

Santé Canada affiche des avertissements concernant l'innocuité des produits de santé, des avis de santé publique, des communiqués de presse et d'autres avis provenant de l'industrie à titre de service aux professionnels de la santé, aux consommateurs et aux autres parties intéressées. Bien que Santé Canada approuve les produits thérapeutiques, elle ne sanctionne pas ces produits ni les compagnies qui les fabriquent. Pour toute question concernant les renseignements sur le produit, prière de s'adresser à un professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre d'EMD Serono et de Pfizer Canada Inc.
Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.



AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ AVEC CONDITIONS DE BAVENCIO^{MC}

Le 2 mars 2018

Avis aux professionnels de la santé,

EMD Serono et Pfizer Canada Inc. sont heureuses d'annoncer que Santé Canada a délivré un avis de conformité avec conditions en vertu de la Politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) à BAVENCIO^{MC} (avélumab pour injection) en solution pour perfusion intraveineuse de 20 mg/mL pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique chez les adultes précédemment traités.

Santé Canada a accordé cette autorisation de mise en marché avec conditions à BAVENCIO pour refléter la nature prometteuse des données cliniques sur BAVENCIO chez les patients atteints de cette maladie grave et la nécessité de poursuivre le suivi pour confirmer le bénéfice clinique de ce traitement.

Santé Canada juge que le rapport risque-bienfait de BAVENCIO est favorable dans le traitement du CCM métastatique chez les adultes précédemment traités. Afin de respecter ces conditions, EMD Serono s'engage à fournir à Santé Canada le rapport final de l'étude de confirmation EMR100070-003 partie B intitulée « Essai de phase II multicentrique ouvert évaluant l'activité clinique et l'innocuité de l'avélumab (MSB0010718C) chez des sujets atteints de carcinome à cellules de Merkel métastatique » (NCT02155647).

L'autorisation avec conditions accordée à BAVENCIO repose sur les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude multicentrique ouverte à un seul groupe de traitement EMR100070-003 partie A menée auprès de 88 patients atteints de CCM métastatique confirmé par examen histologique dont la maladie avait progressé après au moins un cycle de chimiothérapie pour traiter des métastases à distance. Les patients ont reçu BAVENCIO à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable soit observée. Des évaluations de la réponse tumorale ont été menées toutes les 6 semaines.

Le paramètre d'efficacité principal était la meilleure réponse globale (MRG) confirmée, telle qu'évaluée par un comité d'examen d'évaluation se basant sur les critères RECIST v1.1. Le critère d'efficacité secondaire clé était la durée de la réponse (DR).

Le taux de réponse objective (TRO) a été de 33,0 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 23,3 - 43,8) et était composé de 10 réponses complètes et de 19 réponses partielles chez les patients traités par BAVENCIO. Sur les 29 patients ayant obtenu une réponse objective, la durée de la réponse variait entre 2,8 mois et 23,3 mois (réponse toujours en cours). Une réponse durable (définie comme une réponse \geq 6 mois) a été obtenue chez 25 patients (28,4 %). Au total, 21 patients présentaient toujours une réponse au moment de la dernière évaluation de la tumeur. Treize de ces patients avaient bénéficié d'une réponse pendant au moins 12 mois.

Indications et utilisation clinique

BAVENCIO est indiqué pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique chez les adultes précédemment traités.

L'amélioration de la survie ou des symptômes liés à la maladie n'a pas encore été établie.

Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de l'autorisation de mise en marché dans cette indication.

Mode d'action et pharmacologie clinique

L'avélumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la sous-classe des immunoglobulines G1 (IgG1) dirigé contre le ligand 1 de mort programmée (PD-L1). L'avélumab se lie au PD-L1 et bloque l'interaction entre le PD-L1 et les récepteurs de mort programmée 1 (PD-1) et B7.1. Cela empêche les effets suppresseurs du PD-L1 sur l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8+, rétablissant ainsi la réponse antitumorale des lymphocytes T. Dans des modèles de tumeur syngénique chez la souris, le blocage de l'activité du PD-L1 a entraîné une réduction de la croissance de la tumeur.

Comme l'avélumab est une IgG1 entièrement humaine, les récepteurs FC γ conserve une affinité de liaison pour lui, et il a été montré qu'il induit une lyse directe des cellules tumorales par les lymphocytes NK (natural killer) selon une réaction de toxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps *in vitro*.

Mises en garde et précautions

Des réactions indésirables à médiation immunitaire ont été observées chez des patients traités par BAVENCIO. Les réactions indésirables à médiation immunitaire suivantes ont été signalées chez des patients traités par BAVENCIO : pneumopathie, hépatite, colite, endocrinopathies (troubles thyroïdiens, insuffisance surrénalienne, diabète de type 1), néphrite et dysfonction rénale. D'autres réactions indésirables à médiation immunitaire ont été rapportées : des cas de myocardite, de myosite, de psoriasis, d'arthrite, de dermatite exfoliatrice, d'érythème multiforme, de pemphigoïde, d'hypopituitarisme, d'uvéite et de syndrome de Guillain-Barré ont également été observés chez des patients traités par BAVENCIO. Des réactions à la perfusion, pouvant être sévères, sont survenues chez des patients traités par BAVENCIO.

Veillez consulter la monographie de BAVENCIO pour une liste complète et des renseignements sur la prise en charge des réactions indésirables à médiation immunitaire et des réactions à la perfusion. Le traitement par BAVENCIO doit être instauré et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans le traitement du cancer.

Effets indésirables

L'innocuité de BAVENCIO à des doses de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines a été évaluée chez un total de 1 738 patients dans le cadre de l'étude 001, une étude de phase I multicentrique à un seul groupe menée chez des patients ayant d'autres tumeurs solides (n = 1 650), et dans le cadre de l'étude 003, une étude multicentrique à un seul groupe menée chez des patients atteints de CCM métastatique (n = 88).

Chez 88 patients atteints de CCM métastatique, les effets indésirables les plus courants ($\geq 20\%$) ont été les suivants : fatigue, douleur musculo-squelettique, diarrhée, nausées, réaction à la perfusion, éruption cutanée, œdème périphérique et perte d'appétit. Les effets indésirables avec un niveau de gravité de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 3\%$) ont été les suivants : anémie, hypertension, hausse des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et de lipase. Aucun des 88 patients traités par BAVENCIO n'a présenté d'effet indésirable mortel. Les effets indésirables graves survenus chez plus d'un patient ont été les suivants : anémie, douleur abdominale et asthénie.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec BAVENCIO chez l'humain.

Le métabolisme de l'avélumab se fait principalement par les voies cataboliques. On ne s'attend donc pas à ce que BAVENCIO ait des interactions médicament-médicament avec d'autres produits médicinaux.

Posologie et administration

La dose recommandée de BAVENCIO est de 10 mg/kg de poids corporel et doit être administrée par voie intraveineuse sur une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines.

Les patients doivent recevoir une prémédication par antihistaminique et acétaminophène avant les 4 premières perfusions de BAVENCIO. Pour les doses ultérieures de BAVENCIO, la prémédication doit être administrée selon le jugement clinique et l'existence/le niveau de gravité de précédentes réactions à la perfusion.

Il est recommandé que les patients soient traités par BAVENCIO jusqu'à la perte du bénéfice clinique ou l'apparition d'une toxicité ne pouvant être prise en charge. Les patients dont l'état clinique est stable et qui présentent les premiers signes d'une progression de la maladie peuvent rester sous traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

L'augmentation ou la diminution de la dose ne sont pas recommandées. Il peut être nécessaire de retarder ou d'interrompre l'administration selon les caractéristiques individuelles d'innocuité et de tolérabilité.

Pour obtenir les renseignements d'ordonnance complets et les renseignements destinés aux patients/aidants, veuillez consulter la monographie de BAVENCIO en visitant le site Web <http://www.emdserono.ca/fr/> ou www.pfizer.ca/fr/.

Si vous avez des questions d'ordre médical sur BAVENCIO, veuillez communiquer avec le département d'Information médicale d'EMD Serono par courriel au Medinfo-Canada@emdserono.com ou avec Pfizer Medical Information par téléphone au 1 800 463-6001, de 9 h à 17 h HNE, du lundi ou vendredi ou visiter le site Web <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca>.

Original signé par :



Sébastien Michaud
Directeur médical national
EMD Serono, Canada



Vratislav Hadrava, M.D., Ph.D.
Vice-président et directeur médical
Pfizer Canada Inc.

BAVENCIO^{MC} est une marque de commerce de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga (Ontario)
L5K 2N6
EMD Serono est une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

Pfizer Canada Inc.
17300, route Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Signalement des effets secondaires soupçonnés
Programme Canada Vigilance
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
pré Tunney
Indice d'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
Téléphone : 613 957-0337 ou télécopieur : 613 957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces numéros sans frais :

Téléphone : 1 866 234-2345
Télécopieur : 1 866 678-6789
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de déclaration des effets indésirables et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont accessibles sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

Pour tout autre renseignement concernant cet avis, veuillez communiquer avec Santé Canada à :

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613 954-6522
Télécopieur : 613 952-7738