–15 % de los pacientes que reciben Ipilimumab pueden desarrollar hipofisitis (Albarell 2015; Faje 2014; Min 2015).</p>
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune, incluyendo trastornos hipofisarios.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de trastornos hipofisarios relacionados con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de disfunción hipofisaria.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, sección 2.1.8.1.3.8: SUR (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud en el laboratorio.

Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Miositis
Frecuencia y Severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 0 (0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 9 (0.5 %) (0.25; 1.03)</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<p>Severidad % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0 %) EMR100070-001 (N=1650): 4 (0.2%)</p>
Resultados	<p>Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0.0 %) Resolución en 6/9 sujetos</p>
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de miositis relacionada con el sistema inmune pacientes no expuestos con MCC no se conocen. Miositis es un término general para la inflamación de los músculos, la cual a menudo se relaciona con la enfermedad autoinmune subyacente, o, en algunos casos con infecciones. Por lo tanto, las tasas globales de incidencia y prevalencia de miositis en la población general no se describen. La miositis relacionada con el sistema inmune en pacientes con cáncer que reciben inhibidores de los puntos de control del sistema inmune ha sido relativamente rara (Kaehler 2016).</p>
Factores de riesgo / grupos de riesgo	<p>No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con miositis relacionada con el sistema inmune.</p>
Mecanismos potenciales	<p>Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L-1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.</p>
Prevención	<p>La aparición de miositis relacionada con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de miositis.</p>
Fuente de la evidencia	<p>Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio.</p>

Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune: miocarditis
Frecuencia y Severidad del riesgo	<p>Ningún sujeto en el Grupo de Seguridad Combinado experimentó algún evento reportado como miocarditis. Sin embargo, la miocarditis relacionada con el sistema inmune se clasificó como un riesgo identificado en base a 1 evento reportado como trastorno autoinmune en la cohorte tratada con 20 mg/kg de la fase de escalamiento de la dosis del Estudio EMR100070-001-1010026 y 1 evento reportado como miocarditis en el Estudio de Pfizer B9991002-1012105 (avelumab en combinación con axitinib para carcinoma de células renales). Un caso adicional de miocarditis potencial con resultado fatal se reportó en el estudio EMR10070-0004-353-0043; sin embargo, se reportaron muchos factores de confusión y no se realizó ni biopsia ni autopsia. Un sujeto en el Estudio EMR100070-001 experimentó un evento reportado como miopericarditis (Sujeto 100070-001-171-0009). El Investigador clasificó este evento como evento no relacionado a inmunidad y no relacionado con avelumab, pero atribuido a quilotórax subyacente, ya que la biopsia solo mostró inflamación crónica dispersa mínima. Este último caso no se consideró un caso de posible miocarditis relacionada con el sistema inmune. Además, la búsqueda en la literatura reveló casos de miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores de los puntos de control, incluyendo inhibidores de PD-(L)1 que sugieren un efecto de clasificación de miocarditis: - un caso de insuficiencia cardiaca aguda debido a la miocarditis autoinmune bajo pembrolizumab para el tratamiento de melanoma metastásico (Laeubli 2015)</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<ul style="list-style-type: none"> - un caso de miocarditis inducida por el fármaco después del tratamiento de nivolumab en un paciente con carcinoma de células escamosas con PDL-1 negativo de pulmón (Semper 2016) - un caso de miocarditis en un paciente con carcinoma de células de Merkel avanzado después de haber recibido una dosis de pembrolizumab (Nghiem 2016) - un caso de miocarditis linfocítica en una mujer con melanoma metastásico tratada primero con ipilimumab y después con nivolumab (Koelzer 2016) - un caso de miocarditis como un evento adverso relacionado con el sistema inmune con la terapia combinada de ipilimumab/nivolumab para melanoma metastásico (Mehta 2016) - La SmPC de nivolumab enlista la miocarditis con un evento raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)
<p>Resultados</p>	<p>EMR 100070-001-101-0026: Reporte de caso #7260076: Esta mujer de 46 años de edad con timoma recibió avelumab 20 mg/kg y experimentó aumento de creatinina fosfoquinasa (CPK) en sangre de Grado 3, 13 días después de la primera administración de avelumab. La paciente desarrolló un trastorno autoinmune de Grado 3 (miositis, miocarditis) 3 días después de detener prematuramente la segunda perfusión de avelumab. Seis días después del inicio del trastorno autoinmune, la paciente desarrolló aumento en la dificultad para respirar con esfuerzo leve o mínimo, los resultados de laboratorio revelaron aumento de CPK y troponina I y el ECG mostró elevación de ST. Avelumab fue discontinuado de manera permanente, se administraron corticosteroides y sus síntomas mejoraron. No se realizó una biopsia. En un lapso de 2 semanas, el nivel elevado de CPK volvió a lo normal. Veintitrés días después del inicio del trastorno autoinmune, el nivel aumentado de troponina I volvió a los valores normales y el evento se resolvió con secuelas de un bloqueo de rama derecha. El Investigador evaluó el evento como relacionado con avelumab, pero también citó la enfermedad subyacente como un factor causal del trastorno.</p> <p>Pfizer Sujeto B9991002-101-2105: Reporte de caso # E2B_80035746: Este hombre de 69 años de edad con carcinoma de células renales y antecedentes médicos de hipertensión fue tratado con avelumab combinado con axitinib. El paciente desarrolló miocarditis (Grado 5), cinco días después de la segunda perfusión de avelumab 10 mg/kg, 19 días después de la primera perfusión de avelumab y 26 días después de iniciar el axitinib 5 mg dos veces al día. Después de un día de tratamiento, el axitinib se redujo a 3 mg dos veces al día debido a la hipertensión. Síntomas no específicos como empeoramiento de la fatiga se presentaron tres días antes del inicio. El paciente colapsó y murió el mismo día a pesar de la reanimación cardiopulmonar, no se administraron corticosteroides para el evento. Se realizó una autopsia y el diagnóstico de miocarditis fue confirmado histológicamente. El Investigador evaluó el evento como relacionado con avelumab y axitinib.</p> <p>Sujeto 100070-004-353-0043: Se trató de un hombre de 55 años de edad con NSCLC tratado en el entorno de tratamiento de segunda línea. Los antecedentes médicos relevantes incluyeron cirugía de derivación coronaria arterial en 2007 y diabetes mellitus. El sujeto experimentó miocarditis autoinmune grave de Grado 5, insuficiencia cardiaca aguda de Grado 5 e insuficiencia respiratoria de Grado 5 con un resultado fatal. El inicio de los eventos ocurrió 14 días después de la primera y única perfusión de avelumab 10 mg/kg. Se administraron esteroides, pero los eventos no mejoraron. No se realizó ni biopsia ni autopsia. El Investigador evaluó el evento como relacionado con avelumab. Los factores de confusión incluyeron un antecedente médico de cirugía de derivación coronaria cardiaca 9 años atrás sin seguimiento cardiaco posterior ni evaluaciones del corazón, una infección en curso de Grado 3 antes de la perfusión de avelumab, terapia previa con gemcitabina, y evidencia de progresión de la enfermedad extensa al momento de iniciar el tratamiento del estudio con metástasis al cerebro, hígado y pulmón (lesión de la masa de 84 mm en el hemitórax derecho, consolidación</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	completa de los lóbulos inferiores y medios del pulmón derecho, y compresión de la arteria pulmonar.
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de la miocarditis relacionada con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. La literatura disponible en pacientes expuestos con mMCC es escasa. En un estudio de Fase II, Nghiem y sus colegas, reportaron miocarditis de Grado 4 en un paciente después de una dosis de pembrolizumab (Nghiem 2016). La epidemiología global de la miocarditis no está bien descrita. Una reciente revisión general de la literatura sobre miocarditis identificó brechas que no permitieron el análisis epidemiológico. Las causas específicas de miocarditis varían según la región del mundo y pueden requerir estrategias de selección y de diagnóstico específicas de la región. Internacionalmente, las pruebas de diagnóstico de la miocarditis no están ampliamente disponibles, lo que limita la capacidad para identificar la miocarditis en los estudios transversales (Cooper 2014).
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con miocarditis relacionada con el sistema inmune.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de miocarditis relacionada con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse.
Fuente de la evidencia	, sección 2.1.8.1.3.12 (corte de los datos 09 de junio de 2016)

Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Síndrome de Guillain-Barre
Frecuencia y Severidad del riesgo	<i>Frecuencia con CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 1 (0.1 %) (0.00; 0.34) Severidad % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) EMR100070-001 (N=1650): 1 (0.1 %)
Resultados	Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0.0 %)
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	Los antecedentes de incidencia/prevalencia del Síndrome de Guillain-Barre en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. En pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en los ensayos clínicos, se reportaron trastornos raros en ≤1% de pacientes, incluyendo el Síndrome de Guillain-Barre (BMS 2013; MSD 2015; BMS 2015).
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados el Síndrome de Guillain-Barre relacionado con el sistema inmune.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición del Síndrome de Guillain-Barre no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, sección 2.1.8.1.3.12 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio
Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Uveítis
Frecuencia y Severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> Uveítis EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11)] EMR100070-001 (N=1650): 1 (0.1 %) (0; 0.34)</p> <p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> Iritis EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0 %) (0; 0.22)</p> <p>Severidad de la uveítis % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0.0 %)</p>
Resultados	<i>Uveítis:</i> no resuelta <i>Iritis:</i> no aplica
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	Los antecedentes de la incidencia/prevalencia de la uveítis en pacientes con MCC que no han sido expuesto al tratamiento no se conocen. Los trastornos oftalmológicos tales como episcleritis, conjuntivitis y uveítis se presentaron en <1% de los pacientes tratados con ipilimumab (BMS 2013; Hodi 2010; Robert 2011).
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con uveítis relacionada con el sistema inmune.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de uveítis (incluyendo iritis) no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, sección 2.1.8.1.3.12 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio.

Riesgo identificado importante	Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune
Frecuencia y Severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> EMR100070-003 (N=88): 1 (1.1 %) (0.03; 6.17) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0 %) (0.00; 0.22)</p> <p>Severidad % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 1 (1.1 %) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0.0 %)</p>
Resultados	Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0.0 %) Resolución en 1/1 sujeto
Antecedentes de la incidencia /	Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de nefritis y

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

prevalencia en la población objetivo	<p>disfunción renal relacionados con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. El sistema inmune está implicado en muchos tipos de enfermedad renal, pero no hay una definición comúnmente aceptada del término enfermedad renal autoinmune. La causa más frecuente a nivel mundial de insuficiencia renal es la diabetes mellitus, y se considera que el origen de la diabetes tipo I es autoinmune (Segelmark 2010). La incidencia y prevalencia global de enfermedad renal autoinmune no está bien descrita.</p> <p>La nefritis lúpica (LN) es una de las complicaciones del lupus eritematoso sistémico más graves y será el principal predictor de un mal diagnóstico. La incidencia y prevalencia de LN varía dependiendo de la población estudiada. La incidencia acumulativa de LN es más alta en personas de ascendencia asiática (55%), africana (51%) e hispana (43%) en comparación con los Caucásicos (14%) (Ortega 2010).</p> <p>Los inhibidores de CTLA-4 y PD-1 se han asociado con la insuficiencia renal (BMS 2013; MSD 2015; BMS 2015; Hodi 2010; Robert 2011; Robert 2014; Hamid 2013; Robert 2015; Weber 2015; Rizvi 2015). La nefritis se ha reportado en <1% de los pacientes en una base de datos del ensayo clínico con pembrolizumab, con un caso de nefritis autoinmune de Grado 2, y dos casos de nefritis intersticial con insuficiencia renal confirmada mediante biopsia (uno de Grado 3 y uno de Grado 4) (Robert 2014; Hamid 2013). La incidencia de disfunción renal con nivolumab se reportó en <1%; el aumento de creatinina se ha reportado en hasta 22% de pacientes. La nefritis o disfunción renal relacionadas con el sistema inmune de Grado 2 o 3 aparecieron en 0.7% (2/268) de los pacientes tratados con nivolumab en un estudio de Fase III (Weber 2015).</p>
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con nefritis o disfunción renal relacionadas con el sistema inmune.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L-1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de nefritis o disfunción renal relacionada con el sistema inmune no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de nefritis y disfunción renal y tomar las medidas apropiadas que incluyen el tratamiento con corticosteroides que debe iniciarse para evitar más exacerbaciones.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, sección 2.1.8.1.3.10 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio.

Riesgo identificado importante	Reacciones severas relacionadas con la perfusión (Grado ≥ 3)
Frecuencia y Severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i> % de sujetos con IRRs (todos los grados) EMR 100070-003 (N=88): 19 (21.6 %) (13.53; 31.65) EMR 100070-001 (N=1650): 420 (25.5 %) (23.37; 27.63)</p> <p><i>Severidad</i> % de sujetos con IRRs serios EMR100070-003 (N=88): 1 (1.1 %) EMR100070-001 (N=1650): 19 (1.2 %)</p>
Resultados	Grupo de Seguridad Combinado (N=1738) Resultado fatal: 0 (0 %) Resolución en 436/439 sujetos
Antecedentes de la incidencia /	No se espera que aparezcan IRRs en una población no expuesta.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

prevalencia en la población objetivo	
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con las IRRs.
Mecanismos potenciales	En el ensayo de liberación de citoquinas optimizado (PBMCs estimuladas con PHA), se observaron aumentos leves y transitorios de IL6, MCP-1, TNF- α 48 horas después de la perfusión de avelumab, sin embargo, los resultados no fueron concluyentes del mecanismo subyacente de las IRRs observadas clínicamente.
Prevención	Los pacientes deben ser medicados previamente con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. El medicamento previo debe administrarse para las dosis posteriores de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/severidad de reacciones a la perfusión anterior. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, sofocos, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio.

Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis, síndrome miasténico, pancreatitis)
Frecuencia y Severidad del riesgo	<p><i>Frecuencia con CI del 95%:</i></p> <p>irAE Neurológico Frecuencia de Encefalitis EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0.0 %) (0; 0.22)</p> <p>Frecuencia de Síndrome Miasténico EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0.0 %) (0; 0.22)</p> <p>irAE Pancreático Frecuencia de irAE Pancreático EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0.0 %) (0; 0.22)</p> <p>irAE Neurológico Severidad del irAE Neurológico EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0.0 %) (0; 0.22)</p> <p>irAE Pancreático Severidad del irAE Pancreático EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 0 (0.0 %) (0; 0.22)</p>
Resultados	No aplica
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	Los antecedentes de la incidencia/prevalencia en los pacientes no expuestos con MCC de encefalitis, síndrome miasténico y pancreatitis no se conocen. En los pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en los ensayos clínicos, se reportaron trastornos raros en $\leq 1\%$ de pacientes que incluyen miastenia grave y síndrome de encefalopatía posterior reversible (BMS 2013; MSD 2015; BMS 2015).
Factores de riesgo / grupos de	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

riesgo	con reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L-1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de encefalitis, síndrome miasténico y pancreatitis no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, sección 2.1.8.1.3.12 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio.

Riesgo potencial importante	Reacciones cutáneas severas
Frecuencia y Severidad del riesgo	<i>Frecuencia con CI del 95%:</i> SOC de Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (TEAE, Grado >=3): EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) (0; 4.11) EMR100070-001 (N=1650): 12 (0.7 %) (0; 1.3) Severidad SOC de Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (TEAE, todos los grados): % de sujetos con eventos adversos serios EMR100070-003 (N=88): 0 (0.0 %) EMR100070-001 (N=1650): 4 (0.2 %)
Resultados	Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 4 (0.2%) Resultado fatal: 0 (0.0%)
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	Los antecedentes de la incidencia/prevalencia en pacientes no expuestos con MCC de reacciones cutáneas severas según lo definido anteriormente, no se conocen. Debido a su severidad, subgrupos relevantes de Reacciones Cutáneas Severas son el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la Necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Son reacciones adversas a los fármacos que se consideran raras y potencialmente mortales, lo cual se refleja en los estudios que reportan la incidencia de estas reacciones adversas en las poblaciones de pacientes. Su incidencia varía de 0.4 a 1.2 y de 1.2 a 6 por millón años-persona, respectivamente (Roujeau et al, 1995) En un estudio francés, la incidencia de SJS y TEN en pacientes hospitalizados fue de 0.07 por 1000 (datos recopilados durante 6 meses en un hospital de Francia) (Fiszenson-Albala F et al, 2003).
Factores de riesgo / grupos de riesgo	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con Reacciones Cutáneas Severas.
Mecanismos potenciales	Avelumab se une al ligando-1 de muerte programada y bloquea la interacción entre PD-L-1 y PD-1. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T, lo cual puede conducir a disminuciones de la auto-tolerancia y los efectos relacionados con el sistema inmune.
Prevención	La aparición de reacciones cutáneas severas no se puede prevenir por completo. Sin embargo, mediante el diagnóstico a tiempo y siguiendo los lineamientos del tratamiento recomendado, las complicaciones graves pueden prevenirse.
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro, Tablas 40 y 41 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio.

Riesgo potencial importante	Inmunogenicidad
Frecuencia y Severidad del riesgo	<i>Frecuencia con CI del 95%:</i>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	Inmunogenicidad: De 1,738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg en perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1,627 fueron evaluables para anticuerpos antifármacos emergentes del tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) tuvieron evaluación positiva, incluyendo 41 (2.5%) pacientes que tuvieron evaluación positiva para anticuerpos neutralizantes (nAb). Severidad: No aplica
Resultados	No aplica
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	No aplica
Factores de riesgo / grupos de riesgo	Ninguno identificado
Mecanismos potenciales	La administración de cualquier anticuerpo monoclonal tiene el potencial de formación de anticuerpos antifármacos.
Prevención	Actualmente no hay datos disponibles sobre las medidas potenciales para prevenir la formación de anticuerpos en pacientes tratados con avelumab.
Fuente de la evidencia	Documento 4.6 “Estudios de farmacología - adenda” adjunto al CD de sometimiento de registro (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio.

Riesgo potencial importante	Toxicidad embriofetal
Frecuencia y Severidad del riesgo	No hay casos de la exposición a avelumab durante el embarazo.
Resultados	La administración de avelumab durante el embarazo puede dar lugar a un aumento en las tasas de aborto o muerte fetal.
Antecedentes de la incidencia / prevalencia en la población objetivo	El MCC se ha reportado en mujeres embarazadas en los reportes de casos (Kukko 2008; Kuppusswami 1991; Chao 1990). Sin embargo, los antecedentes de la incidencia/prevalencia de las toxicidades embriofetales para las pacientes con mMCC embarazadas no se conocen.
Factores de riesgo / grupos de riesgo	Mujeres embarazadas.
Mecanismos potenciales	El bloqueo de la señalización de PD-L1 ha demostrado en modelos murinos de embarazo que interrumpe la tolerancia del feto y resulta en un aumento de pérdida fetal.
Prevención	Evitable con métodos de anticoncepción
Fuente de la evidencia	Documento 4.3 “Seguridad Clínica” adjunto al CD de sometimiento de registro; sección 5.6 (corte de los datos 09 de junio de 2016). También se encuentra disponible a solicitud del laboratorio.

1.2.4 Interacciones con otros medicamentos, alimentos y fitoterapéuticos

Avelumab es un anticuerpo monoclonal IgG y se espera que sea eliminado por la degradación proteolítica lisosomal intracelular en todo el cuerpo. Por lo tanto, no se espera que el avelumab se vea afectado por las enzimas del citocromo P450 (CYP), los moduladores de CYP o por los moduladores del transportador. Además, no se espera que el avelumab tenga un efecto directo en la DDI de otros fármacos de moléculas pequeñas.

Al igual que otros inhibidores checkpoint de su clase, el avelumab no se considera un modulador de citoquinas, lo cual fue confirmado por los datos de citoquinas recogidos en los estudios EMR100070-001 y EMR-1000700-001. Se midieron varias citoquinas circulantes principales durante seis semanas incluyendo IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, interferón gamma (IFN γ) y el factor de necrosis tumoral (TNF α) antes de iniciar la perfusión y aproximadamente 48 horas, 7 días y 14 días después de la

primera y la cuarta dosis. Sólo se observó un cambio transitorio y leve en las citoquinas (en MCP-1, TNF α , IL-2, IL-6, IFN γ e IL10). El IFN γ aumentó de manera transitoria a 2.7 \pm 1.9 pg/ml en las muestras de sujetos en la cohorte tratada con 10 mg/kg el Día 3. En general, las concentraciones fueron bajas y no excedieron los 6 pg/ml a lo largo del intervalo de dosificación. Aunque las concentraciones de IFN γ se han relacionado con cambios en los transportadores y las enzimas CYP in vitro, las concentraciones observadas de IFN γ en los Estudios EMR100070-001 y EMR100070-002 son aproximadamente 1000 veces menores que la concentración in vitro vinculada con el cambio en el transportador y en la expresión de la enzima CYP.

En general, es improbable que el avelumab tenga un efecto en las enzimas metabolizadoras del fármaco o en los transportadores en términos de inhibición o inducción.

Tabla 9 Interacciones con otros medicamentos, alimentos y productos fitoterapéuticos

Sustancia con la que existe interacción	Ninguna
Efecto de la interacción	No aplica
Fuente de la evidencia	No aplica
Posible mecanismo	No aplica
Riesgo potencial	No aplica
Discusión	No aplica

1.2.5 Epidemiología de la (s) indicación (es)

1.2.5.1 Para cada indicación de uso discutir la incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la población objetivo

Tabla 10 Epidemiología de la indicación

Indicación / población objetivo	<p>El carcinoma de células de Merkel (MCC) es una neoplasia maligna neuroendocrina, cutánea, rara, que muestra características clínicas agresivas y se asocia con un mal diagnóstico (Saini 2015; Chen 2015; Smith 2012; Toker 1972).</p> <p>Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes (70-80% estimado) presenta enfermedad ganglionar localizada negativa, seguida del diagnóstico de linfadenopatía regional positiva (24-33% estimado), y con menos frecuencia al momento del diagnóstico, enfermedad metastásica a distancia (6-9% estimado) (Harms 2016; Allen 2005; Pectasides 2006; Santamaria-Barria 2013; Stokes 2009; Andea 2008; Andea 2010; Fitzgerald 2015). Después del tratamiento inicial, la recurrencia es frecuente y se estima en hasta el 48% de los pacientes, en un tiempo medio de recurrencia de 9 meses (Allen 2005) y típicamente se observó dentro de los primeros 3 años después del diagnóstico (Allen 2005). La localización de la metástasis más común es a nivel linfático de drenaje, seguida de la piel distante, pulmón, sistema nervioso central (CNS), huesos e hígado (Allen 2005; Medina-Franco 2001; Voog 1999). De los pacientes con enfermedad metastásica, hasta el 12% tiene un sitio de la enfermedad primario desconocido.</p> <p>La metástasis distante (mMCC) aparece en aproximadamente el 21% de los pacientes después de la enfermedad ganglionar regional o local inicial al momento del diagnóstico, y un aumento en la ocurrencia asociada con un estadio más avanzado al momento del diagnóstico. La supervivencia promedio después de la presentación de la enfermedad metastásica distante es de aproximadamente 9 meses (Allen 2005).</p> <p>Las comparaciones de la estadificación entre los reportes es difícil debido al uso de múltiples métodos de estadificación inconsistentes antes de la introducción de un sistema de estadificación de consenso para MCC por la Comisión Conjunta Americana de Cáncer (AJCC) en 2010, el cual se ha adoptado a nivel mundial (Edge 2010). Un análisis reciente de los</p>
--	--

	<p>factores de pronóstico dio lugar a revisiones propuestas (8ª Edición) de la estadificación de la AJCC para MCC con el fin de mejorar la estadificación clínica y patológica consistente con los criterios de la AJCC para otros tumores y actualizar la estadificación de la enfermedad primaria desconocida dado el mejor resultado de supervivencia reportado en estos pacientes (Harms 2016) conforme a lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El Estadio I incluye pacientes con un tamaño de tumor primario ≤ 2 cm, sin metástasis de ganglios linfáticos regional o metástasis distante. • El Estadio II incluye aquellos con un tamaño de tumor primario de >2 cm a > 5 cm, que posteriormente se clasifican como IIA y IIB e incluye tumores donde el tumor primario invade la fascia, los músculos, el cartílago o el hueso; tanto IIA como IIB no tienen metástasis de ganglios linfáticos regional o metástasis distante. • El Estadio III incluye a aquellos con tumor primario de cualquier tamaño desde ningún tumor primario hasta tumor primario que invade la fascia, los músculos, el cartílago o el hueso, y además se detecta en los ganglios linfáticos regionales, o metástasis en tránsito (local). El Estadio III además se clasifica como A o B con base en la evaluación ganglionar, mientras que IIIA incluye enfermedad ganglionar oculta identificada por patología y enfermedad ganglionar clínicamente detectada con tumor primario desconocido, IIB combina la enfermedad ganglionar clínicamente detectada con tumor primario desconocido, o enfermedad en tránsito sin enfermedad ganglionar regional (N2) o metástasis en tránsito con enfermedad ganglionar regional (new N3). • El Estadio IV incluye cualquier metástasis distante independientemente del tumor primario o el estado de los ganglios; no hay más subgrupos en el Estadio IV. 		
<p>Incidencia y prevalencia de la población objetivo</p>	<p>En Europa, el MCC es un tumor de la piel raro que representa menos del 1% de todas las neoplasias malignas cutáneas (Orphanet, 2007). De acuerdo con Orphanet, el portal de referencia de la información sobre enfermedades raras y fármacos huérfanos en Europa, la prevalencia de carcinoma neuroendocrino cutáneo (sinónimo de carcinoma de células de Merkel) se puede estimar en 4.0 por 100 000 (Orphanet, 2016). Un estudio que reporta casos de tumores raros diagnosticados en 27 países europeos (RARECARE) estimó la incidencia de MCC entre 1995 y 2002 en 1.3 por 1 000 000 años-persona, con la incidencia más alta observada en pacientes de > 65 años de edad (van der Zwan 2013).</p> <p>En Alemania, la incidencia de MCC permaneció relativamente estable entre 1998 y 2010 (0.1 por 100 000 y 0.3 por 100 000 años-persona, respectivamente en mujeres; 0.2 por 100 000 y 0.4 por 100 000 años-persona, respectivamente en hombres) (Eisemann 2014). En Dinamarca, un estudio en 153 pacientes con MCC identificados en el Registro Danés del Cáncer mostró que las tasas de incidencia de MCC aumentaron 5.4 veces en el periodo de 1986 (0.05 casos por 100 000 años-persona) a 2003 (0.27 casos por 100 000 años-persona) (Lyhne 2011). En otro estudio en 185 pacientes daneses diagnosticados con MCC entre 1978 y 2006, la incidencia de MCC en Dinamarca entre 1995 y 2006 fue estable en 0.22 casos por 100 000 años-persona (Kaae 2010). En el Este de Francia, la tasa de incidencia estandarizada (SIR) de MCC que se estandarizó para la distribución por edades de la población estándar mundial, de 1980 a 2004 fue 0.13 por 100 000 años-persona (intervalo de confianza [CI] del 95%: 0.08, 0.18) (Riou-Gotta 2009). En Inglaterra, la tasa de incidencia estandarizada por edades de MCC aumentó de 0.1 por 100 000 años-persona en 1998 a 0.2 casos por 100 000 años-persona en 2008; esto sigue siendo una pequeña proporción de la tasa de incidencia para todos los cánceres de piel raros en Inglaterra en 2008 (0.9 por 100 000 años-persona) (Public Health England 2010). En Suecia, la incidencia de MCC aumentó tanto en los pacientes expuestos al sol como en los pacientes protegidos del sol entre 1990 y 2005, y se estimó en 0.42 por 100 000 años-persona en hombres y 0.33 por 100 000 años-persona en mujeres en ese periodo de tiempo (Hussain 2010). De manera similar, en los Países Bajos, la incidencia estandarizada por edades de MCC aumentó aproximadamente al doble de 1.7 por millón en 1993-1997 a 3.5 por millón en 2003-2007 (Reichgelt 2011). Por el contrario, en Finlandia, la tasa de incidencia de MCC permaneció estable desde 1989 (Kukko 2012). La Tabla 11 proporciona un resumen de la tasa de incidencia reportada de MCC en Europa y otros países seleccionados.</p> <p>Tabla 11 Tasa de incidencia de MCC en Europa y otros países seleccionados</p> <table border="1" data-bbox="422 1859 1401 1946"> <thead> <tr> <th data-bbox="422 1859 715 1946">País/región</th> <th data-bbox="715 1859 1401 1946">Tasa estimada de incidencia estandarizada por edades por 100 000 personas/año (referencia)</th> </tr> </thead> </table>	País/región	Tasa estimada de incidencia estandarizada por edades por 100 000 personas/año (referencia)
País/región	Tasa estimada de incidencia estandarizada por edades por 100 000 personas/año (referencia)		

	Europa	0.13 (1995 a 2002) (van der Zwan 2013)
	Dinamarca	0.22 (1995 a 2006) (Kaae 2010)
	Este de Francia	0.13 (1980 a 2004) (Riou-Gotta 2009)
	Inglaterra	0.2 (1998 a 2008) (Public Health England 2010)
	Finlandia	0.19 (hombres) y 0.2 (mujeres) (1989 a 2008) (Kukko 2012)
	Alemania	0.2-0.4 (hombres) y 0.1-0.3 (mujeres) (1998 a 2010) (Eisemann 2014)
	Suecia	0.42 (hombres) y 0.33 (mujeres) (1990 a 2005) (Hussain 2010)
	Países Bajos	0.35 (2003 a 2007) (Reichgelt 2011)
	Estados Unidos	0.79 (2011) (Fitzgerald 2015)
	Australia	1.6 (1993 a 2010) (Youlden 2014)
	Nueva Zelanda	0.88 (2002 a 2011) (Robertson 2015)
	<p><i>Las tasas de incidencia estimadas en varias publicaciones se reportaron como tasa estandarizada por edades de acuerdo con las poblaciones estándar específicas del país o región con diferencias en la distribución por edad correspondiente. Por lo tanto, se debe tener cautela al hacer las comparaciones directas entre los países. En general, la estandarización para una población de edad más avanzada conduce a menores tasas de incidencia estandarizada por edades.</i></p> <p>En Estados Unidos (EE.UU.), con base en los datos del registro de tumores SEER, la incidencia de MCC en EE.UU. aumentó significativamente de 0.22 por 100,000 en 1986 a 0.79 por 100,000 en 2011 (Fitzgerald 2015).</p> <p>La tasa de incidencia de MCC en Australia es aproximadamente dos veces más alta en comparación con Nueva Zelanda y a pesar de la estandarización por edades para las diferentes poblaciones estándar, hay una tendencia hacia tasas de incidencia más altas en comparación con las estimadas en la Unión Europea (EU) y EE.UU. (Youlden 2014) que reportó una incidencia de MCC de 1.6 por 100,000 en Queensland entre 1993 y 2010 con una tasa de incidencia más alta en hombres que en mujeres (2.5 por 100,000 vs. 0.9 por 100,000). En un estudio de 215 casos de MCC reportados en Australia Occidental entre 1993 y 2007, las tasas de incidencia estandarizadas por edades fueron más altas en hombres que en mujeres (1.0 por 100,000 vs. 0.63 por 100,000) (Girschik 2011). De manera similar, en Nueva Zelanda (Robertson 2015), se reportó una tasa de incidencia estandarizada por edades de 0.88 por 100,000 entre 2002 y 2011, con una tasa de incidencia estandarizada por edades más alta en hombres que en mujeres (1.05 vs. 0.74 por 100,000) (Robertson 2015).</p>	
Mortalidad de la población objetivo	<p>El MCC es un cáncer de piel neuroendocrino agresivo con una alta mortalidad asociada con la enfermedad (Lemos 2010).</p> <p>Como en el caso de todos los cánceres, el estadio del MCC es un buen predictor de la supervivencia (Andea 2008; Stetsenko 2013; Lemos 2010; Santamaria-Barria 2013). En un estudio de 156 pacientes con MCC, los pacientes con enfermedad en estadio III y estadio IV tenían más probabilidades de morir de MCC en comparación con los pacientes con tumores en estadio I (OR 2.68, CI del 95%: 1.12-6.41 y OR 33.66, CI del 95%: 10.35-109.43) (Andea 2008). En un estudio en EE.UU. de 128 pacientes con MCC, el estadio de la enfermedad avanzada se asoció con un aumento en el riesgo de mortalidad específica por MCC (estadio III vs. estadio I: Razón de Riesgo [HR] 4.92, CI del 95%: 2.0-12.0 y estadio IV vs. estadio I: HR 13.7, CI del 95% 4.3-44.0) (Stetsenko 2013). En un estudio que evaluó los registros de MCC en una sola institución de EE.UU. entre 1980 y 2010, en 161 pacientes con MCC, el 9% de los pacientes presentó enfermedad metastásica, y la tasa de supervivencia específica de MCC de 5 años en este grupo de pacientes fue 0% (Santamaria-Barria 2013). En otro estudio en EE.UU., con base en los datos de NCDB entre 1986 y 2004, en 5823 pacientes con MCC, la supervivencia relativa de 5 años (según la 7ª Edición de la estadificación de la AJCC) fue más baja en pacientes con MCC en estadio IIIB y estadio IV (26% y 18%, respectivamente), en comparación con MCC en estadio I (60%-79%) y estadio II (47%-58%) (Ver Tabla 12) (Lemos 2010). Un reporte reciente en enfermedad metastásica distante basado en 784 pacientes, informó una tasa de supervivencia de 5 años de 13.5% (CI del 95%: 11.0, 16.3) (Harms 2016).</p>	

Tabla 12 Supervivencia relativa de los pacientes con MCC por estadio al momento de la presentación (N=2856) con base en la 7ª Edición de la Estadificación de la AJCC

Estadio	Supervivencia relativa de 5 años, %
IA	79
IB	60
IIA	58
IIB	49
IIC	47
IIIA	42
IIIB	26
IV	18

Fuente: (Lemos 2010)

Entre los 1034 pacientes con primer MCC primario reportado por el SEER en EE.UU. entre 1973 y 1999, la tasa de supervivencia observada de 5 años fue del 45%. Cuando se estratificó por estadios, la tasa de supervivencia relativa de 5 años fue 75% para MCC localizado (estadio I-II), 59% para MCC regional (estadio III), y 25% para MCC distante (estadio IV) (Agelli 2003). De manera similar, los datos del registro de tumores SEER en pacientes de EE.UU. con MCC de 1986 a 2011 mostraron que la supervivencia disminuyó a medida que el estadio de la enfermedad progresaba; la tasa de supervivencia específica de la enfermedad en 5 años fue del 78% para la enfermedad en estadio I-II, 54% en estadio III, y 30% en estadio IV (Fitzgerald 2015). En un estudio que evaluó la mortalidad relacionada con MCC en 185 pacientes diagnosticados con MCC en Dinamarca entre 1978 y 2006, en el primer año después del diagnóstico de MCC, el 22% de los pacientes con enfermedad localizada murió en comparación con el 54% de los pacientes con enfermedad no localizada; 5 años después del diagnóstico, los porcentajes de pacientes que morían aumentó a 55% y 84%, respectivamente (Kaae 2010).

Se ha demostrado que el sexo masculino y la edad avanzada han influido en el pronóstico de pacientes con MCC (Chen 2015; Smith 2012). Los análisis multivariados entre 4815 pacientes con MCC registrados en la NCDB de 1998 a 2011 mostraron que la edad de al menos 75 años fue asociada independientemente con la disminución de la supervivencia global (OS) (HR 2.83, 95% CI 1.82-4.41) (Chen 2015). Un estudio de 2104 pacientes con MCC de cabeza y cuello demostró que el sexo masculino fue un factor de pronóstico independiente de la disminución de la supervivencia específica de la enfermedad (Smith 2012).

Los posibles factores de pronóstico de MCC incluyen infiltración del linfocito CD8+, deficiencia de vitamina D e inmunosupresión (Paulson 2014; Samimi 2014; Asgari 2014; Paulson 2013). En un estudio de 137 pacientes con MCC que fueron diagnosticados en EE.UU. entre 1995 y 2009, el aumento de infiltración intratumoral de linfocitos CD8+ se asoció significativamente con la mejoría de la supervivencia específica de MCC en un análisis de regresión de riesgo competitivo multivariado (HR 0.5, CI del 95%: 0.3-0.9) (Paulson 2014). La deficiencia de vitamina D también se ha asociado con el mal diagnóstico de MCC. En una cohorte de 89 pacientes con MCC en Francia, la deficiencia de vitamina D fue correlacionada con un tamaño de tumor más grande al momento del diagnóstico y con la recurrencia de metástasis (HR 2.89, 95% CI 1.03, 8.13) (Samimi 2014). En un estudio retrospectivo de 218 pacientes con MCC en EE.UU. identificados entre 1995 y 2009, la inmunosupresión se asoció con una mortalidad específica de MCC más alta (HR 4.9, CI del 95%: 1.7-14.4) (Asgari 2014). De manera similar, un estudio de 471 pacientes con MCC en EE.UU. demostró que los pacientes con inmunosupresión con MCC tienen una supervivencia específica de MCC significativamente peor en comparación con los pacientes que no tienen inmunosupresión. La inmunosupresión en este estudio se determinó como un predictor independiente significativo de la peor supervivencia específica de MCC (HR 3.8, CI del 95%: 2.2-6.4) (Paulson 2013).

Recientemente se ha reconocido el estado primario desconocido como una característica de pronóstico de la supervivencia y la estadificación de MCC actualmente está siendo sometida a revisión por el NCCN de tal manera que el Estadio IIIA incluirá el IIIB anterior con el estado del tumor "primario desconocido" (Harms 2016). El beneficio de supervivencia puede asociarse con la mejora de la vigilancia inmunológica temprana (Harms 2016).

<p>Perfil demográfico de la población objetivo</p>	<p>MCC es una enfermedad principalmente de las personas de edad avanzada con una edad promedio al momento del diagnóstico de 76 a 78 años (Kaae 2010; Kukko 2012; Lemos 2010; Reichgelt 2011). Por lo general, el MCC afecta a los hombres más a menudo que a las mujeres (Andea 2008; Allen 2005; Agelli 2003). En EE.UU., entre 1986 y 2001, la incidencia específica por edad más alta fue en las personas de edad avanzada (4.28 por 100,000 en el grupo de >85 años de edad) (Hodgson 2005). De manera similar, entre los 1034 pacientes con MCC en EE.UU. entre 1973 y 1999, la incidencia de MCC primario aumentó gradualmente con el aumento de la edad, de 50 a 65 años de edad y luego progresivamente de los 65 años de edad en adelante (Agelli 2003). En este estudio, los hombres tuvieron una tasa de incidencia más alta en comparación con las mujeres en todos los grupos étnicos estudiados (0.34 por 100,000 vs. 0.17 por 100,000) (Agelli 2003). En un estudio de 3870 casos de MCC identificados en la base de datos SEER entre 1973 y 2006, el 4% tenía 49 años o menos, el 24.4% tenía de 50 a 69 años de edad, mientras que la mayoría de los pacientes tenía 70 años de edad o más (71.6%) (Albores-Saavedra 2010). Además, en este estudio, la tasa de incidencia de MCC fue más alta en hombres en comparación con las mujeres (0.41 por 100,000 vs. 0.18 por 100,000, respectivamente) (Albores-Saavedra 2010). Resultados similares en la mayoría de pacientes de 75 años o más (58.4%), se reportaron de un análisis de 10 020 casos de MCC de 1986 a 2004 en la Base de Datos Nacional del Cáncer de EE.UU. (NCDB) (Lemos 2010).</p> <p>Como se reportó en la literatura, el MCC es extremadamente raro en niños (Albores-Saavedra 2010; Lemos 2010; van der Zwan 2013; Kaae 2010; Kukko 2012) y solo se ha descrito en muy pocos reportes de casos (Schmid 1992; Kacker 1992; Koksai 2009; Gherardi 1990; Marzban 2011; Dunker 1988).</p> <p>El MCC afecta predominantemente a la población de raza blanca de acuerdo con la evidencia disponible. Albores-Saavedra y sus colegas encontraron que el 95% de los casos (N= 3870) diagnosticados durante el intervalo de 1973 a 2006 surge en la población de raza blanca (Albores-Saavedra et al 2010) y de manera similar, Lemos y sus colegas reportaron 90.8% de MCC en la población de raza blanca (Lemos 2010).</p>
---	---

1.2.5.2 Comorbilidades en la población objetivo para cada riesgo

Tabla 12 Comorbilidades en las poblaciones objetivo

<p>Indicación / población objetivo</p>	<p>Aunque las comorbilidades en pacientes con MCC o mMCC no se conocen bien debido a la rareza de la enfermedad y la escasez de literatura, se sabe que el MCC es una enfermedad de personas de edad avanzada, donde se puede esperar una mayor frecuencia de comorbilidades (Desch 2013).</p> <p>Una comorbilidad importante encontrada en pacientes con MCC es la infección por VIH, ya que el ciclo del MCC en pacientes con VIH/SIDA puede ser agresivo y asociado con una supervivencia precaria. La prevalencia de VIH en pacientes con MCC en general no está bien descrita, sin embargo, varios estudios epidemiológicos extensos en pacientes con VIH/SIDA han identificado un aumento en el riesgo de MCC en estos pacientes (Lanoy 2009; Engels 2002).</p> <p>La inmunosupresión global debida a, por ejemplo, edad avanzada, infección por VIH o trasplante de órganos es recurrente en pacientes con MCC. Heath y sus colegas identificaron 195 pacientes con MCC de tres centros médicos de EE.UU., y en estos pacientes se observó una inmunosupresión profunda en 7.8%; el VIH estaba presente en 3 pacientes, CLL en 8 pacientes y trasplante de órganos sólidos en 4 pacientes (Heath 2009). En los pacientes con trasplante, observaron una enfermedad más avanzada al momento de la presentación en el grupo con inmunosupresión; 10 de los 15 (67%) pacientes con inmunosupresión presentaron enfermedad metastásica ya sea ganglionar o distante en comparación con 42% en el grupo inmunocompetente. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Heath 2009). En una población con MCC se podría esperar también encontrar enfermedad autoinmune (Hemminki 2012; Cirillo 2012; Lanoy 2010a; Sahi 2010).</p> <p>Los pacientes diagnosticados con MCC por lo general también están en riesgo de desarrollar un segundo cáncer (Bzhalava 2011; Tadmor 2012; Saxena 2014). Con base en los datos de los registros nacionales de cáncer en Dinamarca, Noruega y Suecia, hubo un aumento significativo de las tasas de incidencia</p>
---	--

	<p>estandarizada de cáncer de piel no melanoma (SIR 6.63 [CI del 95%: 4.55, 9.67]), melanoma de piel (SIR 3.58 [CI del 95%: 1.49, 8.60]) y cáncer laríngeo (SIR 9.51 [CI del 95%: 2.38, 38.04]) en pacientes con MCC; estos cánceres se presentaron por lo menos un año después del diagnóstico de MCC (Bzhalava 2011). De manera similar, un metaanálisis de cinco estudios de cohortes basadas en la población publicado entre 1999 y 2014 mostró un aumento global del riesgo de segundas neoplasias malignas debidas al MCC (SIR 1.52 [CI del 95%: 1.10, 2.11]), y en particular, un aumento significativo del riesgo de melanoma maligno (SIR 3.09 [CI del 95%: 2.02, 4.73]) en comparación con todas las neoplasias malignas frecuentes entre los estudios (Saxena 2014). Además, se han reportado neoplasias malignas hematológicas en pacientes con MCC, siendo los tipos más frecuentes CLL/linfoma linfocítico pequeño (SLL), y linfoma no-Hodgkin (Tadmor 2012).</p> <p>La presencia o ausencia de infección por MCPyV en pacientes con MCC puede ser predictiva de los resultados clínicos (Shantha 2015). Un estudio en 282 pacientes con MCC encontró que el 81% de los pacientes fueron positivos para MCPyV y el 19% fueron negativos para MCPyV. Los pacientes con tumores MCPyV negativos tenían una PFS significativamente disminuida y una supervivencia específica de la enfermedad más pobre en comparación con los pacientes que tenían tumores MCPyV positivos (Shantha 2015). Un estudio de 143 pacientes con MCC diagnosticado entre 1998 y 2014 en Francia encontró que los títulos basales bajos (<10 000) de anticuerpos séricos contra la principal cápside proteica de MCPyV (VP1) fueron asociados de manera significativa e independiente con el aumento del riesgo de recurrencia (HR 2.71, CI del 95%: 1.13-6.53) y de muerte (HR 3.74, CI del 95%: 1.53-9.18) en comparación con los títulos altos de VP1 a la basal (>10 000) (Samimi 2016). En el mismo estudio, los anticuerpos contra las oncoproteínas de MCPyV (antígenos T) fueron detectados con más frecuencia en pacientes con recurrencia o progresión en 12 meses y 24 meses después del diagnóstico en comparación con los pacientes en remisión (Samimi 2016).</p>
--	--

1.2.5.3 Para cada riesgo identificado o potencial (p.ej., insuficiencia hepática) presentar la epidemiología de la enfermedad en la población objetivo cuando no está expuesta al fármaco

Tabla 14 Incidencia, prevalencia y mortalidad de los riesgos identificados y potenciales

Riesgo identificado importante	Neumonitis relacionada con el sistema inmune
<p>Incidencia y prevalencia de la enfermedad</p>	<p>Los antecedentes específicos de la incidencia y prevalencia de neumonitis en pacientes no expuestos con MCC no se conocen debido a la rareza de la enfermedad y la escasez de literatura. A continuación se describe la incidencia y prevalencia de la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) en la población general. La neumonitis es una inflamación no infecciosa de los pulmones y un efecto secundario frecuente del tratamiento del cáncer, incluyendo radiación y quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapias, por lo tanto, no está bien descrita en la población general. La presentación clínica de la neumonitis relacionada con el sistema inmune incluye tos persistente, disnea, taquipnea y posiblemente hipoxia (Nishino 2015). Además, el riesgo de neumonitis en pacientes con cáncer que reciben inmunoterapias específicamente se describe a continuación.</p> <p>La incidencia de ILD se ha estimado en 30 por 100 000 por año en EE.UU. en un registro especializado de ILD de EE.UU. La incidencia estimada fue ligeramente más alta en hombres que en mujeres con 20.2 por 100 000 en hombres y 13.2 por 100 000 en mujeres. La prevalencia estimada de ILD fue casi tres veces tan alta como la incidencia, lo cual sugiere una supervivencia promedio de aproximadamente 3 años. (Coultas 1994). Pocos datos de registros basados en la población de otros países están disponibles. Hay algunos reportes publicados que sugieren diferencias internacionales en la</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<p>prevalencia de fibrosis pulmonar idiopática. En Japón, la prevalencia de ILD se estimó en 4.1 por 100 000 en el registro Hokkaido de Japón (Munakata 1994), 7–12 por 100 000 en la República Checa (Kolek 1994) y 16–18 por 100 000 en un registro de Finlandia (Hodgson 2002). No está claro si las variaciones reflejan la prevalencia de la enfermedad, las diferencias en la metodología del registro o la falta de datos.</p> <p>Un metaanálisis reciente analizó el riesgo de neumonitis en pacientes con cáncer tratados con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune. De los 11 ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, y un total de 6671 pacientes con cáncer, la neumonía de todos los grados se reportó en todos los estudios y varió de 1.3% a 11%. También se reportó neumonitis de alto grado (grados 3–4) en todos los estudios y varió de 0.3% a 2%. Los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune fueron asociados con un mayor riesgo de neumonitis de todos los grados en comparación con los regímenes de control. El índice de probabilidad fue 3.96 [CI del 95%: 2.02–7.79; p <0.0001] para la neumonitis de todos los grados y 2.87 (CI del 95%: 0.90–9.20; p=0.08) para la neumonitis de alto grado. En un análisis del subgrupo de acuerdo al tipo de cáncer tratado (NSCLC versus otros cánceres) no se detectó una diferencia significativa entre los subgrupos (Abdel Rahman 2016).</p>
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con neumonitis relacionada con el sistema inmune

Riesgo identificado importante	Hepatitis relacionada con el sistema inmune
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Los antecedentes de la incidencia/prevalencia de la hepatitis relacionada con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. Los antecedentes de la incidencia y prevalencia de la enfermedad hepática autoinmune en la población general se proporcionan más adelante, y el riesgo de hepatitis relacionada con el sistema inmune por los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune también se discuten brevemente.</p> <p>La incidencia a nivel mundial de la enfermedad hepática autoinmune se ha estimado en 1-2 por 100,000 de población por año (Jepsen 2015). La incidencia de hepatitis autoinmune tipo 1 entre las poblaciones Caucásicas de Europa y Norteamérica se reportó en los estudios epidemiológicos en un rango de 0.1 a 1.9/100,000/año (Boberg 2002).</p> <p>Los inhibidores tanto de CTLA-4 como de PD-1 pueden causar hepatotoxicidad autoinmune que se manifiesta como aumento de transaminasas y bilirrubina total, con un inicio promedio de aproximadamente 8-12 semanas después del inicio del tratamiento. La hepatitis relacionada con el sistema inmune pertenece a un grupo de eventos adversos que tienen etiología autoinmune (Villadolid 2015), y frecuentemente se ha reportado para los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune en los ensayos de ipilimumab (Hodi 2010; Robert 2014) pemprolizumab (Robert 2014; Garon 2015) y nivolumab (Robert 2015; Weber 2015; Rizi 2015).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La incidencia de la hepatotoxicidad de grado 2 fue 2.5% y la de los eventos de grado 3-5 fue 2% en el ensayo clínico de Fase III de ipilimumab (Hodi 2010). • La incidencia total de la hepatitis relacionada con el sistema inmune, definida como un requisito para el tratamiento con corticosteroides y sin etiología clara alternativa, se reportó en <5% en los ensayos clínicos del inhibidor de PD-1 (Robert 2014; Hamid 2013; Robert 2015; Weber 2015; Rizi 2015). • En un ensayo de Fase III con 268 pacientes con melanoma avanzado tratados con nivolumab, la hepatitis de grado 2 a 3 se presentó en tres (1.1%) pacientes (Weber 2015). • Del total de 411 pacientes tratados con pembrolizumab en una base de datos de un ensayo clínico, la hepatitis se observó en 0.5% de pacientes (Robert 2014; Hamid 2013).
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con hepatitis relacionada con el sistema inmune.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Riesgo identificado importante	Colitis relacionada con el sistema inmune
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Los antecedentes de la incidencia/prevalencia de la colitis relacionada con el sistema inmune en pacientes con MCC no se conocen. La incidencia y prevalencia de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se describe a continuación para la población general. Además, se describe el riesgo de complicaciones gastrointestinales (GI) relacionadas con el sistema inmune específicamente en pacientes con cáncer que reciben inmunoterapias.</p> <p>La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD), que comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, es una enfermedad crónica mediada inmunológicamente (Anathakrishnan 2015). La incidencia anual de colitis ulcerosa varía de 0 a 19.2 por 100,000 en Norteamérica y de 0.6 a 24.3 por 100,000 en Europa. La prevalencia se ha estimado en 37.5–248.6 por 100,000 en Norteamérica y 4.9–505 por 100,000 en Europa, respectivamente. La incidencia de la enfermedad de Crohn es similar (0–20.2 por 100,000 en Norteamérica; 0.3–12.7 por 100,000 en Europa) (Molodecky 2012). La incidencia de estas dos enfermedades ha aumentado en la última década. Dentro de un área geográfica definida, las tasas de incidencia y los patrones de cambio son heterogéneos, la incidencia generalmente es más alta en la población urbana que en la rural y más frecuente en las latitudes del Norte que en las del Sur (Anathakrishnan 2015).</p> <p>Los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes de todos los efectos secundarios físicos crónicos del tratamiento contra el cáncer, incluyendo estreñimiento, diarrea, flatulencias, inflamación y dolor. Los fármacos específicos, su dosis acumulativa, el grado de inmunosupresión durante el tratamiento junto con el grado de daño a la mucosa, submucosa y células madre GI también pueden desempeñar una función en el desarrollo de problemas crónicos (Muls 2014). Se ha reportado que la presencia clínica de eventos adversos GI relacionados con el sistema inmune en pacientes con cáncer que han recibido inmunoterapia varía de heces muyfrecuentes o muy blandas o ambas, dolor abdominal, con o sin fiebre (Cheng 2015). Un metaanálisis del riesgo de complicaciones GI en pacientes con cáncer tratados con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune identificó diez ensayos clínicos. Los estudios elegibles incluyeron los ensayos aleatorizados de pacientes con tumores sólidos tratados con ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tremelimumab, pidilizumab andatezolizumab, que describieron eventos de diarrea, vómito o colitis. Seis estudios evaluaron el ipilimumab, tres estudios evaluaron el nivolumab y un estudio evaluó en Tremelimumab. Seis estudios evaluaron el melanoma maligno, un estudio evaluó en cáncer de próstata resistente a castración, un estudio evaluó el cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) y dos estudios evaluaron el NSCLC. La diarrea se reportó en los diez estudios en los brazos tratados con el inhibidor de los puntos de control del sistema inmune, y varió de 11 a 51%; el vómito se reportó en siete de los diez estudios y varió de 3 a 32%; la colitis se reportó en seis de los diez estudios y varió de 1 a 16%. El riesgo relativo de diarrea, vómito y colitis de todos los grados fue 1.64 (CI del 95%: 1.19–2.26; p = 0.002), 0.72 (CI del 95%: 0.49–1.07; p = 0.1) y 10.35 (CI del 95%: 5.78–18.53; p < 0.00001) respectivamente para los pacientes que reciben inhibidores de los puntos de control del sistema inmune, en comparación con los controles (Abdel-Rahman 2015).</p>
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con colitis relacionada con el sistema inmune.
Riesgo identificado importante	Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Trastornos tiroideos
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de los trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. Las tasas de incidencia y prevalencia de los trastornos tiroideos en la población general se describen brevemente a continuación.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<p>En las áreas repletas de yodo, la mayoría de las personas con trastornos tiroideos padecen enfermedades autoinmunes. La prevalencia de hipotiroidismo espontáneo en dichas áreas varía entre 1% y 2% y es más frecuente en mujeres mayores y diez veces más frecuente en mujeres que en hombres. En Europa Septentrional, Japón y EE.UU., la prevalencia varió entre 0.6 y 12 por 1000 mujeres y entre 1.3 y 4.0 por 1000 hombres en los estudios (Vanderpump 2004). En una revisión sistemática de la literatura, la incidencia reportada de hipotiroidismo autoinmune varió entre 2.2 / 100 000/año (hombres) y 498.4/100 000/año (mujeres) y la incidencia del hipertiroidismo autoinmune varió de 0.70/100 000/año (hombres de raza negra) a 99/100 000/año (mujeres caucásicas). Las tasas de incidencia más altas se encontraron en mujeres en comparación con los hombres para todos los tipos de enfermedad tiroidea autoinmune. La mayoría de los estudios incluidos en la revisión fue en poblaciones Caucásicas de Escandinavia, España, Reino Unido y EE.UU. (McGrogan 2008). La incidencia promedio anual de hipotiroidismo espontáneo durante un periodo de seguimiento de 20 años fue 3.5 por 1000 y 0.6 por 1000 en mujeres y hombres que sobrevivieron en la cohorte de Whickham, una muestra aleatoria de 2779 adultos en la Gran Bretaña (Vanderpump 1995).</p> <p>Además, los irAEs que afectan los sistemas endocrinos, tales como la tiroiditis, se han reportado en pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune (Hodi 2010; Garon 2015; Robert 2015; Weber 2015; Rizvi 2015).</p>
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune, incluyendo trastornos tiroideos.

Riesgo identificado importante	Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Insuficiencia Suprarrenal
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de la insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. Las tasas de incidencia y prevalencia de insuficiencia suprarrenal en la población general se describen brevemente a continuación.</p> <p>La insuficiencia suprarrenal puede presentarse como resultado de una gran variedad de enfermedades. Las causas frecuentes de insuficiencia suprarrenal primaria incluyen enfermedad autoinmune, infección, tumor, hemorragia y trastornos genéticos. La insuficiencia suprarrenal secundaria a menudo puede estar relacionada con lesiones en la hipófisis y la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, causada por enfermedades críticas o el uso a largo plazo de esteroides. La prevalencia reportada de insuficiencia suprarrenal primaria crónica varía entre 93 y 140 por millón y la incidencia reportada entre 4.7 y 6.2 por millón en Caucásicos. La insuficiencia suprarrenal secundaria tiene una prevalencia estimada de 150–280 por millón (Arlt 2003). La epidemiología de la insuficiencia suprarrenal se investigó en un estudio nacional de hospitalizaciones en Taiwán de 1996 a 2008. La prevalencia anual de la insuficiencia suprarrenal tratada aumentó gradualmente de 6.4/100 000 en 1996 a 20.0/100 000 en 2008. La incidencia anual de la insuficiencia suprarrenal aumentó con el tiempo de 6.4/100 000 en 1996 a 15.2/100 000 en 2008. Estos aumentos podrían estar vinculados con mejores métodos de diagnóstico y con el envejecimiento de la población (Chen 2013).</p> <p>Además, los irAEs que afectan los sistemas endocrinos, tales como la insuficiencia suprarrenal primaria se han reportado en pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune (Hodi 2010; Garon 2015; Robert 2015; Weber 2015; Rizvi 2015).</p>
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune, incluyendo insuficiencia suprarrenal.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Riesgo identificado importante	Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Diabetes mellitus tipo I
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de la diabetes tipo 1 en los pacientes no expuestos con MCC no se conocen. La epidemiología de la diabetes tipo 1 se discute brevemente a continuación.</p> <p>En la población general, la diabetes tipo 1 aparece más a menudo en niños de 0-14 años que en adultos. La incidencia es usualmente más baja en adultos. En una revisión sistemática de la literatura, la incidencia se reportó más en hombres de 15 a 39 años de edad que en mujeres. En el grupo de edad de 70 a 79 años, la incidencia más baja se reportó en Navarra, España (0.8/100.000 personas/año) y la más alta en Kronoberg, Suecia (55/100.000 personas/año) (Diaz-Valencia 2015).</p> <p>La inhibición de los puntos de control del sistema inmune puede causar eventos autoinmunes en forma de endocrinopatías incluyendo diabetes tipo 1. La incidencia de endocrinopatías se reportó en <10% de pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en los ensayos clínicos (BMS 2013; MSD 2015; BMS 2015; Hodi 2010; Robert 2011; Robert 2014; Hamid 2013; Robert 2015; Weber 2015; Rizi 2015).</p>
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con diabetes tipo 1 relacionada con el sistema inmune.

Riesgo identificado importante	Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Trastornos hipofisarios
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de los trastornos hipofisarios relacionados con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen.</p> <p>La inhibición de los puntos de control del sistema inmune puede causar eventos autoinmunes en forma de endocrinopatías. La incidencia de endocrinopatías se reportó en <10% de pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en los ensayos clínicos (BMS 2013; MSD 2015; Hodi 2010; Robert 2011; Robert 2014; Hamid 2013; Robert 2015; Weber 2015; Rizi 2015).</p> <p>La hipofisitis parece ser un evento adverso endocrino relacionado con el sistema inmune frecuente en pacientes que reciben Ipilimumab. Estudios recientes sugieren que aproximadamente 10–15 % de los pacientes que reciben Ipilimumab pueden desarrollar hipofisitis (Albarel 2015; Faje 2014; Min 2015).</p>
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune, incluyendo trastornos hipofisarios.

Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Miositis
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de miositis relacionada con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. Miositis es un término general para la inflamación de los músculos, la cual a menudo se relaciona con la enfermedad autoinmune subyacente, o, en algunos casos con infecciones. Por lo tanto, las tasas globales de incidencia y prevalencia de miositis en la población general no se describen.</p> <p>La miositis relacionada con el sistema inmune en pacientes con cáncer que reciben inhibidores de los puntos de control del sistema inmune ha sido relativamente rara (Kaehler 2016).</p>
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con miositis relacionada con el sistema inmune.

Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune: miocarditis
---------------------------------------	--

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de miocarditis relacionada con el sistema inmune pacientes no expuestos con MCC no se conocen. La literatura disponible en pacientes con mMCC tratados es escasa. En un estudio de Fase II, Nghiem y sus colegas, reportaron miocarditis de Grado 4 en un paciente después de una dosis de pembrolizumab (Nghiem 2016).</p> <p>La epidemiología global de la miocarditis no está bien descrita. Una reciente revisión general de la literatura sobre miocarditis identificó brechas que no permitieron el análisis epidemiológico. Las causas específicas de miocarditis varían según la región del mundo y pueden requerir estrategias de selección y de diagnóstico específicas de la región. Internacionalmente, las pruebas de diagnóstico de la miocarditis no están ampliamente disponibles, lo que limita la capacidad para identificar la miocarditis en los estudios transversales (Cooper 2014).</p>
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con miocarditis relacionada con el sistema inmune.

Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Síndrome de Guillain-Barre
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	Los antecedentes de incidencia/prevalencia del Síndrome de Guillain-Barre en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. En pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en los ensayos clínicos, se reportaron trastornos raros en ≤1% de pacientes, incluyendo el Síndrome de Guillain-Barre (BMS 2013; MSD 2015; BMS 2015).
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con el Síndrome de Guillain-Barre relacionado con el sistema inmune.

Riesgo identificado importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Uveítis
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	Los antecedentes de la incidencia/prevalencia de la uveítis en pacientes con MCC que no han sido expuestos al tratamiento no se conocen. Los trastornos oftalmológicos tales como episcleritis, conjuntivitis y uveítis se presentaron en <1% de los pacientes tratados con ipilimumab (BMS 2013; Hodi 2010; Robert 2011).
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con uveítis relacionada con el sistema inmune.

Riesgo identificado importante	Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	<p>Los antecedentes de las tasas de incidencia y prevalencia de nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune en pacientes no expuestos con MCC no se conocen. El sistema inmune está implicado en muchos tipos de enfermedad renal, pero no hay una definición comúnmente aceptada del término enfermedad renal autoinmune. La causa más frecuente a nivel mundial de insuficiencia renal es la diabetes mellitus, y se considera que el origen de la diabetes tipo I es autoinmune (Segelmark 2010). La incidencia y prevalencia global de enfermedad renal autoinmune no está bien descrita.</p> <p>La nefritis lúpica (LN) es una de las complicaciones del lupus eritematoso sistémico más graves y será el principal predictor de un mal diagnóstico. La incidencia y prevalencia de LN varía dependiendo de la población estudiada. La incidencia acumulativa de LN es más alta en personas de ascendencia asiática (55%), africana (51%) e hispana (43%) en comparación con los Caucásicos (14%) (Ortega 2010).</p> <p>Los inhibidores de CTLA-4 y PD-1 se han asociado con la insuficiencia renal (BMS 2013; MSD 2015; BMS 2015; Hodi 2010; Robert 2011; Robert 2014; Hamid 2013; Robert 2015; Weber 2015; Rizvi 2015). La nefritis se ha reportado en <1% de los pacientes en una base de datos del ensayo clínico con pembrolizumab, con un caso de nefritis autoinmune de Grado 2, y dos casos de nefritis intersticial con insuficiencia renal confirmada mediante biopsia (uno de</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	Grado 3 y uno de Grado 4) (Robert 2014; Hamid 2013).
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con nefritis o disfunción renal relacionadas con el sistema inmune.

Riesgo identificado importante	Reacciones severas relacionadas con la perfusión (Grado ≥ 3)
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	No se espera que aparezcan IRRs en una población no expuesta.
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con las IRRs.

Riesgo potencial importante	Otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis, síndrome miasténico, pancreatitis)
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	Los antecedentes de la incidencia/prevalencia en los pacientes no expuestos con MCC de encefalitis, síndrome miasténico y pancreatitis no se conocen. En los pacientes tratados con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en los ensayos clínicos, se reportaron trastornos raros en ≤1% de pacientes que incluyen miastenia grave y síndrome de encefalopatía posterior reversible (BMS 2013; MSD 2015; BMS 2015).
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune.

Riesgo potencial importante	Reacciones Cutáneas Severas
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	Los antecedentes de la incidencia/prevalencia en pacientes no expuestos con MCC de reacciones cutáneas severas según lo definido anteriormente, no se conocen. Debido a su severidad en un subgrupo de relevante, las Reacciones Cutáneas Severas son el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la Necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Son reacciones adversas a los fármacos que se consideran raras y potencialmente mortales, lo cual se refleja en los estudios que reportan la incidencia de estas reacciones adversas en las poblaciones de pacientes. Su incidencia varía de 0.4 a 1.2 y de 1.2 a 6 por millón años-persona, respectivamente (Roujeau et al, 1995) En un estudio francés, la incidencia de SJS y TEN en pacientes hospitalizados fue de 0.07 por 1000 (datos recopilados durante 6 meses en un hospital de Francia) (Fizzenon-Albala F et al, 2003).
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con Reacciones Cutáneas Severas.

Riesgo potencial importante	Inmunogenicidad
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	No aplica
Mortalidad de la enfermedad	Ninguna identificada

Riesgo potencial importante	Toxicidad embriofetal
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	El MCC se ha reportado en mujeres embarazadas en los reportes de casos (Kukko 2008; Kuppuswami 1991; Chao 1990). Sin embargo, los antecedentes de la incidencia/prevalencia de las toxicidades embriofetales para las pacientes con mMCC embarazadas no se conocen.
Mortalidad de la enfermedad	No se han realizado análisis de los factores de riesgo específicos asociados con toxicidad embriofetal.

1.2.6 Efectos adversos de clase farmacológica

Los anticuerpos monoclonales de checkpoint del sistema inmune anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab están aprobados en varias indicaciones de cáncer, y el anticuerpo monoclonal anti-PDL-1 atezolizumab (sólo en EE.UU.) está aprobado para el tratamiento de carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico.

Tabla 15 Efectos de la clasificación farmacológica

Riesgos	Frecuencia en los ensayos clínicos del medicamento (avelumab)	Frecuencia observada con otros productos en la misma clasificación farmacológica (referencia bibliográfica)	Comentarios
Riesgos asociados con otros inhibidores de PD-1/PD-L1			
Neumonitis relacionada con el sistema inmune	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: 1.3% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 1.2%	Atezolizumab: 2.6% Nivolumab: 3.1% Pembrolizumab: 3.4%	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.
Hepatitis relacionada con el sistema inmune	EMR100070-003: 2.3% EMR100070-001: 0.8% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0.9%	Atezolizumab: 1.6% Nivolumab: 1.8 % Pembrolizumab: 0.7%	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.
Colitis relacionada con el sistema inmune	EMR100070-003: 2.3% EMR100070-001: 1.5% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 1.5%	Atezolizumab: 1.2-1.9 % Nivolumab: 2.9 % Pembrolizumab: 1.7%	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune: • Trastornos tiroideos	EMR100070-003: 5.7% EMR100070-001: 5.6% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 5.6%	Atezolizumab: Hipotiroidismo: 3.9 % Hipertiroidismo: 1.0% Nivolumab: Hipotiroidismo: 9.0% Hipertiroidismo: 2.7% Pembrolizumab: Hipotiroidismo: 8.5% Hipertiroidismo: 3.4%	Definida como uso requerido de corticosteroides o terapia de reemplazo hormonal y sin etiología alternativa clara.
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune: • Insuficiencia suprarrenal	EMR100070-003: 0.0% EMR100070-001: 0.5% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0.5%	Atezolizumab: 0.4% Nivolumab: 1.0% Pembrolizumab: no reportada	Definida como uso requerido de corticosteroides o terapia de reemplazo hormonal y sin etiología alternativa clara.
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune: • Diabetes mellitus tipo 1	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: <0.1% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): <0.1%	Atezolizumab: 0.2 – 0.3% Nivolumab: 0.9% Pembrolizumab: 0.2%	Definida como uso requerido de corticosteroides o terapia antidiabética y sin etiología alternativa clara.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Riesgos	Frecuencia en los ensayos clínicos del medicamento (avelumab)	Frecuencia observada con otros productos en la misma clasificación farmacológica (referencia bibliográfica)	Comentarios
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune: • Trastornos hipofisarios	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: 0.1% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): <0.1%	Atezolizumab: 0.2% Nivolumab: 0.6% Pembrolizumab: 0.6%	Definida como uso requerido de corticosteroides o terapia de reemplazo hormonal y sin etiología alternativa clara.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune: • Miositis	EMR100070-003: 0.0% EMR100070-001: 0.5% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0.5%	Atezolizumab: no reportada Nivolumab: <1.0% Pembrolizumab: <1.0%	Definida como uso requerido de corticosteroides u otra terapia inmunosupresora y sin etiología alternativa clara.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune: • Miocarditis	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: 0% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0% Se describieron tres casos de miocarditis fuera del Grupo de Seguridad Combinado.	Atezolizumab: no reportada Nivolumab: <1.0% Pembrolizumab: no reportada La búsqueda en la literatura reveló casos de miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores de los puntos de control, incluyendo inhibidores de PD-(L)1 que sugieren un efecto de clasificación de miocarditis: • Un caso de insuficiencia cardiaca aguda debido a la miocarditis autoinmune bajo pembrolizumab para el tratamiento de melanoma metastásico (Laeubli 2015) • Un caso de miocarditis inducida por el fármaco después del tratamiento de nivolumab en un paciente con carcinoma de células escamosas con PDL-1 negativo de pulmón (Semper 2016) • Un caso de miocarditis en un paciente con carcinoma de células de Merkel avanzado después de haber recibido una dosis de pembrolizumab (Nghiem 2016) • Un caso de miocarditis linfocítica en una mujer con melanoma metastásico tratada primero con ipilimumab y después con nivolumab (Koelzer 2016) • Un caso de miocarditis como un evento adverso	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Riesgos	Frecuencia en los ensayos clínicos del medicamento (avelumab)	Frecuencia observada con otros productos en la misma clasificación farmacológica (referencia bibliográfica)	Comentarios
		relacionado con el sistema inmune con la terapia combinada de ipilimumab/nivolumab para melanoma metastásico (Mehta 2016)	
Otros eventos relacionados con el sistema inmune: • Síndrome de Guillain-Barre	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: <0.1% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): < 0.1%)	Atezolizumab: ≤ 1.0% Nivolumab: < 1.0% Pembrolizumab: < 1.0%	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune: • Uveítis	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: <0.1% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): < 0.1%	Atezolizumab: No reportada Nivolumab: < 1.0% Pembrolizumab: < 1.0%	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.
Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune	EMR100070-003: 1.1% EMR100070-001: 0% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0.1%	Atezolizumab: No reportada Nivolumab: 1.2% Pembrolizumab: 0.3 %	Definida como uso requerido de corticosteroides o inmunosupresores y sin etiología alternativa clara.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune: • Encefalitis	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: 0% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0.0%	Atezolizumab: < 0.1% Nivolumab: 0.2% Pembrolizumab: no reportada	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune: • Síndrome miasténico	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: 0% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0%	Atezolizumab: 0.1% Nivolumab: < 0.1% Pembrolizumab: no reportada	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune: • Pancreatitis	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: 0% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0%	Atezolizumab: 0.1% Nivolumab: <1.0% Pembrolizumab: <1.0%	Definida como uso requerido de corticosteroides y sin etiología alternativa clara.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Riesgos	Frecuencia en los ensayos clínicos del medicamento (avelumab)	Frecuencia observada con otros productos en la misma clasificación farmacológica (referencia bibliográfica)	Comentarios
Toxicidad embriofetal	Sin experiencia clínica	Sin experiencia clínica	En modelos murinos de embarazo, el bloqueo de la señalización de PD L1 ha demostrado que interrumpe la tolerancia del feto y resulta en un aumento de pérdida fetal. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, de que la administración de avelumab durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo mayores tasas de aborto o
Riesgos asociados con la clasificación del fármaco de anticuerpos monoclonales			
Reacciones severas relacionadas con la perfusión (Grado \geq 3)	EMR100070-003: 0% EMR100070-001: 0.7% Grupo de Seguridad Combinado (N=1738): 0.6%	Reacciones severas relacionadas con la perfusión Atezolizumab: 1.3% Nivolumab: <1% Pembrolizumab: 0.2 %	Las reacciones relacionadas con la perfusión se observan frecuentemente con la clasificación del fármaco de anticuerpos monoclonales.
Inmunogenicidad (Porcentaje de sujetos con al menos un resultado positivo de anticuerpos antifármaco válido posterior a la basal y sin anticuerpos anti-fármaco positivos a la basal)	EMR100070-003: 3.7% EMR100070-001: 4.1% Grupo de Seguridad Combinado (N=1558): 4.1%	Atezolizumab: 41.5 –54.1% Nivolumab: 11.4% Pembrolizumab: 2.0%	La inmunogenicidad a los anticuerpos monoclonales se observa frecuentemente con la clasificación del fármaco de anticuerpos monoclonales.
Fuente: Información para Prescribir de EE.UU. de Atezolizumab (Oct 2016), Nivolumab (Feb 2017), Pembrolizumab (Oct 2016). Para avelumab, véase la sección VII.3 de este reporte.			

1.2.7 Otros requerimientos

Posibles daños por sobredosis

Según los protocolos del estudio clínico, una sobredosis debía ser reportada como un AE. En el Grupo de Seguridad Combinado, se han recuperado 3 reportes de sobredosis. En los 3 sujetos, la dosis de avelumab aplicada fue entre 5% y 10% por arriba de la dosis correcta. Ninguno de los sujetos experimentó un evento relacionado con la sobredosis. En las fases de escalamiento de la dosis de los estudios EMR100070-001 y EMR100070-002, avelumab se administró en dosis de hasta 20 mg/kg cada dos semanas. Aunque el número de sujetos es limitado (N=27), no se observó aumento de toxicidad en la dosis de 20 mg/kg versus la dosis de 10 mg/dosis. En particular, las incidencias de eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAE) y de reacciones relacionadas con la perfusión fueron similares con las dosis de 10 y 20 mg/kg.

En caso de sobredosis, el tratamiento debe dirigirse al tratamiento de los síntomas.

Potencial transmisión de agentes infecciosos

Las materias primas utilizadas para la fabricación de avelumab no se consideran un riesgo significativo de introducción de contaminantes virales o de transmisión de otros agentes infecciosos, ya que no se utilizan componentes derivados humanos o animales en el proceso de la sustancia activa o en la formulación del producto terminado.

Los bancos de células han sido ampliamente analizados para comprobar la ausencia de agentes adventicios (bacterias, hongos, micoplasma o virus) y se demostró que estaban libres de agentes adventicios.

En el proceso de producción se incluyen etapas de purificación robustas diseñadas para inactivar y eliminar la posible contaminación viral.

Además, se han implementado mediciones para controlar agentes adventicios virales potenciales durante la fabricación de avelumab.

Con base en la evaluación de riesgos de virus realizada, se puede concluir que el riesgo de contaminación potencial con agentes adventicios a lo largo del proceso de fabricación de avelumab se considera bajo.

Potencial uso ilegal

Con base en el modo de acción, el potencial de avelumab de uso indebido para propósitos ilegales se considera bajo.

Potencial uso fuera de prospecto

El uso fuera de indicación es posible con cualquiera de los productos comercializados incluidos los productos de uso oncológico, que se utilizan en tipos histológicos de cáncer distintos a los de la indicación aprobada. Actualmente, el avelumab se está investigando en una variedad de indicaciones oncológicas diferentes que incluyen carcinoma adrenocortical, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata resistente a castración, cáncer gástrico y gastroesofágico, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, mesotelioma, NSCLC, cáncer de ovario, carcinoma de células renales y

carcinoma urotelial. En los ensayos clínicos no se han planteado problemas de seguridad específicos con respecto al uso fuera de indicación. Es posible que si más datos sobre los estudios iniciados por TARC en otras indicaciones estuvieran públicamente disponibles, los médicos podrían utilizar avelumab en pacientes con otros tipos histológicos de cáncer.

El Prospecto y la Información para el Paciente de avelumab describen claramente la indicación para la que el producto está registrado.

Potencial uso fuera de prospecto en poblaciones pediátricas

Es posible que los proveedores de atención médica intentarán utilizar avelumab en pacientes más jóvenes que los incluidos en los ensayos clínicos que apoyan la indicación propuesta (≥ 18 años de edad). En EE.UU. el avelumab está indicado en niños mayores de ≥ 12 años de edad y en adultos. Sin embargo, la indicación actual de carcinoma de células de Merkel metastásico es extremadamente rara en niños, lo que disminuye la probabilidad del uso pediátrico.

1.3 Resumen de problemas de seguridad

Tabla 13 Resumen de problemas de seguridad

Riesgos identificados importantes	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis relacionada con el sistema inmune • Hepatitis relacionada con el sistema inmune • Colitis relacionada con el sistema inmune • Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, trastornos hipofisarios) • Otros eventos relacionados con el sistema inmune (miositis, miocarditis, Síndrome de Guillain-Barre, uveítis) • Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune • Reacciones severas relacionadas con la perfusión (Grado \geq 3)
Riesgos potenciales importantes	<ul style="list-style-type: none"> • Otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis, síndrome miasténico, pancreatitis) • Reacciones cutáneas severas • Inmunogenicidad • Toxicidad embriofetal
Información faltante importante	<p>Seguridad en pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con enfermedad autoinmune • Con VIH, infecciones por Hepatitis B o C • Con trasplantes de órganos • Durante la lactancia • Seguridad a largo plazo • Seguridad y eficacia en pacientes inmunocomprometidos

2 Plan de farmacovigilancia

2.1 Actividades de farmacovigilancia de rutina

Las actividades de farmacovigilancia rutinaria, tales como: vigilancia rutinaria post comercialización, presentación de IPAS y revisión de bibliografía científica nacional e internacional son manejados por el Centro de Servicio de Farmacovigilancia de América Latina de Merck, que es responsable por la recolección, procesamiento y seguimiento de dicha información. Toda la información recibida por Centro de Servicio de Farmacovigilancia de América Latina de Merck es enviada al Departamento Global de Seguridad de Pacientes (GPS) de Merck KGaA, Alemania, para su ingreso en la base de datos de seguridad global.

A nivel global, los resultados de la base de datos de seguridad son revisadas en forma constante para monitorear en forma continua el perfil de seguridad de los productos, lo que incluye detectar señales de seguridad, y las nuevas preocupaciones de seguridad se activan en forma correspondiente para mitigar los riesgos asociados. El análisis adicional de los datos y los resultados de la gestión constante de señales son informados en los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad

- Resumen de problemas de seguridad y de las acciones de farmacovigilancia (rutina y adicionales)

Tabla 13 Resumen de las actividades de farmacovigilancia en Argentina ^(a)

Problema de seguridad	Acciones de Farmacovigilancia
Riesgos identificados importantes:	
Neumonitis relacionada con el sistema inmune	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> • La neumonitis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Hepatitis relacionada con el sistema inmune	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> • La hepatitis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Colitis relacionada con el sistema inmune	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> • La colitis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos)	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos) serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal)	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal) serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Endocrinopatías	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

relacionadas con el sistema inmune (diabetes mellitus tipo 1)	<ul style="list-style-type: none"> Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (diabetes mellitus tipo 1) serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos hipofisarios)	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos hipofisarios) serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (miositis)	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> La miositis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (miocarditis)	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> La miocarditis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (Síndrome de Guillain-Barre)	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (Síndrome de Guillain-Barre) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (uveítis)	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (uveítis) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> La nefritis y la disfunción renal relacionadas con el sistema inmune serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Reacciones severas relacionadas con la perfusión \geq Grado 3	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Las reacciones severas relacionadas con la perfusión serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Riesgos potenciales importantes:	
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis)	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico)	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis)	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Reacciones severas cutáneas	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Las reacciones cutáneas severas serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Inmunogenicidad	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> La inmunogenicidad será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización y nueva información sobre anticuerpos antifármacos (ADA) que resulte del programa de ensayos clínicos mundiales de avelumab en curso. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.
Toxicidad embriofetal	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> Los resultados de embarazo, si se presenta, serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Se proporcionarán actualizaciones en reportes de seguridad agregados.
Información faltante:	
Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en pacientes con enfermedad autoinmune.
Seguridad en pacientes con VIH, Hepatitis B o C	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en pacientes con VIH, Hepatitis B o C.
Seguridad en pacientes con trasplantes de órganos	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en pacientes con trasplantes de órganos.
Uso durante la lactancia	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en mujeres en periodo de lactancia y en sus bebés lactantes.
Seguridad a largo plazo	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs posteriores al uso a largo plazo y de AEs con un periodo de latencia prolongado.
Seguridad y eficacia en pacientes inmunocomprometidos	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> <ul style="list-style-type: none"> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en pacientes que están inmunocomprometidos.

(a) Se realizarán actividades de farmacovigilancia adicionales, establecidas en cumplimiento con la Disposición N° 4622/2012, y que se describen en el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad de Bavencio® en Argentina. El mismo se encuentra como Anexo 3 del presente documento. Los aspectos claves descriptos en el plan incluyen:

- La prescripción de Bavencio será bajo receta archivada y previa firma de la Hoja de Información para el Paciente y el Consentimiento Informado. El consentimiento informado será una actividad adicional para proporcionar al paciente la información sobre la terapia, alineada con lo descripto en la información para el paciente.
- Registro de Pacientes tratados con el medicamento, incluyendo Identificación del Paciente, Médico Tratante y Matrícula, Fecha de Firma del Consentimiento, Fecha de Inicio de la Terapia.
- Monitoreo de la seguridad, para lo cual se le entregará al médico tratante un formulario de comunicación de eventos adversos.
- El monitoreo de pacientes mediante contactos periódicos con el médico tratante quien brindará información sobre el avance de la eficacia y la seguridad, de acuerdo con las normativas vigentes de protección de datos confidenciales. Toda la información colectada durante esta actividad, relacionada a eventos adversos, será manejada en cumplimiento con normas de seguridad vigentes.

Los resultados de seguimientos de los pacientes (Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad) serán presentados junto con la renovación del Certificado de Producto.

2.2 Descripción del plan de farmacovigilancia para los problemas de seguridad

Tabla 14 Plan de Farmacovigilancia en Argentina ^(b)

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Neumonitis relacionada con el sistema inmune
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Actividades de Farmacovigilancia de Rutina:</u> <u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de la neumonitis relacionada con el sistema inmune después de la autorización en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de la neumonitis relacionada con el sistema inmune en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre la neumonitis relacionada con el sistema inmune, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Hepatitis relacionada con el sistema inmune
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de la hepatitis relacionada con el sistema inmune después de la autorización en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de la hepatitis relacionada con el sistema inmune en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre la hepatitis relacionada con el sistema inmune, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Colitis relacionada
------------------------------	--

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	con el sistema inmune
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de la colitis relacionada con el sistema inmune después de la autorización en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de la colitis relacionada con el sistema inmune en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre la colitis relacionada con el sistema inmune, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Trastornos tiroideos
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos) después de la autorización en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos) en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – trastornos tiroideos, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Insuficiencia suprarrenal
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal) después de la autorización en el entorno posterior a la comercialización.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal) en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – insuficiencia suprarrenal, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Diabetes mellitus tipo I
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (diabetes mellitus tipo 1) que representan un riesgo potencial en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (diabetes mellitus tipo 1) que representan un riesgo potencial en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – diabetes mellitus tipo 1, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – Trastornos hipofisarios
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a la autorización de las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos hipofisarios) en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	Monitoreo y caracterización de las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos hipofisarios) que representan un riesgo identificado en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune – trastornos hipofisarios, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune – miositis
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de la miositis relacionada con el sistema inmune en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de la miositis relacionada con el sistema inmune en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre otros eventos relacionados con el sistema inmune – miositis, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune – miocarditis
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de la miocarditis relacionada con el sistema inmune en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de la miocarditis relacionada con el sistema inmune en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre otros eventos relacionados con el sistema inmune – miocarditis, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Síndrome de Guillain-Barre
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a la autorización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (Síndrome de Guillain-Barre) en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (Síndrome de Guillain-Barre) que representan un riesgo identificado en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con el Síndrome de Guillain-Barre, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Uveítis
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a la autorización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (uveítis) en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (uveítis) que representan un riesgo identificado en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre otros eventos relacionados con el sistema inmune - uveítis, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a las autorizaciones de nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de la nefritis y la disfunción renal relacionadas con el sistema inmune que representan un riesgo identificado en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre la nefritis y la disfunción renal relacionadas con el sistema inmune, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Reacciones severas relacionadas con la perfusión ≥ Grado 3
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de las reacciones severas relacionadas con la perfusión después de la autorización en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de las reacciones severas relacionadas con la perfusión en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre las reacciones severas relacionadas con la perfusión, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada PBRER

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Otros eventos
------------------------------	--

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	relacionados con el sistema inmune (encefalitis)
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a la autorización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis) que representan un riesgo potencial en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis) que representan un riesgo potencial en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis), se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico)
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a la autorización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico) que representan un riesgo potencial en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico) que representan un riesgo potencial en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico), se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis)
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a la autorización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis) que

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	representan un riesgo potencial en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis) que representan un riesgo potencial en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis), se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Reacciones cutáneas severas
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a la autorización de las reacciones cutáneas severas que representan un riesgo potencial en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de las reacciones cutáneas severas que representan un riesgo potencial en pacientes expuestos a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre las reacciones cutáneas severas, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Inmunogenicidad
Objetivo de la o las acciones propuestas	Obtener información adicional respecto a riesgos potenciales de inmunogenicidad.
Justificación de la o las actividades propuestas	La inmunogenicidad se controlará a través de la vigilancia de rutina posterior a la comercialización y nueva información sobre anticuerpos antidrogas (ADA) que resulte del programa de ensayos clínicos mundiales de avelumab en curso.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre las reacciones cutáneas severas, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Toxicidad embriofetal
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Obtener información más específica que permita una evaluación a fondo de los reportes posteriores a la autorización de la toxicidad embriofetal potencial mediante reportes espontáneos de embarazo y resultados del embarazo en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Monitoreo y caracterización de los resultados del embarazo, si se presenta, en pacientes expuestas a avelumab en la fase posterior a la autorización.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva sobre la toxicidad embriofetal, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Evaluación adicional de perfil de seguridad de avelumab reportado en pacientes con enfermedad autoinmune expuestos a avelumab mediante reportes espontáneos en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	Recopilación adicional de datos relacionados con el uso de avelumab en pacientes con enfermedad autoinmune.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con la seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad en pacientes con VIH, Hepatitis B o C
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Evaluación adicional de perfil de seguridad de avelumab reportado en pacientes con VIH, Hepatitis B o C expuestos a avelumab mediante reportes espontáneos en el entorno posterior a la comercialización.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Justificación de la o las actividades propuestas	Recopilación adicional de datos relacionados con el uso de avelumab en pacientes con VIH, Hepatitis B o C.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con la seguridad en pacientes con VIH, Hepatitis B o C, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad en pacientes con trasplantes de órganos
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Evaluación adicional de perfil de seguridad de avelumab reportado en pacientes con trasplantes de órganos expuestos a avelumab mediante reportes espontáneos en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	Recopilación adicional de datos relacionados con el uso de avelumab en pacientes con trasplantes de órganos.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con la seguridad en pacientes con trasplantes de órganos, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Información faltante – Uso durante la lactancia
Objetivo de la o las acciones propuestas	<u>Después de la autorización:</u> Evaluación adicional de perfil de seguridad de avelumab reportado en mujeres en periodo de lactancia expuestas a avelumab y sus bebés lactantes mediante reportes espontáneos en el entorno posterior a la comercialización.
Justificación de la o las actividades propuestas	Recopilación adicional de datos relacionados con el uso de avelumab en mujeres en periodo de lactancia.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con la seguridad en pacientes durante la lactancia, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad a largo plazo
Objetivo de la o las acciones propuestas	Obtener datos de seguridad a largo plazo más robustos de los sujetos expuestos a avelumab por más de 12 meses.
Justificación de la o las actividades propuestas	Recopilación adicional de datos de seguridad a largo plazo para capturar y evaluar los eventos adversos subsiguientes al uso a largo plazo y los AEs con un periodo de latencia prolongado después del tratamiento con avelumab.
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con la seguridad en pacientes durante la seguridad a largo plazo, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad y eficacia en pacientes inmunocomprometidos
Objetivo de la o las acciones propuestas	Obtener más datos de eficacia y seguridad de los sujetos inmunocomprometidos expuestos a avelumab.
Justificación de la o las actividades propuestas	Recopilación adicional de datos relacionados con la eficacia y la seguridad de avelumab en pacientes inmunocomprometidos
Descripción de las nuevas medidas que se pueden adaptar con base en los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión de iniciar tal acción	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Si hay algún cambio en la severidad, frecuencia, gravedad o cualquier información nueva relacionada con la seguridad en pacientes durante la seguridad a largo plazo, se aplicarán las siguientes medidas (pero no se limita a): <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión en los reportes agregados • Cambios en la información del prescriptor y/o paciente • Inclusión de los nuevos problemas de seguridad en las actualizaciones del PGR
Métodos y periodos de tiempo para la evaluación y reporte a las Autoridades Regulatorias	Con cada IPAS y el reporte del estudio clínico

^(b) Se realizarán actividades de farmacovigilancia adicionales, establecidas en cumplimiento con la Disposición N° 4622/2012, y que se describen en el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad de Bavencio® en Argentina. El mismo se encuentra como Anexo 3 del presente documento. Los aspectos claves descriptos en el plan incluyen:

- La prescripción de Bavencio será bajo receta archivada y previa firma de la Hoja de Información para el Paciente y el Consentimiento Informado. El consentimiento informado será una actividad adicional para proporcionar al paciente la información sobre la terapia alineada con lo descripto en la información para el paciente.
- Registro de Pacientes tratados con el medicamento, incluyendo Identificación del Paciente, Médico Tratante y Matrícula, Fecha de Firma del Consentimiento, Fecha de Inicio de la Terapia.
- Monitoreo de la seguridad, para lo cual se le entregará al médico tratante un formulario de comunicación de eventos adversos.
- El monitoreo de pacientes mediante contactos periódicos con el médico tratante quien brindará información sobre el avance de la eficacia y la seguridad, de acuerdo con las normativas vigentes de protección de datos confidenciales. Toda la información colectada durante esta actividad, relacionada a eventos adversos, será manejada en cumplimiento con la normativa de seguridad vigente.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Los resultados de seguimientos de los pacientes (Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad) serán presentados junto con la renovación del Certificado de Producto.

3 Evaluación de la necesidad de acciones de minimización de riesgos

3.1 Para cada problema de seguridad referido en el 1.3, presentar un resumen de las medidas de minimización de riesgos planeadas

Tabla 19 Resumen de medidas de minimización de riesgos

Problema de seguridad	¿Las medidas de minimización de riesgos de rutina son suficientes?		Justificación
Riesgos identificados importantes			
Neumonitis relacionada con el sistema inmune	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Hepatitis relacionada con el sistema inmune	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Colitis relacionada con el sistema inmune	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos)	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal)	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (diabetes mellitus tipo 1)	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos hipofisarios)	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Otros eventos relacionados con el sistema inmune – miositis	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Otros eventos relacionados con el sistema inmune – miocarditis	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Síndrome de Guillain-Barre	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (uveítis)	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Reacciones severas relacionadas con la perfusión	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Riesgos potenciales importantes			
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis)	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico)	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis)	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Reacciones cutáneas severas	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Inmunogenicidad	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Toxicidad embriofetal	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Información faltante importante			
Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Seguridad en pacientes con VIH, Hepatitis B o C	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Seguridad en pacientes con trasplantes de órganos	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Uso durante la lactancia	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica

Seguridad a largo plazo	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica
Seguridad y eficacia en pacientes inmunocomprometidos	Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No aplica

3.2 Errores de medicación potenciales

El producto es un medicamento destinado a usarse bajo supervisión de profesionales médicos expertos en el tratamiento de enfermedades oncológicas, lo cual disminuye el riesgo de errores de medicación con respecto a la posología y la vía de administración. Hasta el corte de los datos de este PGR, no se han reportado errores de medicación de los ensayos clínicos de avelumab.

La Información para el Prescriptor proporcionará instrucciones claras para la dosificación y administración de Bavencio® por el medico tratante.

Sin embargo, con el objetivo de asegurar el correcto uso del producto y de acuerdo a lo requerido por la Disposición N°4622/2012, se incluirá al final del proyecto de prospecto e Información para el Paciente, un apartado para ser utilizado únicamente por profesionales de la salud, informando las instrucciones de preparación y administración del producto.

Las instrucciones de uso del producto se describen también en el plan de Monitoreo de Eficacia, Eficacia y Seguridad de Bavencio® en Argentina, el cual se encuentra como Anexo 3 de este documento.

4 Plan de minimización de riesgos

Tabla 20 Plan de minimización de riesgos

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Neumonitis relacionada con el sistema inmune
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en e)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de neumonitis relacionada con el sistema inmune en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con la neumonitis relacionada con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la neumonitis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Hepatitis relacionada con el sistema inmune
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de hepatitis relacionada con el sistema inmune en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<p>discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con la hepatitis relacionada con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>El Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la hepatitis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Colitis relacionada con el sistema inmune
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en la el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de colitis relacionada con el sistema inmune en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides o, si se requiere, con otros inmunosupresores en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con la colitis relacionada con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>El Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la colitis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos) en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con los trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos) en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal) en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con la insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal) en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (diabetes mellitus tipo 1)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<p>endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune y diabetes mellitus tipo 1 en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y “Posología y Forma de Administración” (hiperglucemia). Además, la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus se describen en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la diabetes mellitus tipo 1 en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otras endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos hipofisarios)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo hipopituitarismo en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y “Posología y Forma de Administración”. Además, los eventos relacionados con los trastornos hipofisarios relacionados con el sistema inmune se mencionan en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también describe los eventos relacionados con los trastornos hipofisarios en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas:

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

médicos, farmacéuticos y pacientes)	Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune: miositis
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo miositis en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración.</p> <p>Además, los eventos relacionados con la miositis relacionada con el sistema inmune se mencionan en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la miositis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune: miocarditis
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo miocarditis en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la miocarditis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune (Síndrome de Guillain-Barre)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo síndrome de Guillain-Barre en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	<p>Posología y Forma de Administración. Además, el síndrome de Guillain-Barre relacionado con el sistema inmune se menciona en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también describe eventos relacionados con el síndrome de Guillain-Barre en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune (uveítis)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo uveítis en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, la uveítis relacionada con el sistema inmune se menciona en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también describe eventos relacionados con la uveítis en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la	Objetivo y justificación:

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, los eventos relacionados con nefritis y disfunción renal relacionados con el sistema inmune se mencionan en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la nefritis y la disfunción renal relacionadas con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Riesgos identificados importantes – Reacciones severas relacionadas con la perfusión (Grado ≥ 3)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

<p>seguridad en el empaque)</p>	<p>La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones severas relacionadas con la perfusión en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo medicamento previo, retraso o discontinuación del tratamiento en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, las reacciones relacionadas con la perfusión se describen en la Sección “Reacciones Adversas”.</p> <p>La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre las reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones severas en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
<p>Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p>Objetivo y justificación: Ninguno</p>
	<p>Acciones propuestas: Ninguna</p>
	<p>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno</p>
	<p>Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno</p>
<p>Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)</p>	<p>Objetivo y justificación: Ninguno</p>
	<p>Acciones propuestas: Ninguna</p>
	<p>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno</p>
	<p>Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno</p>
<p>Problema de seguridad</p>	<p>Riesgos potenciales importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis)</p>
<p>Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)</p>	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor proporciona orientación general sobre el monitoreo y manejo de otros eventos adversos relacionados con el sistema inmune, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en la Sección Posología y Forma de Administración.</p>
<p>Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)</p>	<p>Objetivo y justificación: Ninguno</p>
	<p>Acciones propuestas: Ninguna</p>
	<p>Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno</p>
	<p>Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias:</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: La Información para el Prescriptor proporciona orientación general sobre el monitoreo y manejo de otros eventos adversos relacionados con el sistema inmune, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en la Sección Posología y Forma de Administración.
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis)
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: La Información para el Prescriptor proporciona orientación general sobre el monitoreo y manejo de otros eventos adversos relacionados con el sistema inmune, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en la Sección Posología y Forma de Administración.
Acciones de rutina para minimizar los	Objetivo y justificación:

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Reacciones cutáneas severas
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: Las reacciones cutáneas severas son un grupo heterogéneo de eventos, incluyendo eventos relacionados con el sistema inmune. La Información para el Prescriptor proporciona orientación general sobre el monitoreo y manejo de “otros eventos adversos relacionados con el sistema inmune”.
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Inmunogenicidad
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

seguridad en el empaque)	La Información para el Prescriptor proporciona información sobre el riesgo de inmunogenicidad en la Sección "Reacciones Adversas".
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Riesgos potenciales importantes – Toxicidad embrionaria
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: La Información para el Prescriptor proporciona información sobre el riesgo de toxicidad embrionaria en la Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia, Sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica. La Información para el Paciente proporciona información sobre los aspectos relacionados con el embarazo en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor informa en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y “Propiedades Farmacodinámicas” acerca de la falta de experiencia del tratamiento en pacientes con enfermedad autoinmune.</p> <p>La Información para el Paciente también incluye en la Sección 2, recomendaciones con respecto a la enfermedad autoinmune preexistente en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad en pacientes con infecciones por VIH, Hepatitis B o C
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor informa en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y “Propiedades Farmacodinámicas” acerca de la falta de experiencia del tratamiento en pacientes infectados con el virus del VIH, Hepatitis B o C.</p> <p>La Información para el Paciente también incluye en la Sección 2, recomendaciones con respecto a las infecciones por virus del VIH, Hepatitis B o C en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas:

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad en pacientes con trasplantes de órganos
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: La Información para el Prescriptor informa en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y “Propiedades Farmacodinámicas” acerca de la falta de experiencia del tratamiento en receptores de trasplantes de órganos. La Información para el Paciente también incluye en la Sección 2, recomendaciones para los receptores de trasplantes de órganos en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Problema de seguridad	Información faltante – Uso durante la lactancia
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: La Información para el Prescriptor incluye información sobre los riesgos asociados con la lactancia durante el tratamiento con avelumab en la Sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”.

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

	La Información para el Paciente también incluye recomendaciones sobre el tema de la lactancia en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad a largo plazo
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo: Ninguna
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Información faltante – Seguridad y eficacia en pacientes inmunocomprometidos
Actividades de minimización de riesgos de rutina (p.ej., información de seguridad en el empaque)	<p>Breve descripción del texto que será incluido en el prospecto para dicho riesgo:</p> <p>La Información para el Prescriptor informa en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” acerca de algunas condiciones asociadas a la inmunosupresión: Los pacientes con las siguientes condiciones fueron excluidos de los ensayos clínicos: [...]; antecedentes de enfermedad autoinmune o enfermedad autoinmune activa; [...]; trasplantes de órganos; enfermedades que requieren terapia con inmunosupresores o infección activa con VIH, o hepatitis B o C.</p>
Acciones de rutina para minimizar los riesgos (p.ej., material educativo, programas de capacitación para médicos, farmacéuticos y pacientes)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno
Acciones adicionales para la minimización de riesgos (p.ej., programa de acceso restringido)	Objetivo y justificación: Ninguno
	Acciones propuestas: Ninguna
	Métodos y criterios para evaluar la efectividad de las acciones propuestas: Ninguno
	Periodo de revisión y reporte a las Autoridades Regulatorias: Ninguno

5

Resumen del PGR

Tabla 21

Resumen de las actividades de farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgos en Argentina^(c)

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Medidas de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
<p>Riesgo identificado importante: Neumonitis relacionada con el sistema inmune</p>	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u> La neumonitis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.</p>	<p><u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de neumonitis relacionada con el sistema inmune en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con la neumonitis relacionada con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la neumonitis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>
<p>Riesgo identificado importante: Hepatitis relacionada con el sistema inmune</p>	<p><u>Farmacovigilancia de rutina:</u> La hepatitis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.</p>	<p><u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de hepatitis relacionada con el sistema inmune en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en las Secciones “Posología y Forma de Administración” y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con la hepatitis relacionada con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”. El prospecto también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la hepatitis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.</p>

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Medidas de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
Riesgo identificado importante: Colitis relacionada con el sistema inmune	Farmacovigilancia de rutina: La colitis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	Medidas de minimización de riesgos de rutina: La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de colitis relacionada con el sistema inmune en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides o, si se requiere, con otros inmunosupresores en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con la colitis relacionada con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la colitis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos)	Farmacovigilancia de rutina: Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos) serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	Medidas de minimización de riesgos de rutina: La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos) en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con los trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmune se describen en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos tiroideos) en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal)	Farmacovigilancia de rutina: Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal) serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	Medidas de minimización de riesgos de rutina: La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal) en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, los eventos relacionados con la insuficiencia suprarrenal relacionada con el sistema inmune

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Medidas de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
		se describen en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (insuficiencia suprarrenal) en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (diabetes mellitus tipo 1)	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (diabetes mellitus tipo 1) serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune y diabetes mellitus tipo 1 en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus se describen en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la diabetes mellitus tipo 1 en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos hipofisarios)	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune (trastornos hipofisarios) serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo hipopituitarismo en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, los eventos relacionados con los trastornos hipofisarios relacionados con el sistema inmune se mencionan en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también describe los eventos relacionados con los trastornos hipofisarios en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Otros eventos relacionados con el sistema inmune – miositis	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> La miositis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo miositis en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, los eventos relacionados con la miositis relacionada con el sistema inmune se mencionan en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Medidas de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
		Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la miocarditis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Otros eventos relacionados con el sistema inmune – miocarditis	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> La miocarditis relacionada con el sistema inmune será monitoreada durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo miocarditis en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, los eventos relacionados con la miocarditis relacionada con el sistema inmune se mencionan en la Sección “Reacciones Adversas”. El prospecto también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la miocarditis relacionada con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Otros eventos relacionados con el sistema inmune – Síndrome de Guillain-Barre	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (Síndrome de Guillain-Barre) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo síndrome de Guillain-Barre en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, el síndrome de Guillain-Barre relacionado con el sistema inmune se menciona en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también describe eventos relacionados con el síndrome de Guillain-Barre en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Otros eventos relacionados con el sistema inmune (uveítis)	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (uveítis) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune incluyendo uveítis en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, la uveítis relacionada con el sistema inmune se menciona en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también describe eventos relacionados con la uveítis en un

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Medidas de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
		lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> La nefritis y la disfunción renal relacionadas con el sistema inmune serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de nefritis y disfunción renal relacionadas con el sistema inmune en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo retraso del tratamiento en las Secciones “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y Posología y Forma de Administración. Además, los eventos relacionados con nefritis y disfunción renal relacionados con el sistema inmune se menciona en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre la nefritis y la disfunción renal relacionadas con el sistema inmune en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo identificado importante: Reacciones severas relacionadas con la perfusión	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Las reacciones severas relacionadas con la perfusión serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor advierte del riesgo de reacciones severas relacionadas con la perfusión en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y proporciona orientación específica sobre el monitoreo y manejo, incluyendo medicamento previo, retraso o discontinuación del tratamiento en las Secciones Posología y Forma de Administración y “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso”. Además, las reacciones relacionadas con la perfusión se describen en la Sección “Reacciones Adversas”. La Información para el Paciente también incluye advertencias y descripciones específicas de la información de seguridad más importante sobre las reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones severas en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Riesgo potencial importante: Otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis)	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (encefalitis) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor proporciona orientación general sobre el monitoreo y manejo de otros eventos adversos relacionados con el sistema inmune, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en la Sección Posología y Forma de Administración.
Riesgo potencial importante: Otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico)	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (síndrome miasténico) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor proporciona orientación general sobre el monitoreo y manejo de otros eventos adversos relacionados con el sistema inmune, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Medidas de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
	agregados.	en la Sección Posología y Forma de Administración.
Riesgo potencial importante: Otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis)	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los otros eventos relacionados con el sistema inmune (pancreatitis) serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor proporciona orientación general sobre el monitoreo y manejo de otros eventos adversos relacionados con el sistema inmune, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en la Sección Posología y Forma de Administración.
Riesgo potencial importante: Reacciones cutáneas severas	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Las reacciones cutáneas severas serán monitoreadas durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Las actualizaciones de seguridad se proporcionarán en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor proporciona orientación general sobre el monitoreo y manejo de otros eventos adversos relacionados con el sistema inmune, incluyendo retraso o discontinuación del tratamiento e intervención con corticosteroides en la Sección Posología y Forma de Administración.
Riesgo potencial importante: Inmunogenicidad	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> No se realizará seguimiento en Argentina. Más información ver Anexo 1, en donde se detallan los estudios clínicos a realizar en el exterior.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor proporciona información sobre el riesgo de inmunogenicidad en la Sección "Reacciones Adversas".
Riesgo potencial importante: Toxicidad embriofetal	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los resultados de embarazo, si se presenta, serán monitoreados durante la vigilancia de rutina posterior a la comercialización. Se proporcionarán actualizaciones en reportes de seguridad agregados.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor proporciona información sobre el riesgo de toxicidad embriofetal en la Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia, Sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica. La Información para el Paciente proporciona información sobre los aspectos relacionados con el embarazo en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Información faltante: Seguridad en pacientes con enfermedad autoinmune	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en pacientes con enfermedad autoinmune.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor informa en la Sección "Advertencias y Precauciones Especiales de Uso" y "Propiedades Farmacodinámicas" acerca de la falta de experiencia del tratamiento en pacientes con enfermedad autoinmune. La Información para el Paciente también incluye en la Sección 2, recomendaciones con respecto a la enfermedad autoinmune preexistente en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Información faltante: Seguridad en pacientes con VIH, Hepatitis B o C	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en pacientes con VIH, Hepatitis B o C.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor informa en la Sección "Advertencias y Precauciones Especiales de Uso" y "Propiedades Farmacodinámicas" acerca de la falta de experiencia del tratamiento en pacientes infectados con el virus del VIH, Hepatitis B o C.
Información faltante: Seguridad en pacientes con	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor informa en

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Medidas de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
trasplantes de órganos	serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en pacientes con trasplantes de órganos.	la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” y “Propiedades Farmacodinámicas” acerca de la falta de experiencia del tratamiento en receptores de trasplantes de órganos. La Información para el Paciente también incluye en la Sección 2, recomendaciones para los receptores de trasplantes de órganos en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Información faltante: Uso durante la lactancia	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en mujeres en periodo de lactancia y en sus bebés lactantes.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor incluye información sobre los riesgos asociados con la lactancia durante el tratamiento con avelumab en la Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. La Información para el Paciente también incluye recomendaciones sobre el tema de la lactancia en un lenguaje adecuado para los pacientes.
Información faltante: Seguridad a largo plazo	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs posteriores al uso a largo plazo y de AEs con un periodo de latencia prolongado.	Ninguna
Información faltante: Seguridad y eficacia en pacientes inmunocomprometidos	<u>Farmacovigilancia de rutina:</u> Los ICSRs del sistema de reporte espontáneo serán revisados y evaluados para la aparición de AEs en pacientes que están inmunocomprometidos.	<u>Medidas de minimización de riesgos de rutina:</u> La Información para el Prescriptor informa en la Sección “Advertencias y Precauciones Especiales de Uso” acerca de algunas condiciones asociadas a la inmunosupresión: Los pacientes con las siguientes condiciones fueron excluidos de los ensayos clínicos: [...]; antecedentes de enfermedad autoinmune o enfermedad autoinmune activa; [...]; trasplantes de órganos; enfermedades que requieren terapia con inmunosupresores o infección activa con VIH, o hepatitis B o C.

^(a) Se realizarán actividades de farmacovigilancia adicionales, establecidas en cumplimiento con la Disposición N° 4622/2012, y que se describen en el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad de Bavencio® en Argentina. El mismo se encuentra como Anexo 3 del presente documento. Los aspectos claves descriptos en el plan incluyen:

- La prescripción de Bavencio será bajo receta archivada y previa firma de la Hoja de Información para el Paciente y el Consentimiento Informado. El consentimiento informado será una actividad adicional para proporcionar al paciente la información sobre la terapia alineada con lo descripto en la información para el paciente.
- Registro de Pacientes tratados con el medicamento, incluyendo Identificación del Paciente, Médico Tratante y Matrícula, Fecha de Firma del Consentimiento, Fecha de Inicio de la Terapia.
- Monitoreo de la seguridad, para lo cual se le entregará al médico tratante un formulario de comunicación de eventos adversos.
- El monitoreo de pacientes mediante contactos periódicos con el médico tratante quien brindará información sobre el avance de la eficacia y la seguridad, de acuerdo con las normativas vigentes de protección de datos confidenciales. Toda la información colectada durante esta actividad, relacionada a eventos, adversos será manejada en cumplimiento con reglamentaciones de seguridad.
- Como actividad de minimización de riesgos, para garantizar el uso adecuado del producto y de acuerdo con los requisitos de la Disposición N° 4622/2012, se incluirá al final de la información del Proyecto para el Prescriptor, así

Plan de Gestión de Riesgos – Bavencio® (Avelumab)

como en el Proyecto de Información para el Paciente, una sección para ser utilizada solo por profesionales de la salud, informando las instrucciones de uso del producto.

Los resultados de seguimientos de los pacientes (Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad) serán presentados junto con la renovación del Certificado de Producto.

6 Persona de contacto para este PGR

Tabla 22 Información de contacto

Nombre	<i>María Eugenia Butti</i>
Puesto / función en la compañía	<i>Directora Técnica y Responsable de Farmacovigilancia</i>
Teléfono	<i>45468163</i>
Correo electrónico	<i>maria.butti@merckgroup.com</i>

7 Presentación de los documentos actualizados

La actualización de este documento se presentará junto con la renovación del registro de Bavencio®. Asimismo, se actualizará también en caso de que surja una nueva preocupación de seguridad o si se adoptara alguna medida relevante de gestión de riesgos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31210913-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 14440-17-2 PGR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 95 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 10:54:44 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 10:54:45 -03'00'

HOJA DE INFORMACION PARA EL PACIENTE SOBRE EL MEDICAMENTO BAVENCIO® (avelumab)
Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

DATOS DEL LABORATORIO: Merck S.A., Tronador 4890, Piso 4° (1430), Ciudad de Buenos Aires,
Argentina

DATOS DEL PACIENTE:

Nombre(s):

Apellido:

Edad:

D.N.I.:

Diagnóstico:

DATOS DEL MEDICO TRATANTE:

Nombre y Apellido:

Institución:

1. Hoja de Información para el Paciente. ¿Para qué sirve?

Usted ha sido diagnosticado por su médico tratante según lo indicado más arriba en este documento y su médico le ha prescripto iniciar un tratamiento con un medicamento llamado Bavencio® (avelumab).

En esta Hoja de Información usted encontrará información importante sobre el medicamento Bavencio® (avelumab) y sobre su tratamiento con el mismo.

Por favor lea detenidamente esta Hoja de Información que se adjunta. Hable con su médico tratante de todas las dudas que tenga con respecto a Bavencio® (avelumab) y con respecto al tratamiento con dicho medicamento.

En caso de que Usted considere que la información brindada en este documento y/o la información o explicaciones brindadas por su médico tratante no resultan claras, precisas, adecuadas o completas, por favor NO FIRME este documento y no comience el tratamiento con Bavencio® (avelumab). Hable nuevamente con su médico tratante hasta que todas sus preguntas sean respondidas satisfactoriamente.

2. Consentimiento Informado. ¿Por qué es necesario firmarlo?

Las normas de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.), organismo dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, exigen que usted exprese su consentimiento por escrito antes de iniciar su tratamiento con Bavencio® (avelumab) luego de haber recibido la información correspondiente sobre el producto y el tratamiento.

Si usted firma este documento usted expresará en forma voluntaria y libre su consentimiento para iniciar el tratamiento con Bavencio® (avelumab).

Una vez que usted firme este documento, su médico tratante le enviará el original a Merck S.A. y una copia a la ANMAT.

3. ¿Qué es el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad?

Al iniciar el tratamiento con Bavencio® (avelumab) usted participará de un plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad del producto. Este plan es exigido por las normas de la A.N.M.A.T. y ha sido aprobado por ese organismo por Disposición N° [REDACTED].

Sus datos personales, incluyendo los datos de salud correspondientes al tratamiento con Bavencio® (avelumab), serán compartidos por su médico tratante con la A.N.M.A.T y con Merck S.A. conforme la normativa aplicable.

4. Uso de sus datos personales, incluyendo los datos de su tratamiento con Bavencio® (avelumab).

Sus datos personales, incluyendo los datos de salud correspondientes a su tratamiento con Bavencio® (avelumab), serán utilizados por su médico tratante y por Merck S.A. a los fines del seguimiento del plan de monitoreo explicado en el punto anterior y para el cumplimiento de los requisitos exigidos por la A.N.M.A.T. siguiendo las normas correspondientes.

Usted tiene derecho, en cualquier momento y gratuitamente, a acceder a los datos personales, rectificarlos, actualizarlos y, cuando corresponda, eliminarlos. Para ello comuníquese con Merck S.A. al e-mail de contacto cap@merckgroup.com

Es importante que usted sepa que la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales es el Órgano de Control de la Ley de Protección de Datos Personales N° 25.326 y tiene la atribución de atender las denuncias y reclamos que se interpongan con relación al incumplimiento de las normas sobre protección de datos personales.

5. Información sobre su tratamiento con Bavencio® (avelumab).

a) ¿Qué es Bavencio y para qué se usa?

Bavencio contiene la sustancia activa avelumab, un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) que se une a un objetivo específico en el cuerpo denominado PD-L1.

Bavencio se usa para tratar adultos con carcinoma de células de Merkel (MCC), **un tipo raro de cáncer de piel**, cuando es metastásico (se ha diseminado a otras partes del cuerpo).

PD-L1 se encuentra en la superficie de las células MCC, y ayuda a proteger a las células tumorales del sistema inmunitario (las defensas naturales del cuerpo). Bavencio se une a PD-L1 y bloquea este efecto protector, permitiendo que el sistema inmunitario ataque a las células tumorales.

b) Lo que debe saber antes de usar

No use Bavencio si es alérgico a avelumab o cualquiera de los otros componentes de este medicamento (listados en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Pruebas sanguíneas y controles de peso:

Su médico revisará su estado general de salud antes y durante el tratamiento con Bavencio. Se le realizarán análisis de sangre durante su tratamiento y su médico supervisará su peso antes y durante el tratamiento.

Consulte con su médico antes de recibir Bavencio:

Puede causar efectos adversos (consultar la sección 4). Tenga en cuenta que, en algunos casos, los síntomas pueden retrasarse y pueden desarrollarse después de la última dosis. Si usted sufre cualquiera de estos síntomas debe **buscar atención médica urgente**:

- reacciones relacionadas con la perfusión
- problemas debidos a la inflamación de sus pulmones (neumonitis);
- inflamación del hígado (hepatitis);
- inflamación de los intestinos (colitis), diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas) o más deposiciones de lo habitual;
- problemas con las glándulas que producen hormonas (las glándulas tiroides, suprarrenales y pituitarias) que pueden afectar el funcionamiento de estas glándulas;
- diabetes tipo 1, incluido el ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética);
- problemas con sus riñones;
- inflamación de sus músculos (miositis);
- inflamación de su corazón (miocarditis).

Si sufre cualquiera de estos síntomas al tomar Bavencio, **no intente** tratarlos por su cuenta con otros medicamentos. Su médico puede

- suministrarle otros medicamentos para prevenir complicaciones y reducir sus síntomas,
- suspender la siguiente dosis de Bavencio,
- o detener su tratamiento con Bavencio por completo.

Consulte a su médico o enfermera antes de recibir Bavencio, si:

- padece una enfermedad autoinmune (una afección donde el cuerpo ataca sus propias células);
- padece una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA);
- ha tenido alguna vez una infección viral crónica del hígado, incluida hepatitis B (HBV) o

- hepatitis C (HCV);
- recibe medicamentos para inhibir su sistema inmune;
- ha recibido el trasplante de un órgano.

Niños y adolescentes

Bavencio no ha sido estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Bavencio

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo

Bavencio puede causar daño al feto. Si está embarazada, cree que está embarazada o planea estarlo, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

No debe usar Bavencio si está embarazada a menos que su médico lo recomiende específicamente.

Si usted es una mujer que puede quedar embarazada, debe usar anticonceptivos eficaces mientras reciba el tratamiento con Bavencio y por lo menos 1 mes después de su última dosis.

Lactancia

Si está amamantando, infórmelo a su médico.

No amamante mientras reciba Bavencio y por lo menos 1 mes después de su última dosis.

Se desconoce si Bavencio se excreta a través de la leche materna. No se puede descartar un riesgo para el lactante.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

No conduzca ni utilice máquinas después de haber recibido Bavencio si no se siente bien.

El cansancio es un efecto adverso muy frecuente de Bavencio y puede afectar su capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Bavencio tiene un bajo contenido de sodio

Bavencio contiene menos de 1 mMol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está, esencialmente, "libre de sodio".

c) ¿Cómo usar Bavencio?

Usted recibirá Bavencio en un hospital o clínica, bajo la supervisión de un médico

experimentado.

¿Cuánto recibirá de Bavencio?

La cantidad de Bavencio que recibirá dependerá de su peso corporal. La dosis recomendada es de 10 mg de avelumab por kilogramo de su peso corporal.

Según su dosis, se agregará la cantidad apropiada de Bavencio a una bolsa de perfusión que contiene una solución de cloruro de sodio antes de su uso. Puede ser necesario más de un vial de Bavencio para obtener la dosis requerida.

¿Cómo recibirá Bavencio?

Usted recibirá Bavencio como una perfusión (un goteo) en una vena (por vía intravenosa) durante un período de 1 hora, cada 2 semanas. Su médico decidirá cuántos tratamientos necesita.

Antes de que reciba Bavencio

Por lo menos durante los primeros 4 tratamientos, usted recibirá paracetamol y un antihistamínico antes de recibir Bavencio, para ayudar a prevenir los posibles efectos adversos relacionados con la perfusión. En función de cómo su cuerpo responda al tratamiento, su médico decidirá si debe continuar estos medicamentos antes de todos sus tratamientos con Bavencio.

Si olvida una dosis de Bavencio

Es muy importante para usted mantener todas sus citas para recibir Bavencio. Si olvida una cita, pregúntele a su médico cuándo programar su próxima dosis.

Si deja de recibir Bavencio

No detenga el tratamiento con Bavencio a menos que lo haya comentado esto con su médico. La interrupción del tratamiento puede detener el efecto del medicamento.

Si tiene preguntas adicionales con respecto al uso de este medicamento, consulte con su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

d) Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Bavencio puede causar reacciones adversas, aunque no todas las personas las presenten. Algunos efectos adversos pueden ocurrir semanas o meses después de la última dosis.

Bavencio actúa sobre su sistema inmunitario y puede causar inflamación en partes de su cuerpo (consultar la sección 2). La inflamación puede causar daños graves a su cuerpo y algunas afecciones inflamatorias pueden provocar la muerte y necesitar tratamiento o la suspensión de Bavencio.

Busque atención médica urgente si experimenta inflamación en cualquier parte de su cuerpo o si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas, o si empeoran.

- Signos de reacciones relacionadas con la perfusión, como **dificultad para respirar o sibilancias, escalofríos o temblores, erupciones irregulares o erupciones en la piel, enrojecimiento, presión arterial baja** (mareos, fatiga, náuseas), **fiebre, dolor de espalda y dolor abdominal**. Esto es muy frecuente.
- Los signos de inflamación de los pulmones (neumonitis) pueden ser **dificultad respiratoria o tos**. Esto es frecuente.
- Los signos de inflamación del hígado (hepatitis) pueden incluir **color amarillento de la piel** (ictericia) o **la parte blanca de los ojos, náuseas o vómitos intensos, dolor en el lado derecho de su área estomacal** (abdomen), **somnolencia, orina oscura** (coloreada como el té), **hemorragias o hematomas generados más fácilmente de lo normal, sensación de menos apetito que de costumbre, cansancio o pruebas anormales de la función hepática**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación de los intestinos (colitis) pueden incluir **diarrea** (heces blandas) o **más deposiciones de lo habitual, sangre en las heces o heces oscuras, alquitranadas, pegajosas o dolor o sensibilidad abdominal grave**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación de las glándulas productoras de hormonas (las glándulas tiroideas, suprarrenales y pituitarias) pueden incluir **cansancio extremo, latidos rápidos del corazón, aumento de la sudoración, cambios en el estado de ánimo o comportamiento** como irritabilidad o amnesia, **sensación de frío, presión arterial muy baja**, (mareos, fatiga, náuseas), **cambio de peso o dolor de cabeza**. Esto no es frecuente.
- Los signos de la diabetes tipo 1 pueden incluir: **sentirse más hambriento o sediento de lo habitual, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso y sensación de cansancio**. Esto no es frecuente.

- Los signos de inflamación del riñón pueden incluir: **pruebas anormales de la función renal, orinar menos de lo habitual, sangre en la orina o inflamación en los tobillos**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación en los músculos (miositis) podrían incluir **dolor o debilidad muscular**. Esto no es frecuente.
- Los signos de inflamación del corazón (miocarditis) pueden incluir: **dificultad para respirar, mareos o desmayos, fiebre, dolor u opresión en el pecho o síntomas similares a los de un resfriado**. Esto es raro.

No intente tratarse con otros medicamentos.

Otros efectos adversos

Se han notificado los siguientes efectos adversos en ensayos clínicos con avelumab:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 en 10 personas)

- Disminución en el número de glóbulos rojos
- Náusea, heces sueltas, estreñimiento, vómito, dolor abdominal.
- Dolor en el vientre, dolor de espalda, dolor en las articulaciones
- Sentirse cansado o débil
- Fiebre
- Inflamación en los brazos, pies o piernas
- Pérdida de peso, sensación de menos hambre
- Tos, dificultad para respirar

Algunos efectos adversos pueden no tener síntomas y solo pueden ser descubiertos a través de análisis de sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 en 10 personas)

- Disminución en el número de glóbulos blancos
- Glándula tiroides hipoactiva
- Aumento o disminución de la presión arterial
- Sensación de frío, síntomas similares a la gripe
- Sequedad de boca
- Erupciones de la piel, piel seca, picazón.
- Cefalea (dolor de cabeza)
- Mareos
- Dolor, hormigueo o adormecimiento de las extremidades, debilidad.
- Dolor muscular

- Cambios en los resultados de laboratorio (Aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la amilasa, aumento de la lipasa, aumento de la creatinina sanguínea)

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 en 100 personas)

- Disminución en el número de plaquetas en la sangre
- Glándula tiroides hiperactiva
- Enrojecimiento de la piel
- Manchas rojas, con comezón, escamosas en la piel
- Disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales
- Glándula pituitaria hipoactiva
- Inflamación de los ojos
- Aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- Diabetes tipo 1
- Síndrome de Guillain-Barré (un trastorno del sistema inmunitario que provoca la inflamación de los nervios y puede provocar dolor, entumecimiento, debilidad muscular y dificultad para caminar)
- Sofocos

Notificación de efectos adversos

Consulte a su médico si experimenta algún efecto adverso. Esto incluye cualquier posible reacción adversa que no figure en este prospecto. La notificación de sus efectos adversos ayuda a proporcionar más información acerca de la seguridad de este medicamento.

e) ¿Cómo almacenar Bavencio?

Mantenga el medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de que haya pasado la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y el embalaje, donde indica EXP. La fecha de caducidad hace referencia al último día de dicho mes.

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

No conserve ninguna porción sin utilizar del concentrado o de la solución de perfusión diluida para su uso posterior.

Cualquier medicamento sin usar o material de desperdicio se debe eliminar según los requisitos locales.

f) Contenido del envase e información adicional

¿ Qué contiene Bavencio?

La sustancia activa es avelumab.

Un vial de 10 mL contiene 200 mg de avelumab. Cada mL de concentrado contiene 20 mg de avelumab.

Las otras sustancias son manitol, ácido acético glacial, polisorbato 20, hidróxido de sodio, agua para inyecciones (consultar la sección 2 "Bavencio tiene un bajo contenido en sodio").

Aspecto de Bavencio y contenido del envase

Bavencio es un concentrado claro, incoloro a ligeramente amarillo para solución para perfusión (concentrado estéril).

El tamaño del envase es de 1 vial de vidrio por estuche

Advertencias generales para éste y todos los medicamentos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Usar solo bajo prescripción médica y con supervisión. Este medicamento no puede repetirse sin una nueva prescripción médica.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

En caso de que Usted considere que la información brindada en este documento y/o la información o explicaciones brindadas por su médico tratante no resultan claras, precisas, adecuadas o completas, por favor NO FIRME este documento y no comience el tratamiento con Bavencio® (avelumab). Hable nuevamente con su médico tratante hasta que todas sus preguntas sean respondidas satisfactoriamente.

POR MEDIO DE LA FIRMA DEL PRESENTE:

1. Declaro que he leído cuidadosamente la información contenida en este documento y he realizado a mi médico tratante las preguntas que consideré necesarias para entender los

**PRIMER BORRADOR
SUJETO A APROBACION DE ANMAT**

alcances del tratamiento con Bavencio® (avelumab), las cuales han sido respondidas satisfactoriamente.

2. Tengo conocimiento que mi médico tratante compartirá la información de mi tratamiento con Bavencio® (avelumab) con Merck S.A. y con la A.N.M.A.T., todo ello dentro del alcance de las normas aplicables.
3. Autorizo a mi médico tratante y a Merck S.A. a que realicen el tratamiento de mis datos personales, incluyendo mis datos de salud correspondientes al tratamiento con Bavencio® (avelumab) y a incluirme como participante en el plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad del producto requerido y aprobado por la A.N.M.A.T.
4. Autorizo a Merck S.A. a transferir mis datos personales, incluyendo mis datos de salud relacionados con el tratamiento con Bavencio® (avelumab) a otras empresas del Grupo Merck y/o a terceros contratados por empresas del Grupo Merck para la prestación de servicios relacionados con el cumplimiento de normativas vigentes en Argentina relacionadas con el medicamento Bavencio® (avelumab). Tomo conocimiento que algunas empresas del Grupo Merck y/o terceros contratados por el Grupo Merck pueden estar situados en países con niveles inferiores de protección de datos personales que los de la República Argentina. Aún así, considerando que Merck ha establecido políticas y procedimientos de seguridad de manera uniforme en todo el Grupo y respecto de sus terceros, brindando los estándares requeridos de protección de la privacidad aplicables en la República Argentina, autorizo expresamente a Merck S.A. para que por sí, por otras empresas del Grupo Merck y/o por terceros contratados trate, procese, transfiera y utilice mis datos personales con la finalidad aquí mencionada.
5. Manifiesto que he leído y entiendo que tengo derecho, en cualquier momento y gratuitamente, a acceder a mis datos personales, rectificarlos, actualizarlos y, cuando corresponda, eliminarlos, para lo cual tengo que comunicarme al siguiente e-mail cap@merckgroup.com.
6. Tengo conocimiento que la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales es el Órgano de Control de la Ley de Protección de Datos Personales N° 25.326 y tiene la atribución de atender las denuncias y reclamos que se interpongan con relación al incumplimiento de las normas sobre protección de datos personales.

En consecuencia, habiendo comprendido la información relevante sobre Bavencio® (avelumab) así como los posibles riesgos del tratamiento con dicho medicamento, doy mi consentimiento informado, libre y voluntario para iniciar el tratamiento con Bavencio® (avelumab).

PACIENTE	[TESTIGO]
Firma:	Firma:

**PRIMER BORRADOR
SUJETO A APROBACION DE ANMAT**

Aclaración: D.N.I.: Fecha:	Aclaración: D.N.I.: Fecha:
REPRESENTANTE LEGAL DEL PACIENTE <i>(si corresponde)</i> Firma: Aclaración: D.N.I.: Fecha:	
MÉDICO TRATANTE: Dejo constancia que he explicado al paciente arriba firmante y/o a su representante legal, la información relevante sobre el medicamento Bavencio® (avelumab) y sobre el tratamiento con el mismo. Firma: Aclaración: D.N.I.: Fecha: Sello:	



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31290859-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 14440-17-2 Consentimiento Informado

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 14:06:28 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 14:06:29 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL
REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**

CERTIFICADO Nº 58775 .

Expediente Nº: 1-47-000-14440-17-2

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por MERCK S.A., se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BAVENCIO

Nombre/s genérico/s: AVELUMAB

Nombre o razón social: MERCK S.A.

Lugar/es de elaborador/es: MERCK SERONO S.A. SUCURSAL AUBONNE. Zone industrielle de l'Ourietz, Morgues, Aubonne. Suiza. (Elaborador, acondicionamiento primario y secundario); Ares Trading Uruguay S.A. Ruta 8 km 17.500 Edificio MERCK SERONO Montevideo (Acondicionamiento secundario alternativo); MERCK S.A. Tronador 4890 (CABA) Argentina (Control Calidad Producto Terminado).

País de Origen: SUIZA

País de procedencia: URUGUAY

País de consumo: ESTADOS UNIDOS.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Concentrado para Solución para perfusión intravenosa.

Nombre comercial: BAVENCIO

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).

Concentración: Avelumab 20 mg/ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Avelumab 20 mg/ml.

Excipientes: D-manitol 51.0 mg/ml, Acido acético glacial 760349 0.6 mg/ml, Polisorbato20 0.5 mg/ml, Hidróxido de sodio 792635 0.3 mg/ml, Agua para inyección 792500 c.s.p 1 ml.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: PERFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 10 ML CONTIENE 200 MG DE AVELUMAB.

Presentación: 10 ML DE CONCENTRADO EN UN VIAL (VIDRIO TIPO I) CON UN TAPON DE GOMA DE HALOBUTILO Y UN SELLO DE ALUMINIO PROVISTO DE UNA TAPA DE PLÁSTICO EXTRAÍBLE. Envase 1 vial.



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Contenido por unidad de venta: 10 ML DE CONCENTRADO EN UN VIAL (VIDRIO TIPO I) CON UN TAPON DE GOMA DE HALOBUTILO Y UN SELLO DE ALUMINIO PROVISTO DE UNA TAPA DE PLÁSTICO EXTRAÍBLE. Envase 1 vial.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.


Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a MERCK S.A. el presente Certificado con vigencia de un (1) año a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expte: 1-0047-0000-14440-17-2.

Disposición: **. 8 2 5 4** 14 AGO 2018



DR. CABLOS CHIALE
Administrador Nacional
ANMAT.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los
Libres, Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé