



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-36550124-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-36550124-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente con su nueva indicación, para la Especialidad Medicinal denominada BAVENCIO / AVELUMAB Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, AVELUMAB 20 mg/ml; aprobada por Certificado N° 58.775.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MERCK S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BAVENCIO / AVELUMAB Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, AVELUMAB 20 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el**

documento IF-2019-75196305-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-75196406-APN-DERM#ANMAT, con su nueva indicación como se detalla a continuación: BAVENCIO en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC).

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.775, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-36550124-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.09.04 09:53:42 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.04 09:53:44 -0300'

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**

BAVENCIO® (avelumab) inyectable para uso intravenoso es una solución estéril, sin conservantes, no pirogénica, transparente, incolora o ligeramente amarilla. Cada vial de dosis única contiene 200 mg de avelumab en 10 ml (20 mg/ml). Cada ml contiene 20 mg de avelumab, D-manitol (51 mg), ácido acético glacial (0,6 mg), polisorbato 20 (0,5 mg), hidróxido de sodio (0,3 mg) y agua para inyección. El rango de pH de la solución es 5.0 – 5.6.

**ACCION TERAPEUTICA**

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Código ATC es L01XC31

**DESCRIPCION**

Avelumab es un anticuerpo dirigido contra el ligando 1 de muerte programada (PD-L1). Avelumab es un anticuerpo monoclonal lambda IgG1 humano producido en células de ovario de hámster chino y tiene un peso molecular de aproximadamente 147 kDa.

**INDICACIONES**

BAVENCIO® está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos de 12 años en adelante con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC). BAVENCIO® en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Mecanismo de acción

PD-L1 puede expresarse en células tumorales y células inmunes infiltrantes de tumores y puede contribuir a la inhibición de la respuesta inmune antitumoral en el microentorno del tumor. La unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7.1 que se encuentran en las células T y en las células presentadoras de antígenos suprime la actividad de las células T citotóxicas, la proliferación de las células T y la producción de citocinas. Avelumab se une a PD-L1 y bloquea la interacción entre PD-L1 y sus receptores PD-1 y B7.1. Esta interacción elimina los efectos inhibidores de PD-L1 en la respuesta inmune que resulta

Página 1 de 24

MERCK S.A.  
MARÍA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 31 de 70



en la restauración de las respuestas inmunes, incluidas las respuestas inmunes antitumorales. También se ha demostrado que avelumab induce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) in vitro. En modelos de tumores singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-L1 dio como resultado un crecimiento tumoral disminuido.

En función de la eficacia de la exposición y las relaciones de seguridad de la exposición, no se esperan diferencias clínicas significativas en la seguridad o la eficacia de BAVENCIO® administrado cada 2 semanas a 800 mg o 10 mg/kg en pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico y en pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética (PK) de avelumab se evaluó utilizando un enfoque de PK poblacional tanto para el agente único BAVENCIO® como para BAVENCIO® en combinación con axitinib. No se esperan diferencias clínicamente significativas en la exposición de avelumab administrada cada 2 semanas a 800 mg o 10 mg/kg en ambos entornos.

#### BAVENCIO® como Agente Único

La farmacocinética de avelumab como agente único se estudió en 1629 pacientes que recibieron dosis de 1 a 20 mg/kg cada 2 semanas. Los datos mostraron que la exposición a avelumab aumentó proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis de 10 a 20 mg/kg cada 2 semanas. Las concentraciones en estado estacionario de avelumab se alcanzaron después de aproximadamente 4 a 6 semanas (2 a 3 ciclos) de dosis repetidas, y la acumulación sistémica fue de aproximadamente 1,25 veces. La media geométrica del volumen de distribución en estado estable para un sujeto que recibió 10 mg/kg fue 4.72 L. El mecanismo de eliminación primario de avelumab es la degradación proteolítica. Según los análisis farmacocinéticos de la población en pacientes con tumores sólidos, el aclaramiento sistémico total fue de 0,59 l/día y la vida media terminal fue de 6,1 días en pacientes que recibieron 10 mg/kg. En un análisis post hoc, se encontró que el aclaramiento de avelumab disminuía con el tiempo en pacientes con MCC, con una reducción máxima media (% del coeficiente de variación [CV%]) del valor de referencia de aproximadamente 32.1% (36.2%), que no se considera clínicamente importante.

#### BAVENCIO® con Axitinib

Cuando se administró BAVENCIO 10 mg/kg en combinación con axitinib 5 mg, las exposiciones respectivas de avelumab y axitinib fueron comparables a los de los agentes individuales. No hubo evidencia para sugerir un cambio clínicamente relevante en el aclaramiento de avelumab a lo largo del tiempo en pacientes con RCC avanzado.

#### Poblaciones especiales

El peso corporal se correlacionó positivamente con el aclaramiento sistémico total en los análisis farmacocinéticos de la población. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética en el aclaramiento de avelumab en función de la edad; sexo; raza; estado PD-L1; carga tumoral; insuficiencia renal leve [aclaramiento de creatinina calculado (CLcr) 60 a 89 ml/min, n = 623 según la fórmula de Cockcroft-Gault], moderada [CLcr 30 a 59 ml/min, n = 320] o grave [CLcr 15 a 29 mL/min, n = 4]; e insuficiencia hepática leve [bilirrubina menor o igual a ULN y AST mayor que ULN o bilirrubina entre 1 y 1.5 veces el ULN, n = 217] o moderada [bilirrubina entre 1.5 y



3 veces ULN, n = 4]. Hay datos limitados de pacientes con insuficiencia hepática grave [bilirrubina más de 3 veces el ULN, n = 1], y se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de avelumab. En pacientes con RCC avanzado, el aclaramiento de BAVENCIO® en pacientes con resultado positivo para ADA emergente de tratamiento fue 15% mayor en comparación con el aclaramiento en pacientes con resultado negativo para ADA emergente de tratamiento.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### Premedicación

Los pacientes deben ser medicados previamente con un antihistamínico y con paracetamol antes de las primeras 4 perfusiones de BAVENCIO®. La premedicación debe administrarse para dosis posteriores de BAVENCIO según el criterio clínico y la presencia/gravedad de las reacciones de infusión anteriores.

### Posología

#### Dosis recomendada para MCC

La dosis recomendada de BAVENCIO® es de 800 mg administrados como una infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

#### Dosis recomendada para RCC

La dosis recomendada de BAVENCIO® es de 800 mg administrados como una infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas en combinación con axitinib 5 mg oralmente administrados dos veces al día (12 horas de diferencia) con o sin alimentos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Cuando se utiliza axitinib en combinación con BAVENCIO®, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de dos semanas o más. Revise la Información de prescripción completa para axitinib antes de la iniciación.

### Modificaciones de la Dosis

En la Tabla 1 se proporcionan las modificaciones de la dosis recomendadas para BAVENCIO® para las reacciones adversas. La información detallada sobre las guías de monitoreo clínico y de laboratorio para la detección temprana de reacciones adversas de BAVENCIO® y el manejo recomendado (guías de tratamiento inmunosupresor) se describen en Advertencias y Precauciones Especiales de uso.

**Tabla 1: Modificaciones de dosis Recomendadas de BAVENCIO® para Reacciones Adversas**

Reacciones Adversas Relacionadas al Tratamiento	Gravedad de Reacciones Adversas*	Modificación de la Dosis
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender BAVENCIO®.  Reanudar BAVENCIO® en pacientes con resolución completa o parcial (Grados 0 a 1) de neumonitis después de reducción de corticosteroides.

Página 3 de 24

MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA / APROBADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 33 de 70



	Neumonitis grado 3 o 4 o Neumonitis grado 2 recurrente	Interrupción permanente.
Hepatitis  Para BAVENCIO en combinación con axitinib ver adelante.	Aspartato Aminotransferasa (AST)/o alanino- aminotransferasa (ALT) superior a 3 veces y hasta 5 veces el límite superior normal, o bilirrubina más de 1.5 y hasta 3 veces el límite superior de lo normal	Suspender BAVENCIO®  Reanudar BAVENCIO® en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) de hepatitis después de la reducción de corticosteroides.
	AST o ALT superior a 5 veces el límite superior normal o bilirrubina superior a 3 veces el límite superior de lo normal	Interrumpir de forma permanente.
Colitis	Diarrea o colitis grado 2 o 3 o	Suspender BAVENCIO®  Reanudar BAVENCIO® en pacientes con resolución completa o parcial (Grados 0 a 1) de colitis o diarrea después de la reducción de corticosteroides.
	Diarrea o colitis Grado 4 o diarrea recurrente o colitis grado 3	Interrumpir de forma permanente.
Endocrinopatías (incluidas, entre otras, hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia)	Grado 3 o 4	Suspender BAVENCIO®  Reanudar BAVENCIO® en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) de endocrinopatías después de la reducción de corticosteroides.
Nefritis y Disfunción Renal	Creatinina sérica superior a 1.5 y hasta 6 veces el límite superior de lo normal	Suspender BAVENCIO®  Reanudar BAVENCIO en Pacientes con resolución completa o parcial (grado 0 a 1) de nefritis y de disfunción renal después de reducción de corticosteroides.
	Creatinina sérica más de 6 veces el límite superior de lo normal	Interrumpir de forma permanente.



Otras reacciones adversas relacionadas con la respuesta inmunitaria (incluyendo pero no limitado a miocarditis, pancreatitis, miositis, psoriasis, artritis, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, penfigoide, hipopituitarismo, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, dermatitis bullosa, síndrome de Stevens Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (RTE), rabdomiólisis, miastenia gravis, linfadenitis necrotizante histiocítica, desmielinización, vasculitis, anemia hemolítica, hipofisitis, iritis y encefalitis) †	Para cualquiera de los siguientes: Signos clínicos o síntomas de una reacción adversa inmunomediada no descrito anteriormente  Endocrinopatías Grado 3 o 4	Suspender BAVENCIO dependiendo de la evaluación clínica  Reanudar BAVENCIO en pacientes con resolución completa o parcial (Grados 0 a 1) de otras reacciones adversas relacionadas con la respuesta inmunitaria después de la reducción de corticoesteroides
	Para cualquiera de los siguientes: Reacciones adversas potencialmente mortales (excluyendo endocrinopatías)  Reacción adversa grave recurrente inmunomediada  Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas  Reacciones adversas mediadas por inmunidad grado 2 o 3 que duran 12 semanas o mas	Interrumpir de forma permanente.
Reacción relacionada con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de la perfusión
	Grado 3 o 4	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)

† Observado con BAVENCIO® o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1

En pacientes con RCC tratados con BAVENCIO® en combinación con axitinib:

- Si es ALT o AST  $\geq 3$  veces ULN pero  $<5$  veces ULN o bilirrubina total  $\geq 1.5$  veces ULN pero  $<3$  veces el ULN, suspender tanto BAVENCIO® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. Si es persistente (más de 5 días), considerar la terapia con corticosteroides [dosis inicial de 0.5 a 1 mg/kg/día] prednisona o equivalente seguido de una disminución gradual. Considerar reintroducción de un solo fármaco o reintroducción secuencial de ambos fármacos después de la recuperación. Reducir la dosis según la información completa de Prescripción de axitinib si se vuelve a aplicar con axitinib.
- Si es ALT o AST  $\geq 5$  veces ULN o  $> 3$  veces ULN con bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces ULN o bilirrubina total  $\geq 3$  veces ULN, suspender permanentemente BAVENCIO® y axitinib y considerar la terapia con corticosteroides [dosis inicial 1 a 2 mg/kg/día prednisona o equivalente seguido de una disminución gradual].

Cuando se administre BAVENCIO® en combinación con axitinib, revisar la Información de prescripción completa de axitinib para conocer las modificaciones de dosis recomendadas para axitinib.

Página 5 de 24

MERCK S.A.  
MARÍA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 35 de 70



## Administración

- Administrar la solución diluida durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril en línea, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micras).
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

### Neumonitis inmunomediada

BAVENCIO® puede causar neumonitis inmunomediada, incluidos casos fatales. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis y evaluar a los pacientes con sospecha de neumonitis con imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción gradual de los corticosteroides) para neumonitis de grado 2 o mayor. Suspender BAVENCIO® para neumonitis moderada (Grado 2) e interrumpir permanentemente para neumonitis grave (Grado 3), potencialmente mortal (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Se produjo neumonitis en el 1.2% de los pacientes que recibieron BAVENCIO, incluido un paciente (0.1%) con neumonitis Grado 5, uno (0.1%) con Grado 4 y cinco (0.3%) con Grado 3. La neumonitis inmunomediada llevó a la interrupción permanente de BAVENCIO® en el 0.3% de los pacientes. Entre los 21 pacientes con neumonitis inmunomediada, el tiempo medio de inicio fue 2.5 meses (rango: 3 días a 11 meses) y la duración media de la neumonitis fue de 7 semanas (rango: 4 días a 4 meses). Los 21 pacientes fueron tratados con corticosteroides sistémicos; 17 (81%) de los 21 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 8 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La resolución de la neumonitis se produjo en 12 (57%) de los 21 pacientes al momento del corte de datos.

### Hepatotoxicidad y Hepatitis inmunomediada

BAVENCIO® puede provocar hepatitis inmunomediada incluyendo casos mortales. Supervisar a los pacientes para detectar pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción gradual de los corticosteroides) en caso de hepatitis de grado 2 o mayor. Suspender BAVENCIO® en caso de la hepatitis inmunomediada moderada (Grado 2) hasta su resolución e interrumpir permanente para la hepatitis inmunomediada grave (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

- BAVENCIO® como Agente Único

La hepatitis inmunomediada ocurrió en el 0.9% de los pacientes que recibieron BAVENCIO®, incluidos dos (0.1%) pacientes con grado 5 y 11 (0.6%) pacientes con hepatitis inmunomediada grado 3. La hepatitis inmunomediada llevó a la interrupción permanente de BAVENCIO® en el 0.5% de los pacientes. Entre los 16 pacientes con



hepatitis inmunomediada, el tiempo medio de inicio fue 3.2 meses (rango: 1 semana a 15 meses) y la duración media de la hepatitis fue de 2.5 meses (rango: 1 día a 7.4+ meses). Los 16 pacientes fueron tratados con corticosteroides; 15 (94%) de los 16 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 14 días (rango: 1 día a 2.5 meses). La resolución de la hepatitis se produjo en nueve (56%) de los 16 pacientes en el momento del corte de datos.

•BAVENCIO® con Axitinib

BAVENCIO® en combinación con axitinib puede causar hepatotoxicidad con frecuencias superiores a las esperadas de grado 3 y 4 y elevación de ALT y AST. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan como monoterapia. Suspender BAVENCIO® y axitinib en caso de hepatotoxicidad moderada (Grado 2) e interrumpir permanentemente la combinación en caso de hepatotoxicidad severa o potencialmente letal (Grado 3 o 4). Administrar corticoesteroides conforme sea necesario.

En pacientes tratados con BAVENCIO® en combinación con axitinib en los ensayos avanzados de CCR, se reportaron aumentos Grados 3 y 4 en la ALT y en la AST en el 9% y el 7% de los pacientes, respectivamente. En pacientes con ALT  $\geq$  3 veces ULN (Grados 2-4, n = 82), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 92%. Entre los 73 pacientes que se volvieron a exponer con monoterapia de BAVENCIO® (59%) o axitinib (85%) o ambos (55%), 66% no tuvieron recurrencia de ALT  $\geq$  3 veces ULN. Se reportó hepatitis inmunomediada en el 7% de los pacientes, incluido el 4.9% con hepatitis inmunomediada grado 3 o 4. La hepatotoxicidad condujo a la discontinuación permanente en el 6.5% y la hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de BAVENCIO® o axitinib en el 5.3% de los pacientes. Entre los 35 pacientes con hepatitis inmunomediada, el tiempo medio de inicio fue de 2,8 meses (rango: 2.1 semanas a 14.5 meses) y la duración media de la hepatitis fue de 15 días (rango: 2 días a 9 meses). Treinta y cuatro pacientes fueron tratados con corticosteroides y un paciente fue tratado con un inmunosupresor no esteroideo; 33 pacientes recibieron corticosteroides en dosis altas durante una mediana de 21 días (rango: 4 días a 3 meses). La resolución de la hepatitis se produjo en 31 de los 35 pacientes al momento del corte de datos

Colitis inmunomediada

BAVENCIO® puede provocar colitis inmunomediada. Vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción gradual de los corticosteroides) en caso de colitis de grado 2 o mayor. Suspender BAVENCIO® en caso de la colitis moderada o grave (Grados 2 o 3) hasta su resolución. Interrumpir permanentemente BAVENCIO® en caso de colitis potencialmente letal (Grado 4) o recurrente (Grado 3) luego del reinicio de BAVENCIO®.

La colitis inmunomediada ocurrió en el 1.5% de los pacientes que recibieron BAVENCIO®, incluidos siete (0.4%) pacientes con colitis de grado 3. La colitis inmunomediada llevó a la interrupción permanente de BAVENCIO® en el 0.5% de los pacientes. Entre los 26 pacientes con colitis inmunomediada, el tiempo medio de inicio fue de 2.1 meses (rango: 2 días a 11 meses) y la duración media de la colitis fue de 6 semanas (rango: 1 día a 14+ meses). Los 26 pacientes fueron tratados con corticosteroides; 15 (58%) de los 26 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La resolución de la colitis



se produjo en 18 (70%) de los pacientes al momento del corte de datos

#### Endocrinopatías mediadas por inmunidad

BAVENCIO® puede provocar endocrinopatías mediadas por inmunidad

##### - Insuficiencia suprarrenal

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Administrar corticosteroides según sea apropiado para la insuficiencia suprarrenal. Suspender BAVENCIO por insuficiencia suprarrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4)

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 0.5% de los pacientes que recibieron BAVENCIO®, incluido un paciente (0.1%) con insuficiencia suprarrenal de grado 3. La insuficiencia suprarrenal inmunomediada llevó a la interrupción permanente de BAVENCIO® en el 0.1% de los pacientes. Entre los 8 pacientes con insuficiencia suprarrenal inmunomediada, el tiempo medio de inicio fue de 2.5 meses (rango: 1 día a 8 meses). Los ocho pacientes fueron tratados con corticosteroides; cuatro (50%) de los ocho pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 1 día (rango: 1 día a 24 días).

##### - Trastornos de la Tiroides (Hipotiroidismo/Hipertiroidismo)

BAVENCIO® puede provocar trastornos tiroideos mediados por inmunidad. Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado conforme a la evaluación clínica. Manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo hormonal. Iniciar el tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. Suspender BAVENCIO® en caso de trastornos tiroideos severos (grado 3) o potencialmente mortales (grado 4).

Se produjeron trastornos de la tiroides mediados por el sistema inmunitario en el 6% de los pacientes que recibieron BAVENCIO®, incluidos 3 (0.2%) trastornos de la tiroides mediados por el sistema inmunitario de grado 3. Los trastornos de la tiroides mediados por el sistema inmunitario llevaron a la interrupción de BAVENCIO® en el 0.1% de los pacientes. Se produjo hipotiroidismo en 90 pacientes (5%); hipertiroidismo en siete (0.4%) pacientes; y tiroiditis en cuatro (0.2%) pacientes tratados con BAVENCIO®. Entre los 98 pacientes con trastornos tiroideos inmunomediados, el tiempo medio de inicio fue de 2.8 meses (rango: 2 semanas a 13 meses) y la duración media no fue estimable (rango: 6 días o más de 26 meses). Los trastornos de la tiroides mediados por el sistema inmunitario se resolvieron en siete (7%) de los 98 pacientes

##### - Diabetes Mellitus Tipo 1

BAVENCIO® puede provocar diabetes mellitus tipo 1 incluyendo cetoacidosis diabética. Supervisar a los pacientes por hipoglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Suspender BAVENCIO® y administrar antihiper glucémicos o insulina en pacientes con hiper glucemia severa o potencialmente mortal (Grado  $\geq$  3). Reanudar el tratamiento con BAVENCIO® cuando se logre el control metabólico con el reemplazo de insulina o antihiper glucémicos.

La diabetes mellitus tipo 1 sin una etiología alternativa ocurrió en el 0.1% de los pacientes, incluidos dos casos de hiper glucemia de grado 3 que llevaron a la interrupción permanente de BAVENCIO®.

#### Nefritis Inmunomediada y Disfunción Renal

Página 8 de 24

MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.318

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 38 de 70



BAVENCIO® puede provocar nefritis inmunomediada. Monitorear a los pacientes para detectar un aumento de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción gradual de los corticosteroides) en caso de nefritis de grado 2 o mayor. Suspender BAVENCIO® para la nefritis moderada o severa (Grados 2 o 3) hasta su resolución a  $\leq$  Grado 1. Interrumpir permanentemente BAVENCIO® en caso de nefritis potencialmente letal (Grado 4). Se produjo nefritis inmunomediada en el 0.1% de los pacientes que recibieron BAVENCIO®. BAVENCIO® fue suspendido permanentemente en este paciente.

#### Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

BAVENCIO® puede provocar reacciones adversas inmunomediadas y fatales. Estas reacciones mediadas por inmunidad pueden involucrar cualquier órgano o sistema. La mayoría de las reacciones inmunitarias se manifiestan inicialmente durante el tratamiento con BAVENCIO®; sin embargo, las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario pueden ocurrir después de la interrupción de BAVENCIO®.

En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por el sistema inmune, evaluar para confirmar o descartar una reacción adversa inmunomediada y para excluir otras causas. Dependiendo de la gravedad de la reacción adversa, suspender o interrumpir permanentemente BAVENCIO®, administrar corticosteroides en dosis altas y, si corresponde, iniciar una terapia de reemplazo hormonal. Luego de mejorar a Grado 1 o menos, inicie la disminución de dosis de corticosteroides. Reanudar BAVENCIO® cuando la reacción adversa inmunomediada permanece en Grado 1 o menos después de la reducción de dosis de corticoesteroides. Interrumpir permanentemente BAVENCIO® por cualquier reacción adversa inmunomediada severa (Grado 3) que se repita y por cualquier reacción adversa inmunomediada que ponga en peligro la vida. Las siguientes reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario y clínicamente significativas se produjeron con una incidencia de menos del 1% de los pacientes que recibieron BAVENCIO® como agente único o en 489 pacientes que recibieron BAVENCIO® en combinación con axitinib: miocarditis mediada por inmunidad incluyendo casos fatales, pancreatitis, incluidos casos fatales, miositis inmunomediada, psoriasis, artritis, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, penfigoide, hipopituitarismo, uveítis, síndrome de Guilla in-Barré y respuesta inflamatoria sistémica. Las siguientes reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario, clínicamente significativas, se han notificado con otros productos de esta clase: dermatitis ampollosa, síndrome de Stevens Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (RTE), rabdomiólisis, miastenia gravis, linfadenitis necrotizante histiocítica, desmielinización, vasculitis, anemia hemolítica, hipofisitis, iritis y encefalitis

#### Reacciones relacionadas con la perfusión

BAVENCIO® puede provocar reacciones relacionadas con la perfusión potencialmente mortales o severas. Medicar previamente con un antihistamínico y con paracetamol antes de las primeras 4 infusiones. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión que incluyen pirexia, escalofríos, sofocos, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria. Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión para reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión. Detener la perfusión y suspender permanentemente BAVENCIO® para reacciones graves relacionadas con la perfusión (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4).

Página 9 de 24

MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 39 de 70



Las reacciones relacionadas con la perfusión ocurrieron en el 25% de los pacientes tratados con BAVENCIO®, incluyendo tres (0.2%) reacciones relacionadas con la perfusión Grado 4 y nueve (0.5%) Grado 3. Noventa y tres por ciento de los pacientes recibieron premedicación con antihistamínico y paracetamol. Once (92%) de los 12 pacientes con reacciones Grado  $\geq$  3 fueron tratados con corticoesteroides intravenosos. Catorce por ciento de los pacientes tuvieron reacciones relacionadas con la perfusión que ocurrieron después de que se completó la perfusión de BAVENCIO®

#### Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)

BAVENCIO® en combinación con axitinib puede causar eventos cardiovasculares severos y fatales. Considerar evaluaciones iniciales y periódicas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Monitorear signos y síntomas de eventos cardiovasculares. Optimizar el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes o la dislipidemia. Suspender BAVENCIO® y axitinib en caso de eventos cardiovasculares de Grado 3-4.

Ocurrieron MACEs en el 7% de los pacientes con CCR avanzado tratados con BAVENCIO® en combinación con axitinib en comparación con el 3.4% tratado con sunitinib en un ensayo aleatorizado, JAVELIN Renal 101. Estos eventos incluyeron muerte por eventos cardíacos (1.4%), infarto de miocardio de grado 3-4 (2.8%) e insuficiencia cardíaca congestiva de grado 3-4 (1.8%). El tiempo medio de inicio de MACE fue de 4.2 meses (rango: 2 días a 24.5 meses).

#### Toxicidad Embrio-Fetal

Basándose en su mecanismo de acción, BAVENCIO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD- 1/PD-L1 puede conducir a un mayor riesgo de rechazo inmune del feto en desarrollo, lo que resulta en la muerte fetal. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma BAVENCIO®, informe al paciente sobre el riesgo potencial para un feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BAVENCIO® y por lo menos un mes después de la última dosis de BAVENCIO®.

#### Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

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

No se han realizado estudios de fertilidad con avelumab; sin embargo, se incluyó una evaluación de los órganos reproductores masculinos y femeninos en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 3 meses en monos Cynomolgus. La administración semanal de avelumab no produjo efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos.

#### Toxicología Animal y/o Farmacología

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-L1/PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y aumentó las respuestas inflamatorias. Los ratones

Página 10 de 24

MERCK S.A  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA LAPODERADA  
M.N. 12.048 / M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 40 de 70



knock-out para PD-1 infectados con M. tuberculosis exhiben una marcada disminución de la sobrevivencia en comparación con los controles de tipo salvaje, que se correlacionaron con una mayor proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones knock-out PD-L1 y PD-1 y los ratones que recibieron el anticuerpo bloqueador PD-L1 también mostraron una sobrevivencia reducida luego de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

Basándose en su mecanismo de acción, BAVENCIO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de BAVENCIO® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede conducir a un mayor riesgo de rechazo inmune del feto en desarrollo, lo que resulta en la muerte fetal. Se sabe que las inmunoglobulinas IgG1 humanas (IGG1) cruzan la placenta. Por lo tanto, BAVENCIO® tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, informe al paciente sobre el riesgo potencial para un feto.

### Datos en Animales

No se han realizado estudios de reproducción en animales con BAVENCIO® para evaluar su efecto sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. En modelos murinos de embarazo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 interrumpe la tolerancia al feto y produce un aumento de la pérdida fetal; por lo tanto, los riesgos potenciales de administrar BAVENCIO® durante el embarazo incluyen mayores tasas de aborto o muerte fetal. Como se informó en la literatura, no hubo malformaciones relacionadas con el bloqueo de la señalización de PD-1/PD-L1 en la descendencia de estos animales; sin embargo, los trastornos inmunomediados ocurrieron en ratones knock-out PD-1 y PD-L1. Según su mecanismo de acción, la exposición fetal a BAVENCIO® puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos relacionados con el sistema inmunitario o alterar la respuesta inmunitaria normal.

### Lactancia

No hay información sobre la presencia de avelumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Dado que muchos medicamentos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche materna, se aconseja a una mujer en período de lactancia que no amamante durante el tratamiento y durante al menos un mes después de la última dosis de BAVENCIO® debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes amamantados.

## Mujeres y Hombres en Edad Fértil

### Anticoncepción

Basándose en su mecanismo de acción, BAVENCIO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aconseje a las mujeres en edad fértil que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BAVENCIO® y por lo menos 1 mes después de la última dosis de BAVENCIO®.

Página 11 de 24

MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 41 de 70



### Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia de BAVENCIO® se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años o más para MCC metastásico. El uso de BAVENCIO® en este grupo de edad está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de BAVENCIO® en adultos con datos farmacocinéticos de la población adicionales, que demuestran que la edad y el peso corporal no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la exposición al estado estacionario de avelumab, que la exposición al fármaco que es, en general, similar entre adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más para los anticuerpos monoclonales, y que el curso de MCC es suficientemente similar en pacientes adultos y pediátricos para permitir la extrapolación de datos en adultos a pacientes pediátricos. La dosis recomendada en pacientes pediátricos de 12 años o más es la misma que en adultos.

La seguridad y la eficacia de BAVENCIO® no se han establecido en pacientes pediátricos de menos de 12 años.

### Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de BAVENCIO® en MCC no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 434 pacientes asignados al azar a BAVENCIO® 10 mg/kg administrados en combinación con axitinib 5 mg dos veces al día en el ensayo JAVELIN Renal 101, el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se reportó diferencia general en cuanto a seguridad o eficacia entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se describen en este prospecto:

- Neumonitis mediadas por inmunidad
- Hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada
- Colitis inmunomediada
- Endocrinopatías inmunomediada
- Nefritis y Disfunción Renal mediadas por inmunidad
- Otras reacciones adversas mediadas por inmunidad
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Eventos adversos cardiovasculares mayores

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Página 12 de 24

MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.819

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 42 de 70



Los datos descritos en esta sección reflejan la exposición a BAVENCIO® 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas como agente único en 1738 pacientes inscritos en las pruebas de JAVELIN Merkel 200 y JAVELIN Tumor Sólido y a BAVENCIO® 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con axitinib 5 mg por vía oral dos veces al día en 489 pacientes incluidos en los ensayos JAVELIN Renal 100 y JAVELIN Renal 101. En la población de monoterapia con BAVENCIO®, el 24% de los pacientes estuvo expuesto durante  $\geq 6$  meses y el 7% estuvo expuesto durante  $\geq 12$  meses. Las características poblacionales de BAVENCIO® en combinación con axitinib se muestran a continuación. Cuando se utilizó BAVENCIO® en combinación con axitinib, el 70% de los pacientes estuvo expuesto durante  $\geq 6$  meses y el 31% estuvo expuesto durante  $\geq 12$  meses. Se utilizaron los siguientes criterios para clasificar una reacción adversa como inmunomediada: inicio dentro de los 90 días posteriores a la última dosis de BAVENCIO®, sin resolución espontánea dentro de los 7 días del inicio, tratamiento con corticosteroides u otros inmunosupresores o terapia de reemplazo hormonal, biopsia compatible con reacción inmunomediada, y ninguna otra etiología clara.

#### Carcinoma Metastásico de Células de Merkel

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a BAVENCIO® 10 mg/kg por vía intravenosa cada dos semanas en 88 pacientes con MCC metastásico que se enrolaron en el ensayo JAVELIN Merkel 200. Los pacientes con alguna de las siguientes afecciones fueron excluidos: enfermedad autoinmune; condiciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica; trasplante previo de células madre o de órganos alogénicos; tratamiento previo con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4; metástasis en sistema nervioso central (SNC); infección con VIH, hepatitis B, o hepatitis C, o puntuación del desempeño ECOG  $> 2$ .

La duración promedio de la exposición a BAVENCIO® fue de 4 meses (rango 2 semanas a 21 meses). El cuarenta por ciento de los pacientes recibió BAVENCIO® durante más de 6 meses y el 14% recibió tratamiento durante más de un año. Las características de la población del estudio fueron: edad media de 73 años (rango: 33 a 88), 74% hombres, 92% blancos, puntuación de rendimiento ECOG de 0 (56%) o 1 (44%), y 65% de los pacientes tuvieron una terapia previa contra el cáncer para el MCC metastásico y el 35% tenía dos o más terapias anteriores.

BAVENCIO® se suspendió permanentemente por reacciones adversas en seis (7%) pacientes; Las reacciones adversas que causaron la interrupción permanente fueron íleo, transaminitis de grado 3, elevación de creatinina-quinasa grado 3, nefritis tubulointersticial, y efusión pericárdica Grado 3. BAVENCIO® se suspendió temporalmente en 21 (24%) pacientes por eventos adversos, excluyendo la interrupción temporal de la dosis por reacciones relacionadas con la perfusión en las que la infusión se reinició el mismo día. La reacción adversa más común que requirió la interrupción de la dosis fue la anemia. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en más de un paciente fueron lesión renal aguda, anemia, dolor abdominal, íleo, astenia y celulitis. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, reacciones relacionadas con la perfusión, erupción cutánea, disminución del apetito y edema periférico.

La Tabla 2 y Tabla 3 resumen la incidencia de reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que ocurrieron en pacientes que recibieron BAVENCIO®.



**Tabla 2: Reacciones adversas en  $\geq 10\%$  de pacientes que recibieron BAVENCIO® en el ensayo de JAVELIN Merkel 200**

Reacciones Adversas	BAVENCIO® (N=88)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %
<b>Trastornos Generales</b>		
Fatiga <sup>a</sup>	50	2
Reacción relacionada con la infusión <sup>b</sup>	22	0
Edema periférico <sup>c</sup>	20	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Trastornos musculoesqueléticos	32	2
Artralgia	16	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
constipación	17	1
dolor abdominal	16	2
Vómito	13	0
<b>Trastornos de la piel y Tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>f</sup>	22	0
Prurito <sup>g</sup>	10	0
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	20	2
Peso disminuido	15	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>		
Tos	18	0
Disnea <sup>h</sup>	11	1
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
<b>Trastornos Vasculares</b>		
Hipertensión	13	6

<sup>a</sup> Fatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia

<sup>b</sup> La reacción relacionada con la infusión es un término compuesto que Incluye hipersensibilidad a los medicamentos, hipersensibilidad, escalofríos, pirexia, dolor de espalda e hipotensión

<sup>c</sup> Edema periférico es un término compuesto que incluye edema periférico e hinchazón periférica

<sup>d</sup> El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en extremidades

<sup>e</sup> El dolor abdominal es un término compuesto que incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior

<sup>f</sup> Erupción Es un término compuesto que incluye erupción maculo-papular, eritema y dermatitis ampollosa



<sup>g</sup> Prurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito generalizado

<sup>h</sup> La disnea es un término compuesto que incluye disnea y disnea de esfuerzo

**Tabla 3: Anomalías de laboratorio seleccionadas con tratamiento emergente \* en pacientes con BAVENCIO® en el ensayo JAVELIN Merkel 200**

Pruebas de laboratorio	Cualquier Grado (N=88) %	Grado 3-4 (N=88) %
<b>Química</b>		
Incremento de aspartato aminotransferasa (AST)	34	1
Incremento de alanino-aminotransferasa (ALT)	20	5
Incremento de lipasa	14	4
Incremento de amilasa	8	1
Incremento de bilirrubina	6	1
Hiperglucemia**	-	7
<b>Hematología</b>		
Anemia	35	9
Linfopenia	49	19
Trombocitopenia	27	1
Neutropenia	6	1

\* Tratamiento-emergente consiste en una nueva serie de anomalías de laboratorio o un empeoramiento de una anomalía de laboratorio de referencia

\*\* Hiperglucemia limitada a eventos de grado  $\geq 3$  ya que las mediciones en ayunas no se obtuvieron de forma rutinaria

### Carcinoma Avanzado de Células Renales

La seguridad de BAVENCIO® se evaluó en JAVELIN Renal 101. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune distinta de la diabetes mellitus tipo I, el vitíligo, la psoriasis o los trastornos de la tiroides que no requieren tratamiento inmunosupresor. Pacientes que recibieron BAVENCIO® 10 mg/kg cada 2 semanas administradas en combinación con axitinib 5 mg dos veces al día (N = 434) o sunitinib 50 mg una vez al día durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso (N = 439).

En la rama de BAVENCIO® plus axitinib, el 70% estuvo expuesto a BAVENCIO® durante  $\geq 6$  meses y el 29% estuvo expuesto durante  $\geq 1$  año en JAVELIN Renal 101.

La edad media de los pacientes tratados con BAVENCIO® en combinación con axitinib fue de 62 años (rango: 29 a 83), el 38% de los pacientes tenía 65 años o más, el 71% eran hombres, el 75% eran blancos, y la puntuación del desempeño ECOG fue 0 (64%) o 1 (36%).

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.8% de los pacientes que recibieron BAVENCIO® en combinación con axitinib. Estos incluyeron muerte cardíaca súbita (1.2%), accidente cerebrovascular (0.2%), miocarditis (0.2%) y pancreatitis necrotizante (0.2%).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 35% de los pacientes que recibieron



BAVENCIO® en combinación con axitinib. Las reacciones adversas graves en  $\geq 1\%$  de los pacientes incluyeron diarrea (2.5%), disnea (1.8%), hepatotoxicidad (1.8%), enfermedad tromboembólica venosa (1.6%), injuria renal aguda (1.4%) y neumonía (1.2%).

La interrupción permanente debida a una reacción adversa de BAVENCIO® o axitinib ocurrió en el 22% de los pacientes: 19% solo BAVENCIO®, 13% solo axitinib, y 8% ambos fármacos. Las reacciones adversas más comunes ( $> 1\%$ ) que resultaron en la interrupción permanente de BAVENCIO o la combinación fueron hepatotoxicidad (6%) y reacción relacionada con la infusión (1,8%).

Las interrupciones o reducciones de las dosis debidas a una reacción adversa, excluidas las interrupciones temporales de las infusiones de BAVENCIO® debidas a reacciones relacionadas con la perfusión, se produjeron en el 76% de los pacientes que recibieron BAVENCIO® en combinación con axitinib. Esto incluye la interrupción de BAVENCIO® en el 50% de pacientes. Axitinib se interrumpió en el 66% y se redujo la dosis en el 19% de los pacientes. La reacción adversa más común ( $> 10\%$ ) que resultó en la interrupción de BAVENCIO® fue diarrea (10%) y las reacciones adversas más comunes que resultaron en interrupción o reducción de la dosis de axitinib fueron diarrea (19%), hipertensión (18%), Eritrodisestesia palmo-plantar (18%), y hepatotoxicidad (10%).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) en pacientes que recibieron BAVENCIO® en combinación con axitinib fueron diarrea, fatiga, hipertensión, dolor musculoesquelético, náuseas, mucositis, eritrodisestesia palmo-plantar, disfonía, disminución del apetito, hipotiroidismo, erupción, hepatotoxicidad, tos, disnea, dolor abdominal y cefalea.

Cuarenta y ocho (11%) de los pacientes tratados con BAVENCIO® en combinación con axitinib recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a  $\geq 40$  mg diarios debido a una reacción adversa inmunitaria.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con BAVENCIO® en combinación con axitinib.

**Tabla 4: Reacciones adversas ( $\geq 20\%$ ) de los pacientes que recibieron BAVENCIO® en Combinación con Axitinib (Ensayo JAVELIN Renal 101)<sup>1</sup>**

Reacciones Adversas	BAVENCIO® plus Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>2</sup>	62	8	48	2.7
Nausea	34	1.4	39	1.6
Mucositis <sup>3</sup>	34	2.8	35	2.1
Hepatotoxicidad <sup>4</sup>	24	9	18	3.6
dolor abdominal <sup>5</sup>	22	1.4	19	2.1
<b>Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración</b>				
Fatiga <sup>6</sup>	53	6	54	6
<b>Trastornos Vasculares</b>				



Hipotensión <sup>7</sup>	50	26	36	17
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>8</sup>	40	3.2	33	2.7
<b>Trastornos de la piel y Tejido subcutáneo</b>				
Eritrodiesia palmar-plantar	33	6	34	4
Erupción <sup>9</sup>	25	0.9	16	0.5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Disfonía	31	0.5	3.2	0
Disnea <sup>10</sup>	23	3.0	16	1.8
Tos	23	0.2	19	0
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>				
Disminución del apetito	26	2.1	29	0.9
<b>Trastornos endócrinos</b>				
Hipotiroidismo	25	0.2	14	0.2
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>				
Cefalea	21	0.2	16	0.2

La toxicidad se clasificó según los criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos. Versión 4.03 (NCI CTCAE v4).

<sup>1</sup> El ensayo no fue diseñado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de reacciones adversas entre BAVENCIO en combinación con axitinib y sunitinib

<sup>2</sup> Diarrea es un término compuesto que incluye diarrea, colitis autoinmune y colitis

<sup>3</sup> Mucositis es un término compuesto que incluye inflamación de la mucosa y estomatitis

<sup>4</sup> Hepatotoxicidad es un término compuesto que incluye aumento de ALT, aumento de AST, hepatitis autoinmune, conjugado de bilirrubina, aumento de conjugado de bilirrubina, aumento de bilirrubina en sangre, injuria hepática inducida por fármacos, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis fulminante,

lesión hepatocelular, hepatotoxicidad Hiperbilirrubinemia, hepatitis inmunomediada, aumento de la prueba de función hepática, trastorno hepático, lesión hepática y aumento de las transaminasas

<sup>5</sup> El dolor abdominal es un término compuesto que incluye dolor abdominal, dolor de flanco, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

<sup>6</sup> Fatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia

<sup>7</sup> La hipertensión es un compuesto que incluye hipertensión y crisis hipertensiva

<sup>8</sup> El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor de espalda, dolor óseo, malestar musculoesquelético, dolor de cuello, dolor de columna y dolor de extremidades

<sup>9</sup> Erupción es un término compuesto que incluye erupción, erupción generalizada, erupción cutánea, erupción maculo-papular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, y erupción pustular

<sup>10</sup> La disnea es un término compuesto que incluye disnea de esfuerzo y disnea en reposo

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que ocurrieron en menos del 20% de los pacientes en JAVELIN Renal 101 incluyeron artralgia, disminución de peso y escalofríos.

Los pacientes recibieron medicación previa con un antihistamínico y paracetamol antes de cada infusión. Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 12% (Grado 3: 1.6%; no en el Grado 4) de los pacientes tratados con BAVENCIO® en combinación con axitinib.

La Tabla 5 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes tratados con BAVENCIO® en combinación con axitinib.

**Tabla 5: Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde el inicio del estudio en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron BAVENCIO® en combinación con**

Página 17 de 24

MERCK S/A  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 47 de 70



## Axitinib (Ensayo JAVELIN Renal 101)<sup>1</sup>

Anomalía de Laboratorio	BAVENCIO <sup>®</sup> plus Axitinib <sup>2</sup>		Sunitinib <sup>2</sup>	
	Cualquier Grado %	Grado 3- 4 %	Cualquier Grado %	Grado 3-4 %
<b>Química</b>				
Incremento de triglicéridos de la sangre	71	13	48	5
Incremento de creatinina en sangre	62	2.3	68	1.4
Incremento de colesterol en sangre	57	1.9	22	0.7
Incremento de alanino aminotransferasa (ALT)	50	9	46	3.2
Incremento de Aspartato Aminotransferasa (AST)	47	7	57	3.2
Disminución de sodio en sangre	38	9	37	10
Incremento de lipasa	37	14	25	7
Incremento de potasio en sangre	35	3.0	28	3.9
Incremento de bilirrubina sanguínea	21	1.4	23	1.4
<b>Hematología</b>				
Disminución del conteo de plaquetas	27	0.7	80	15
Disminución de hemoglobina	21	2.1	65	8

<sup>1</sup> El ensayo no fue diseñado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de anomalías de laboratorio entre BAVENCIO<sup>®</sup> en combinación con axitinib y sunitinib

<sup>2</sup> La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto datos iniciales como al menos una medición de laboratorio disponible: Grupo BAVENCIO<sup>®</sup> en combinación con axitinib (rango: 413 a 428 pacientes) y el grupo de sunitinib (rango 405 a 433 pacientes).

Las pautas de manejo para estas reacciones adversas se describen en **Advertencias y Precauciones especiales de uso.**

### Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad del anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse influida por varios factores, incluida la metodología del análisis, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra avelumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos puede ser engañosa.

De los 1738 pacientes tratados con 10 mg/kg de avelumab como una perfusión intravenosa cada 2 semanas, se evaluaron 1558 en relación a anticuerpos antimedamentos (ADA) surgidos durante el tratamiento y 64 (4,1 %) dieron positivo. El desarrollo de ADA contra avelumab no pareció alterar el perfil farmacocinético ni el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión.

Página 18 de 24

MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 48 de 70



De los 480 pacientes tratados con BAVENCIO 10 mg / kg como una perfusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib dos veces al día, 453 fueron evaluables para el tratamiento de ADA emergente y en 66 pacientes (15 %) dio positivo. Se utilizó un nuevo método de ADA con sensibilidad mejorada en la población de RCC. Los pacientes que dieron positivo para ADA emergente tuvieron una exposición sistémica a BAVENCIO disminuida. El desarrollo de ADA emergente contra avelumab no pareció alterar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión.

#### 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**

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas. El tratamiento debe dirigirse 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.**

#### **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.

#### **Instrucciones de Uso – Preparación y administración**

##### Preparación

- Inspeccionar visualmente el vial para detectar partículas y decoloración. BAVENCIO® es una solución transparente, incolora o ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas.
- Extraer el volumen requerido de BAVENCIO® del vial e inyectar en una bolsa de infusión de 250 ml que contenga solución para inyección de cloruro de sodio al 0.9% o solución para inyección de cloruro de sodio al 0.45%.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución diluida y evitar la formación de espuma o el fraccionamiento excesivo de la solución.
- Inspeccionar la solución para asegurarse de que sea clara, incolora y libre de partículas visibles.
- Desechar cualquier vial utilizado parcialmente o vacío.

##### Almacenamiento de solución diluido de BAVENCIO®:

- Proteger de la luz.



- A temperatura ambiente, hasta 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la dilución. o
- En refrigeración entre 2°C a 8°C durante no más de 24 horas desde el momento de la dilución. Si está refrigerada, dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.
- No congele ni agite la solución diluida

#### Administración

- Administrar la solución diluida durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril en línea, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micras).
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

#### **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.

#### **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

Recomiende al paciente que lea la Información para Pacientes adjunta al envase de BAVENCIO®

#### **Reacciones adversas inmunomediadas**

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario que requieren corticosteroides o terapia de reemplazo hormonal, que incluyen, entre otros:

- Neumonitis: Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con médico de inmediato si tiene tos nueva o si empeora, dolor de pecho o falta de aire.
- Hepatitis: Recomendé a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato por ictericia, náuseas o vómitos intensos, dolor en el lado derecho del abdomen, letargo o moretones o sangrado fácil.
- Colitis: Recomendé a los pacientes que se pongan en contacto con su médico de inmediato si tienen diarrea o dolor abdominal.
- Endocrinopatías: Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato para detectar signos o síntomas de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus.
- Nefritis y Disfunción Renal: Recomendé a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato para detectar signos o síntomas de nefritis, como disminución

Página 20 de 24

MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 50 de 70



de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de los tobillos, pérdida de apetito y cualquier otro síntoma de disfunción renal.

### **Reacciones relacionadas con la perfusión**

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato para detectar signos o síntomas de posibles reacciones relacionadas con perfusión.

### **Eventos adversos cardiovasculares mayores**

Aconseje a los pacientes que reciben BAVENCIO® en combinación con axitinib que se comuniquen con su médico de inmediato para detectar signos o síntomas de eventos cardiovasculares que incluyen, entre otros, molestias en el pecho, disnea o edema periférico nuevos o que empeoran.

### **Toxicidad Embrio-Fetal**

Avise a las mujeres en edad fértil de que BAVENCIO® puede causar daño fetal. Instruya a las mujeres para que usen un método anticonceptivo eficaz durante y al menos un mes después de la última dosis de BAVENCIO®.

### **Lactancia**

Recomiende a las madres lactantes que no amamenten mientras toman BAVENCIO® y durante al menos un mes después de la dosis final.

## **INFORMACIÓN COMPLETA DE ESTUDIOS CLÍNICOS**

### Eficacia clínica y seguridad

#### Carcinoma de células de Merkel (estudio EMR100070-003- NCT02155647)

La eficacia y seguridad de BAVENCIO® se demostró en el ensayo JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647), un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo, realizado en pacientes con MCC metastático histológicamente confirmada cuya enfermedad había progresado con o después de la quimioterapia administrada para distantes enfermedad metastásica. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune; condiciones médicas que requieren inmunosupresión sistémica; trasplante previo de células madre o de órganos alogénicos; tratamiento previo con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-CTLA-4; metástasis en CNS; infección con VIH, hepatitis B, o hepatitis C, o puntuación del desempeño ECOG  $\geq$  2.

Los pacientes recibieron BAVENCIO® 10 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes con progresión radiológica de la enfermedad no asociados con un deterioro clínico significativo, definido como síntomas nuevos o que empeoran, sin cambios en el estado funcional durante más de 2 semanas y sin necesidad de terapia de rescate, podían continuar el tratamiento. Las evaluaciones de respuesta tumoral se realizaron cada 6 semanas. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta global (ORR) confirmada según los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1 según lo evaluó un comité de revisión central independiente ciego (IRC) y la duración de la respuesta evaluada por el IRC. El análisis de eficacia se realizó cuando el último paciente incluido había completado 12 meses de seguimiento.

Se enrolaron un total de 88 pacientes. Las características iniciales de los pacientes fueron una mediana de edad de 73 años (rango: 33 a 88), el 74% de los pacientes eran hombres, el 92% eran blancos y la puntuación del desempeño ECOG fue 0 (56%) o 1 (44%). El setenta y cinco por ciento de los pacientes tenían 65 años o más, el 35% tenía



75 o más y el 3% tenía 85 o más. Se informó que el sesenta y cinco por ciento de los pacientes habían recibido una terapia antineoplásica previa para CCM metastásico y el 35% tenía dos o más terapias previas. El 53% de los pacientes tenía metástasis viscerales. A todos los pacientes se les evaluaron muestras de tumores para determinar la expresión de PD-L1; de estos, 66% fueron positivos para PD-L1 ( $\geq 1\%$  de células tumorales), el 18% era negativo para PD-L1 y el 16% tenía resultados no evaluables mediante un ensayo de inmunohistoquímica en investigación. Las muestras de tumores de archivo se evaluaron para el poliomavirus de células de Merkel (MCV) utilizando un ensayo de investigación; De los 77 pacientes con resultados evaluables, el 52% tenía evidencia de MCV.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 6. Se observaron respuestas en pacientes independientemente de la expresión de tumor PD-L1 o la presencia de MCV.

**Tabla 6: Resultados de Eficacia en el Ensayo JAVELIN Merkel 200**

<b>Criterios de Valoración de Eficacia</b>	<b>Resultados (N=88)</b>
<b>Tasa de Respuesta Global (ORR)</b> Tasa de Respuesta Global (95%) Tasa de Respuesta completa (CR), (95 CI) Tasa de Respuesta parcial (PR), (95%CI)	33.0% (23.3%, 43.8%) 11.4% (6.6%, 19.9%) 21.6% (13.5%, 31.7%)
<b>Duración de la respuesta (DOR)</b> Rango en meses Pacientes con DOR $\geq 6$ meses, n (%) Pacientes con DOR $\geq 12$ meses, n (%)	N=29 2.8 a 23.3+ 25 (86%) 13 (45%)

CI: Intervalo de Confianza

#### Carcinoma Avanzado de Células Renales (RCC Estudio B9991003-NCT02684006)

La eficacia y seguridad de BAVENCIO en combinación con axitinib se demostró en el ensayo JAVELIN Renal 101 (NCT02684006), un estudio abierto, multicéntrico, abierto, de BAVENCIO en combinación con axitinib en 886 pacientes con CCR avanzado no tratado, independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 [población por intención de tratar (ITT)]. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune o condiciones que requirieran inmunosupresión sistémica.

La aleatorización se estratificó según el Estado de desempeño (PS) del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) (0 contra 1) y la región (Estados Unidos vs. Canadá/Europa Occidental vs. el resto del mundo). Los pacientes se aleatorizaron (1: 1) a uno de los siguientes brazos de tratamiento:

BAVENCIO® 10 mg/kg infusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con axitinib 5 mg oral dos veces al día (N=442). Los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día sin Grado 2 o mayores eventos adversos relacionados con axitinib grado 2 durante 2 semanas consecutivas podían aumentar a 7 mg y luego a 10 mg dos veces al día. Axitinib podía ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y, posteriormente, a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Sunitinib 50 mg una vez al día por vía oral durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso (N = 444) hasta la progresión radiográfica o clínica o toxicidad inaceptable.



El tratamiento con BAVENCIO® y axitinib continuó hasta una evaluación de progresión de la enfermedad definida por RECIST v1.1 mediante la evaluación de la Revisión Central Independiente Cegada (BICR) o una toxicidad inaceptable. La administración BAVENCIO® y axitinib se permitieron más allá de la progresión de la enfermedad definida por RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y que el investigador consideraba que se estaba obteniendo un beneficio clínico. La evaluación del estado del tumor se realizó al inicio del estudio, después de la aleatorización en 6 semanas, luego cada 6 semanas hasta 18 meses después de la aleatorización, y cada 12 semanas hasta que se documente la progresión confirmada de la enfermedad por BICR.

Las características iniciales fueron una mediana de edad de 61 años (rango: 27 a 88), 38% de los pacientes tenían 65 años o más, 75% eran hombres, 75% eran blancos y el ECOG PS fue 0 (63%) o 1 (37%), respectivamente. La distribución de los pacientes según los grupos de riesgo de la Base de datos de carcinoma de células renales metastásicas internacionales (IMDC, por sus siglas en inglés) fue 21% favorable, 62% intermedia y 16% pobre.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la sobrevida libre de progresión (PFS), según lo evaluado por un BICR utilizando RECIST v1.1 y la sobrevida general (OS) en pacientes con tumores positivos para PD-L1 mediante un ensayo clínico (nivel de expresión de PD-L1  $\geq$  1%) Dado que la PFS fue estadísticamente significativa en pacientes con tumores positivos para PD-L1 [HR 0,61 (IC del 95%: 0.48, 0.79)], luego se evaluó en la población ITT y también se demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS en la población ITT .

Con una mediana de seguimiento de la sobrevida general de 19 meses, los datos de sobrevida general fueron inmaduros, con un 27% de muertes en la población ITT.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 7 y Figura 1.

**Tabla 7: Resultados de Eficacia del Ensayo JAVELIN Renal 101 ITT**

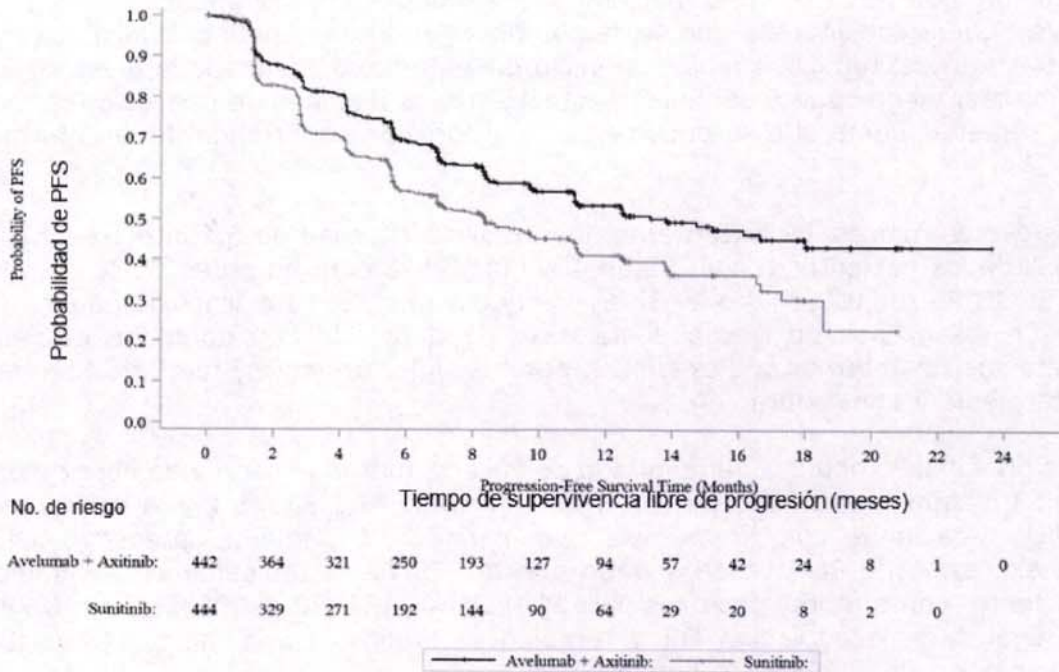
<b>Criterios de Valoración de Eficacia (A partir de la Evaluación BICR)</b>	<b>BAVENCIO plus Axitinib (N=442)</b>	<b>Sunitinib (N=444)</b>
<b>Sobrevida libre de Progresión (PFS)</b>		
Eventos (%)	180 (41)	216 (49)
Mediana en meses (95% CI)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
Índice de riesgo (95% CI)	0.69 (0.56, 0.84)	
Valor p de 2 colas*	0.0002	
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada (OOR)</b>		
Tasa de respuesta objetiva n (%)	227 (51.4)	114 (25.7)
95% CI	(46.6, 56.1)	(21.7, 30.0)
Respuesta completa (CR) n (%)	15 (3.4)	8 (1.8)
Respuesta Parcial (PR) n (%)	212 (48)	106 (24)

BICR: Revisión Central Independiente Cegada; CI: Intervalo de Confianza; NE: No estimable.

\* valor p basado en el rango de registro estadístico.



**Figura 1: Estimaciones de K-M para PFS basadas en la evaluación BICR - ITT**



**Advertencias de éste y todos los medicamentos**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro: 58.775

Elaborado por \*: Merck Serono S.A. Sucursal Aubonne, Zone Industrielle de l' Ourietta, Morgues, Aubonne, Suiza

Acondicionado por: Ares Trading Uruguay S.A. Ruta 8 km 17.500 Edificio Merck Serono,, 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: Julio 2019

Fuente: US PI Jun 2019



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

\*Los elaboradores deben ser modificados de acuerdo a la ruta de abastecimiento elegida.

Página 24 de 24

**MERCK S.A.**  
 MARIA EUGENIA BUTTI  
 DIRECTORA TECNICA APODERADA  
 M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-36550124- MERCK - Prospectos - Certificado N58775.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.21 18:03:58 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.21 18:04:00 -03'00'



## Proyecto de Prospecto: Información para el paciente

**BAVENCIO®**  
**Avelumab 20 mg/mL**  
Concentrado para solución para perfusión

### MEDICAMENTO AUTORIZADO 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. Antes de recibir BAVENCIO®
3. ¿Cuál es la información más importante que debo conocer de BAVENCIO®?
4. ¿Cómo recibiré BAVENCIO®?
5. ¿Cómo conservar BAVENCIO®?
6. Posibles efectos adversos
7. Contenido del envase e información adicional

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

BAVENCIO® es un medicamento de prescripción utilizado para tratar:

- un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma de células de Merkel (MCC) en adultos y niños de 12 años de edad o mayores. BAVENCIO® se puede usar cuando el cáncer de piel se ha diseminado.  
No se sabe si BAVENCIO® es seguro y efectivo en niños menores de 12 años.
- un tipo de cáncer de riñón llamado carcinoma de células renales (RCC). BAVENCIO® puede usarse con el medicamento axitinib como primer tratamiento cuando su cáncer de riñón se ha diseminado o no se puede extirpar mediante cirugía (RCC avanzado).

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

**2. Antes de recibir BAVENCIO®, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:**

- tiene problemas inmunológicos tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa
- tiene o ha tenido un trasplante de órgano



- tiene problemas de pulmón o respiratorios
- tiene problemas hepáticos o renales
- tiene diabetes
- tiene problemas cardíacos o presión sanguínea alta
- tiene un nivel de colesterol alto en sangre
- está embarazada o planea embarazarse. BAVENCIO® puede dañar a su bebé no nacido. Si puede quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de BAVENCIO®.
- está amamantando o planea amamantar. No se conoce si BAVENCIO® pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la dosis final de BAVENCIO®.

**Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma, incluyendo medicamentos de prescripción y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.**

### **3. ¿Cuál es la información más importante que debo conocer de BAVENCIO®?**

BAVENCIO® es un medicamento que puede tratar ciertos tipos de cáncer al trabajar con su sistema inmunológico. BAVENCIO® puede hacer que su sistema inmunológico ataque los órganos y tejidos normales y puede afectar la forma en que funcionan. A veces, estos problemas pueden llegar a ser graves o poner en peligro la vida y pueden llevar a la muerte.

**Llame a su médico inmediatamente si presenta alguno de los síntomas o de los siguientes problemas o si estos síntomas empeoran:**

- **Problemas pulmonares (neumonitis).** Los signos y síntomas de neumonitis pueden incluir: Tos nueva o que empeora, dificultad para respirar, dolor en el pecho.
- **Problemas hepáticos incluyendo hepatitis.** Los signos y síntomas de problemas hepáticos pueden incluir: coloración amarillenta de la piel o del blanco de sus ojos, somnolencia, náusea severa o vómitos, orina oscura (color del té), dolor en el lado derecho del área del estómago (abdomen), sangrado o formación de moretones más fácilmente que lo normal
- **Problemas intestinales (colitis).** Los signos y síntomas de colitis pueden incluir: diarrea (deposiciones sueltas) o más movimientos intestinales de lo habitual, sangre en sus heces o heces oscuras, alquitranadas y pegajosas, dolor o sensibilidad severa en el área del estómago (abdomen)
- **Problemas con las glándulas hormonales (especialmente las glándulas suprarrenales, la tiroides y el páncreas).** Los signos y síntomas que sus glándulas hormonales no están funcionando adecuadamente pueden incluir: ritmo cardíaco acelerado, constipación, aumento de sudoración, su voz se torna más gruesa, cansancio extremo, muy baja presión sanguínea, ganancia de peso o disminución de peso, orinar más frecuentemente de lo usual, sentirse más hambriento o sediento de lo usual, mareos o desmayos, pérdida de cabello, náusea o vómito, cambios en el estado de ánimo o comportamiento, tales como irritabilidad u olvidos, dolor en el área del estómago (abdomen), sensación de frío
- **Problemas renales incluyendo nefritis.** Los signos y síntomas de problemas renales pueden incluir: disminución de la cantidad de orina, inflamación de los tobillos, sangre en su orina, pérdida de apetito
- **Problemas en otro órgano.** Los signos y síntomas pueden incluir: debilidad muscular severa, cansancio, somnolencia, dolores graves o persistentes de



músculos o articulaciones, hinchazón de pies y piernas, dolor y opresión de pecho, mareos o desmayos, problemas para respirar, fiebre, síntomas del tipo gripales, erupción cutánea, ampollas o descamación, cambios en la vista, cambios en los latidos del corazón, como latir rápido, o parecer que se salta un latido, o sensación aumentada de latido

- **Reacciones graves a la infusión.** Los signos y síntomas de las reacciones graves a la infusión pueden incluir: escalofríos o temblores, presión sanguínea baja, urticaria, fiebres, enrojecimiento, dolor de pecho, dificultad para respirar o sibilancias, dolor abdominal
- **Problemas cardíacos.** Cuando se usa BAVENCIO® con el medicamento axitinib, pueden ocurrir problemas cardíacos graves que pueden causar la muerte. Los signos y síntomas de problemas cardíacos pueden incluir: hinchazón de la zona del estómago, piernas, manos, pies o tobillos, dificultad para respirar, náusea o vómito, malestar en el pecho, incluyendo dolor o presión, ganancia de peso, dolor o malestar en sus brazo, espalda, cuello o mandíbula, aparición de un sudor frío, sentirse aturdido o mareado.

**Obtener tratamiento médico de inmediato puede ayudar a evitar que estos problemas se vuelvan más serios.**

Su médico lo revisará para detectar estos problemas durante su tratamiento con BAVENCIO®. Su médico puede tratarlo con corticosteroides o medicamentos de reemplazo hormonal. Su médico puede demorar o suspender completamente el tratamiento con BAVENCIO® si tiene efectos secundarios graves.

#### 4. ¿Cómo recibiré BAVENCIO®?

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

- Su médico le administrará BAVENCIO® en su vena a través de una línea intravenosa (IV) durante 60 minutos.
- BAVENCIO® se administra generalmente cada 2 semanas.
- Su médico le dará medicamentos antes de las primeras 4 infusiones y después según se necesite para ayudar a reducir las reacciones a la infusión.
- Su médico decidirá que tantos tratamientos necesita.
- Se médico le realizará pruebas de sangre para verificar algunos efectos secundarios.
- Si pierde alguna cita, llame a su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramar su cita.

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**

#### 5. ¿Cómo almacenar BAVENCIO®?

Página 3 de 7

MERCOS SA  
MARÍA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.318

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 66 de 70



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.

## 6. Posibles efectos adversos

BAVENCIO® puede provocar efectos secundarios graves, incluyendo:  
Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer de BAVENCIO®?"

Los efectos secundarios más comunes de BAVENCIO® en personas con MCC incluyen:

- sentirse cansado
- reacción relacionada con la infusión incluyendo escalofríos, fiebre y dolor de espalda
- dolor muscular y de huesos
- erupción
- diarrea
- disminución de apetito
- náusea
- hinchazón de las manos, pies y tobillo.

Los efectos secundarios más comunes de BAVENCIO® cuando se administra con axitinib en personas con RCC incluyen:

- diarrea
- sentirse cansado
- presión sanguínea alta
- dolor muscular y de huesos
- náusea
- úlceras en la boca
- problemas hepáticos
- ampollas o erupción en las palmas de las manos y plantas de los pies
- ronquera
- disminución de apetito
- bajos niveles de hormona tiroidea
- erupción
- dificultad para respirar
- tos
- dolor en el área del estómago (abdomen)
- dolor de cabeza

Página 4 de 7  
MERCCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.318

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 67 de 70



Otros como signos de inflamación del páncreas (pancreatitis) pueden incluir dolor abdominal, náuseas y vómitos. Esto es raro.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BAVENCIO®. Pídale a su médico o farmacéutico más información.

## 7. Contenido del envase e información adicional

### ¿Cuales son los ingredientes en 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**

#### Preparación

- Inspeccionar visualmente el vial para detectar partículas y decoloración. BAVENCIO® es una solución transparente, incolora o ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas.
- Extraer el volumen requerido de BAVENCIO® del vial e inyectar en una bolsa de infusión de 250 ml que contenga solución para inyección de cloruro de sodio al 0.9% o solución para inyección de cloruro de sodio al 0.45%.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución diluida y evitar la formación de espuma o el fraccionamiento excesivo de la solución.
- Inspeccionar la solución para asegurarse de que sea clara, incolora y libre de

Página 5 de 7

MERCCKSIA  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TECNICA LAPODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 68 de 70



partículas visibles.

- Desechar cualquier vial utilizado parcialmente o vacío.

Almacenamiento de solución diluido de BAVENCIO®:

- Proteger de la luz.
- A temperatura ambiente, hasta 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la dilución. o
- En refrigeración entre 2°C a 8°C durante no más de 24 horas desde el momento de la dilución. Si está refrigerada, dejar que la solución diluida alcance la temperatura ambiente antes de la administración.
- No congele ni agite la solución diluida

Administración

- Administrar la solución diluida durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micras).
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

*“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:  
58.775

Elaborado por\*: Merck Serono S.A. Sucursal Aubonne, Zone Industrielle de l'Ourietaz, Morgues, Aubonne, Suiza

Acondicionado por: Ares Trading Uruguay S.A. Ruta 8 km 17.500 Edificio Merck Serono, 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: Julio 2019

Fuente: US PI Jun 2019

Página 6 de 7  
MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.316

IF-2019-68239716-APN-DGA#ANMAT

Página 69 de 70





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

\*Los elaboradores deben ser modificados de acuerdo a la ruta de abastecimiento elegida.

MERCK S.A.  
MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TECNICA LAPODERADA  
M.N. 12.048 M.P. 14.318





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-36550124- MERCK - Inf pacientes - Certificado N58775

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.21 18:04:18 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.21 18:04:19 -0300'