

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bavencio 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 20 mg di avelumab.
Un flaconcino da 10 mL contiene 200 mg di avelumab.

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata (*Programmed cell Death*, PD) PD-L1, ed è prodotto in cellule ovariche di criceto cinese tramite la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro. Il pH della soluzione è nell'intervallo 5,0-5,6 e l'osmolalità è compresa tra 270 e 330 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (*Merkel Cell Carcinoma*, MCC) metastatico.

Bavencio è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma uroteliale (*urothelial carcinoma*, UC) localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino.

Bavencio in associazione con axitinib è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule renali (*renal cell carcinoma*, RCC) avanzato (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Bavencio deve essere iniziato e seguito da un medico esperto nel trattamento del cancro.

Posologia

La dose raccomandata di Bavencio in monoterapia è di 800 mg somministrati per via endovenosa nell'arco di 60 minuti ogni 2 settimane.

La somministrazione di Bavencio deve proseguire in base allo schema raccomandato fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

La dose raccomandata di Bavencio in associazione con axitinib è di 800 mg somministrati per via endovenosa nell'arco di 60 minuti ogni 2 settimane e axitinib 5 mg per via orale due volte al giorno (a distanza di 12 ore), con o senza pasti, fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Per informazioni sulla posologia di axitinib, fare riferimento alle informazioni sul prodotto di axitinib.

Premedicazione

I pazienti devono ricevere una premedicazione con un antistaminico e paracetamolo prima delle prime 4 infusioni di Bavencio. Se la quarta infusione è stata completata senza reazioni correlate all'infusione, la premedicazione per le successive somministrazioni va effettuata a discrezione del medico.

Modifiche al trattamento

Non si raccomandano aumenti o riduzioni della dose. In base alla sicurezza e tollerabilità individuale può essere necessario rimandare o interrompere la somministrazione; vedere Tabella 1.

Le linee guida dettagliate per il trattamento delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4.

Tabella 1: Linee guida per la sospensione o l'interruzione di Bavencio

Reazione avversa correlata al trattamento	Severità*	Modifica al trattamento
Reazioni correlate all'infusione	Reazione correlata all'infusione di grado 1	Ridurre la velocità dell'infusione del 50%
	Reazione correlata all'infusione di grado 2	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1; riprendere l'infusione con una velocità ridotta del 50%
	Reazione correlata all'infusione di grado 3 o di grado 4	Interrompere definitivamente
Polmonite	Polmonite di grado 2	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Polmonite di grado 3 o di grado 4 o polmonite recidivante di grado 2	Interrompere definitivamente
Epatite Per Bavencio in associazione con axitinib, vedere sotto	Aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) superiori a 3 volte e fino a 5 volte il limite superiore della norma (LSN) o bilirubina totale superiore a 1,5 volte e fino a 3 volte il LSN	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	AST o ALT superiori a 5 volte il LSN o bilirubina totale superiore a 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente
Colite	Colite o diarrea di grado 2 o di grado 3	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Colite o diarrea di grado 4 o colite recidivante di grado 3	Interrompere definitivamente
Pancreatite	Sospetta pancreatite	Sospendere
	Pancreatite confermata	Interrompere definitivamente
Miocardite	Sospetta miocardite	Sospendere
	Miocardite confermata	Interrompere definitivamente

Reazione avversa correlata al trattamento	Severità*	Modifica al trattamento
Endocrinopatie (ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, iperglicemia)	Endocrinopatie di grado 3 o di grado 4	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
Nefrite e disfunzione renale	Creatinina sierica superiore a 1,5 volte e fino a 6 volte il LSN	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Creatinina sierica superiore a 6 volte il LSN	Interrompere definitivamente
Reazioni cutanee	Rash di grado 3	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Rash di grado 4 o di grado 3 recidivante o sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (NET) confermata	Interrompere definitivamente
Altre reazioni avverse immuno-correlate (comprendenti miosite, ipopituitarismo, uveite, miastenia gravis, sindrome miastenica, sindrome di Guillain-Barré)	Per una qualsiasi delle seguenti evenienze: <ul style="list-style-type: none"> • Segni o sintomi clinici di grado 2 o di grado 3 di una reazione avversa immuno-correlata non sopra descritta 	Sospendere fino a che le reazioni avverse siano regredite al grado 0-1
	Per una qualsiasi delle seguenti evenienze: <ul style="list-style-type: none"> • Reazione avversa potenzialmente letale o di grado 4 (escluse le endocrinopatie controllate con la terapia sostitutiva ormonale) • Reazione avversa immuno-correlata recidivante di grado 3 • Necessità di 10 mg o più al giorno di prednisone o equivalente per più di 12 settimane • Reazioni avverse immuno-correlate persistenti di grado 2 o di grado 3 che durano 12 settimane o più 	Interrompere definitivamente

* I gradi di tossicità sono conformi ai *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v4.03)

Modifiche al trattamento quando Bavencio è usato in associazione con axitinib

Se ALT o AST è ≥ 3 volte il LSN ma < 5 volte il LSN o la bilirubina totale è $\geq 1,5$ volte il LSN ma < 3 volte il LSN, la somministrazione sia di Bavencio sia di axitinib deve essere sospesa fino alla regressione delle reazioni avverse ai gradi 0-1. Se le reazioni persistono (per più di 5 giorni), può essere presa in considerazione una terapia con corticosteroidi con prednisone o equivalente seguita da un dosaggio decrescente. Dopo la risoluzione delle reazioni avverse considerare la ripresa del trattamento con Bavencio o axitinib o la risomministrazione sequenziale di Bavencio e axitinib. In caso di ripresa del trattamento con axitinib, valutare la riduzione della dose in base alle informazioni sul prodotto di axitinib.

Se ALT o AST è ≥ 5 volte il LSN o > 3 volte il LSN con concomitante bilirubina totale ≥ 2 volte il LSN o bilirubina totale ≥ 3 volte il LSN, interrompere definitivamente il trattamento con Bavencio e axitinib e prendere in considerazione una terapia con corticosteroidi.

Avviso sulla modifica del dosaggio quando axitinib è usato in associazione con Bavencio

Quando Bavencio è somministrato in associazione con axitinib, fare riferimento alle informazioni sul prodotto di axitinib per le modifiche raccomandate della dose di axitinib.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bavencio nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati disponibili in pazienti con insufficienza renale severa non sono sufficienti per formulare raccomandazioni posologiche.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati disponibili in pazienti con insufficienza epatica moderata o severa non sono sufficienti per formulare raccomandazioni posologiche.

Modo di somministrazione

Bavencio è destinato esclusivamente all'infusione endovenosa. Non deve essere somministrato tramite infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.

Bavencio deve essere diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%). Va somministrato nell'arco di 60 minuti tramite infusione endovenosa utilizzando un filtro in linea o un filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a basso legame proteico, da 0,2 micrometri.

Per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione

Nei pazienti in terapia con avelumab sono state segnalate reazioni correlate all'infusione, anche di grado severo (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi delle reazioni correlate all'infusione, comprendenti piressia, brividi, vampate, ipotensione, dispnea, respiro sibilante, dorsalgia, dolore addominale e orticaria.

In caso di reazioni correlate all'infusione di grado 3 o 4, l'infusione deve essere arrestata e la terapia con avelumab interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

In presenza di reazioni correlate all'infusione di grado 1, la velocità dell'infusione in corso va ridotta del 50%. Nei pazienti con reazioni correlate all'infusione di grado 2, l'infusione va temporaneamente sospesa fino alla regressione al grado 1 o alla risoluzione della reazione, quindi ripresa con una velocità ridotta del 50% (vedere paragrafo 4.2).

In caso di recidiva di una reazione correlata all'infusione di grado 1 o 2, il paziente può continuare a ricevere avelumab sotto attento monitoraggio, dopo una modifica adeguata della velocità d'infusione e una premedicazione con paracetamolo e un antistaminico (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici, il 98,6% (433/439) dei pazienti con reazioni correlate all'infusione ha manifestato una prima reazione correlata all'infusione durante le prime 4 infusioni, il 2,7% (12/439) delle quali era di grado ≥ 3 . Nel restante 1,4% (6/439) dei pazienti, le reazioni correlate all'infusione si sono manifestate dopo le prime 4 infusioni ed erano tutte di grado 1 o 2.

Reazioni avverse immuno-correlate

La maggior parte delle reazioni avverse immuno-correlate verificatesi con avelumab è stata reversibile e gestita con la sospensione temporanea o definitiva di avelumab, la somministrazione di corticosteroidi e/o un trattamento di supporto.

In caso di sospetta reazione avversa immuno-correlata è necessaria una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, avelumab deve essere sospeso e devono essere somministrati corticosteroidi. Se si utilizzano corticosteroidi per il trattamento di una reazione avversa, devono essere somministrati dosaggi decrescenti per almeno 1 mese dopo il miglioramento.

Nei pazienti con reazioni avverse immuno-correlate non controllabili con l'uso di corticosteroidi può essere presa in considerazione la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici.

Polmonite immuno-correlata

In pazienti trattati con avelumab si sono verificati casi di polmonite immuno-correlata. Un caso letale è stato segnalato in pazienti che ricevevano avelumab (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi della polmonite immuno-correlata e le cause diverse dalla polmonite immuno-correlata devono essere escluse. Una polmonite sospetta deve essere confermata radiologicamente.

I corticosteroidi devono essere somministrati per eventi di grado ≥ 2 (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi).

Avelumab deve essere sospeso in caso di polmonite immuno-correlata di grado 2 fino alla sua risoluzione e interrotto definitivamente in caso di polmonite immuno-correlata di grado 3, 4 o recidivante di grado 2 (vedere paragrafo 4.2).

Epatite immuno-correlata

In pazienti trattati con avelumab si sono verificati casi di epatite immuno-correlata. Due casi letali sono stati segnalati in pazienti che ricevevano avelumab (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per alterazioni della funzione epatica e sintomi dell'epatite immuno-correlata e le cause diverse dall'epatite immuno-correlata devono essere escluse.

I corticosteroidi devono essere somministrati per eventi di grado ≥ 2 (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi).

Avelumab deve essere sospeso in caso di epatite immuno-correlata di grado 2 fino alla sua risoluzione e interrotto definitivamente in caso di epatite immuno-correlata di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Colite immuno-correlata

In pazienti trattati con avelumab sono stati segnalati casi di colite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi della colite immuno-correlata e le cause diverse dalla colite immuno-correlata devono essere escluse. I corticosteroidi devono essere

somministrati per eventi di grado ≥ 2 (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi).

Avelumab deve essere sospeso in caso di colite immuno-correlata di grado 2 o 3 fino alla sua risoluzione e interrotto definitivamente in caso di colite immuno-correlata di grado 4 o recidivante di grado 3 (vedere paragrafo 4.2).

Pancreatite immuno-correlata

In pazienti trattati con avelumab sono stati segnalati casi di pancreatite immuno-correlata. Due casi letali sono stati segnalati in pazienti che ricevevano avelumab in associazione con axitinib (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi della pancreatite immuno-correlata. Per i pazienti sintomatici, richiedere una consulenza gastroenterologica ed esami di laboratorio (anche di diagnostica per immagini) per garantire l'adozione tempestiva di misure appropriate. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di pancreatite immuno-correlata (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi).

Avelumab deve essere sospeso in caso di sospetta pancreatite immuno-correlata e interrotto definitivamente in caso di pancreatite immuno-correlata confermata (vedere paragrafo 4.2).

Miocardite immuno-correlata

In pazienti trattati con avelumab sono stati segnalati casi di miocardite immuno-correlata. Due casi letali sono stati segnalati in pazienti che ricevevano avelumab in associazione con axitinib (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi della miocardite immuno-correlata. Per i pazienti sintomatici, richiedere una consulenza cardiologica ed esami di laboratorio per garantire l'adozione tempestiva di misure appropriate. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di miocardite immuno-correlata (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi). Qualora non vi sia un miglioramento entro 24 ore dall'avvio del trattamento con corticosteroidi, deve essere considerata un'ulteriore immunosoppressione (ad es. micofenolato, infliximab, globulina anti-timocitaria).

Avelumab deve essere sospeso in caso di sospetta miocardite immuno-correlata e interrotto definitivamente in caso di miocardite immuno-correlata confermata (vedere paragrafo 4.2).

Endocrinopatie immuno-correlate

In pazienti trattati con avelumab sono stati segnalati disturbi immuno-correlati della tiroide, insufficienza surrenalica immuno-correlata e diabete mellito di tipo 1 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di endocrinopatie. Avelumab deve essere sospeso in caso di endocrinopatie di grado 3 o 4 fino alla loro risoluzione (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi della tiroide (ipotiroidismo/ipertiroidismo)

In qualsiasi momento nel corso del trattamento possono manifestarsi disturbi della tiroide (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per alterazioni della funzione tiroidea (all'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento, come indicato in base alla valutazione clinica) e segni e sintomi clinici di disturbi della tiroide. L'ipotiroidismo deve essere trattato con una terapia sostitutiva e l'ipertiroidismo con medicinali antitiroidei, secondo necessità.

Avelumab deve essere sospeso in caso di disturbi della tiroide di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza surrenalica

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di insufficienza surrenalica durante e dopo il trattamento. In caso di insufficienza surrenalica di grado ≥ 3 vanno somministrati corticosteroidi (da

1 a 2 mg/kg/die di prednisone per via endovenosa o equivalente orale), seguiti da un dosaggio decrescente fino a quando non si raggiungano dosi ≤ 10 mg/die.

Avelumab deve essere sospeso in caso di insufficienza surrenalica sintomatica di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Diabete mellito di tipo 1

Avelumab può indurre diabete mellito di tipo 1, compresa la chetoacidosi diabetica (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per iperglicemia o altri segni e sintomi di diabete. Per il diabete mellito di tipo 1 deve essere iniziato un trattamento con insulina. Avelumab deve essere sospeso e nei pazienti con iperglicemia di grado ≥ 3 devono essere somministrati antiiperglicemici. Il trattamento con avelumab deve essere ripreso quando è stato ottenuto il controllo metabolico con la terapia sostitutiva a base di insulina.

Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale

Avelumab può indurre una nefrite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per i livelli sierici elevati di creatinina prima del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di nefrite di grado ≥ 2 (dose iniziale compresa tra 1 e 2 mg/kg/die di prednisone o equivalente, seguita da un dosaggio decrescente di corticosteroidi). Avelumab deve essere sospeso in caso di nefrite di grado 2 o 3 fino alla risoluzione a un grado ≤ 1 e interrotto definitivamente in presenza di nefrite di grado 4.

Altre reazioni avverse immuno-correlate

Altre reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative sono state segnalate in meno dell'1% dei pazienti: miosite, ipopituitarismo, uveite, miastenia gravis, sindrome miastenica e sindrome di Guillain-Barré (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sospetta reazione avversa immuno-correlata è necessaria una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, avelumab va sospeso e vanno somministrati corticosteroidi. Avelumab va ripreso quando la reazione avversa immuno-correlata regredisce al grado 1 o inferiore dopo la somministrazione di un dosaggio decrescente di corticosteroidi. Avelumab deve essere interrotto definitivamente per qualsiasi reazione avversa immuno-correlata recidivante di grado 3 e per le reazioni avverse immuno-correlate di grado 4 (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità (in associazione con axitinib)

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib si è verificata epatotossicità con una frequenza maggiore del previsto di aumenti di ALT e AST di grado 3 e 4 rispetto ad avelumab in monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati più frequentemente per variazioni della funzionalità epatica e relativi sintomi rispetto ad avelumab in monoterapia.

Avelumab deve essere sospeso in caso di epatotossicità di grado 2 fino alla risoluzione e interrotto definitivamente in caso di epatotossicità di grado 3 o 4. Per eventi di grado ≥ 2 devono essere presi in considerazione i corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti esclusi dagli studi clinici

Sono stati esclusi dagli studi clinici i pazienti affetti dalle seguenti malattie: metastasi attive del sistema nervoso centrale; malattia autoimmune attiva o pregressa; altre neoplasie maligne pregresse negli ultimi 5 anni; trapianto d'organo; malattie che richiedono un'immunosoppressione terapeutica o infezione attiva da HIV, o epatite B o C.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con avelumab.

Avelumab è metabolizzato prevalentemente attraverso vie cataboliche, pertanto, non ci si attendono interazioni farmacocinetiche tra avelumab e altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare la gravidanza durante la somministrazione di avelumab e devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con avelumab e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose di avelumab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di avelumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Con avelumab non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione sugli animali. Tuttavia, in modelli murini di gravidanza, il blocco della trasmissione dei segnali tramite PD-L1 ha determinato la perdita della tolleranza al feto e un aumento delle perdite fetali (vedere paragrafo 5.3). Questi risultati indicano che esiste un rischio potenziale, basato sul meccanismo d'azione, che la somministrazione di avelumab durante la gravidanza possa arrecare danni al feto, compreso un aumento della percentuale di aborti o nati morti.

Le immunoglobuline IgG1 umane attraversano la barriera placentare. Pertanto, avelumab può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. L'uso di avelumab non è raccomandato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con avelumab.

Allattamento

Non è noto se avelumab sia escreto nel latte materno. Poiché gli anticorpi possono essere escreti nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Le donne che allattano devono essere avvisate di non allattare durante il trattamento e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose, a causa del rischio potenziale di reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno.

Fertilità

L'effetto di avelumab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

Benché non siano stati condotti studi per valutare l'effetto di avelumab sulla fertilità, nella scimmia non sono stati osservati effetti evidenti sugli organi riproduttivi femminili negli studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 1 mese e 3 mesi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Avelumab altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di avelumab sono stati segnalati casi di affaticamento (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di essere prudenti durante la guida o l'uso di macchinari finché non sono certi che avelumab non dà alterazioni negative su di loro.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Avelumab è associato a reazioni avverse immuno-correlate. La maggior parte di esse, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'avvio di una terapia medica idonea o la sospensione di avelumab (vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate" in basso).

Le reazioni avverse più comuni con avelumab sono state affaticamento (30,0%), nausea (23,6%), diarrea (18,5%), stipsi (18,1%), riduzione dell'appetito (17,6%), reazioni correlate all'infusione (15,9%), vomito (15,6%) e riduzione di peso (14,5%).

Le reazioni avverse più comuni di grado ≥ 3 sono state anemia (5,6%), ipertensione (3,9%), iponatremia (3,6%), dispnea (3,5%) e dolore addominale (2,6%). Le reazioni avverse gravi sono state reazioni avverse immuno-correlate e reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di avelumab in monoterapia è stata valutata in 2.082 pazienti con tumori solidi incluso MCC metastatico o UC localmente avanzato o metastatico che ricevevano 10 mg/kg di avelumab ogni 2 settimane in studi clinici (vedere Tabella 2).

Le reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti trattati con avelumab in monoterapia

Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Anemia
Comune	Linfopenia, trombocitopenia
Non comune	Eosinofilia [§]
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità, ipersensibilità al farmaco
Raro	Reazione anafilattica, ipersensibilità di tipo I
Patologie endocrine	
Comune	Ipotiroidismo*, ipertiroidismo*
Non comune	Insufficienza surrenalica*, tiroidite autoimmune*, tiroidite*, ipotiroidismo autoimmune*
Raro	Insufficienza corticosurrenalica acuta*, ipopituitarismo*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Riduzione dell'appetito
Comune	Iponatremia
Non comune	Iperglicemia*
Raro	Diabete mellito*, diabete mellito di tipo 1*
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, vertigini, neuropatia periferica
Non comune	Miastenia gravis [†] , sindrome miastenica [†]
Raro	Sindrome di Guillain-Barré*, sindrome di Miller-Fisher*
Patologie dell'occhio	
Raro	Uveite*
Patologie cardiache	
Raro	Miocardite*
Patologie vascolari	
Comune	Ipertensione
Non comune	Ipotensione, arrossamento

Frequenza	Reazioni avverse
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Tosse, dispnea
Comune	Polmonite*
Raro	Malattia polmonare interstiziale*
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea, diarrea, stipsi, vomito, dolore addominale
Comune	Bocca secca
Non comune	Ileo, colite*
Raro	Pancreatite*, colite autoimmune*, enterocolite*, pancreatite autoimmune*, enterite*, proctite*
Patologie epatobiliari	
Non comune	Epatite autoimmune*
Raro	Insufficienza epatica acuta*, insufficienza epatica*, epatite*, epatotossicità*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Prurito*, rash*, secchezza cutanea, rash maculo-papulare*
Non comune	Eczema, dermatite, rash pruriginoso*, psoriasi*, eritema*, rash eritematoso*, rash generalizzato*, rash maculare*, rash papulare*
Raro	Eritema multiforme*, porpora*, vitiligine*, prurito generalizzato*, dermatite esfoliativa*, pemfigoide*, dermatite psoriasiforme*, eruzione da farmaco*, lichen planus*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Dorsalgia, artralgia
Comune	Mialgia
Non comune	Miosite*, artrite reumatoide*
Raro	Artrite*, poliartrite*, oligoartrite*
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Insufficienza renale*, nefrite*
Raro	Nefrite tubulo-interstiziale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Affaticamento, piressia, edema periferico
Comune	Astenia, brividi, malattia simil-influenzale
Raro	Sindrome da risposta infiammatoria sistemica*
Esami diagnostici	
Molto comune	Riduzione di peso
Comune	Aumento della creatinina ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della lipasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento dell'amilasi
Non comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT)*, aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)*, aumento della creatina fosfochinasi ematica*
Raro	Aumento delle transaminasi*, riduzione della tiroxina libera*, aumento ematico dell'ormone stimolante la tiroide*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Molto comune	Reazione correlata all'infusione

* Reazione avversa immuno-correlata in base al giudizio del medico

† Reazioni avverse verificatesi in un numero stimato di 4.000 pazienti esposti ad avelumab in monoterapia oltre l'analisi aggregata

§ Reazione osservata solo nello studio EMR100070-003 (Parte B) dopo il cut-off dei dati dell'analisi aggregata; ne è stata pertanto stimata la frequenza

Carcinoma a cellule renali

Sintesi del profilo di sicurezza

La sicurezza di avelumab in associazione con axitinib è stata valutata in 489 pazienti con RCC avanzato trattati in due studi clinici con 10 mg/kg di avelumab ogni 2 settimane e axitinib 5 mg per via orale due volte al giorno.

In questa popolazione di pazienti, le reazioni avverse più comuni sono state diarrea (62,8%), ipertensione (49,3%), affaticamento (42,9%), nausea (33,5%), disfonia (32,7%), riduzione dell'appetito (26,0%), ipotiroidismo (25,2%), tosse (23,7%), cefalea (21,3%), dispnea (20,9%) e artralgia (20,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate in 489 pazienti con RCC avanzato trattati in due studi clinici con avelumab in associazione con axitinib sono riportate nella Tabella 3.

Le reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Reazioni avverse in pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib negli studi clinici B9991002 e B9991003

Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Rash pustoloso
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Anemia, trombocitopenia
Non comune	Linfopenia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Patologie endocrine	
Molto comune	Ipotiroidismo
Comune	Ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, tiroidite
Non comune	Tiroidite autoimmune, ipofisite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Riduzione dell'appetito
Comune	Iperglicemia
Non comune	Diabete mellito, diabete mellito di tipo 1
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea, vertigini
Comune	Neuropatia periferica
Non comune	Miastenia gravis, sindrome miastenica
Patologie cardiache	
Non comune	Miocardite
Patologie vascolari	
Molto comune	Ipertensione
Comune	Ipotensione, arrossamento
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Disfonia, tosse, dispnea
Comune	Polmonite
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Diarrea, nausea, stipsi, vomito, dolore addominale
Comune	Bocca secca, colite
Non comune	Colite autoimmune, pancreatite autoimmune, enterocolite, ileo, pancreatite necrotizzante
Patologie epatobiliari	
Comune	Funzione epatica anomala
Non comune	Epatite, epatotossicità, epatite immunomediata, malattia epatica

Frequenza	Reazioni avverse
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash, prurito
Comune	Rash pruriginoso, rash maculo-papulare, prurito generalizzato, dermatite acneiforme, eritema, rash maculare, rash papulare, rash eritematoso, dermatite, eczema, rash generalizzato
Non comune	Eruzione da farmaco, eritema multiforme, psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia, dorsalgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Affaticamento, brividi, astenia, piressia
Comune	Edema periferico, malattia simil-influenzale
Esami diagnostici	
Molto comune	Riduzione di peso, aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)
Comune	Aumento della creatinina ematica, aumento dell'amilasi, aumento della lipasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della creatina fosfochinasi ematica, riduzione dell'ormone stimolante la tiroide ematico, aumento delle transaminasi
Non comune	Aumento dei test della funzione epatica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Molto comune	Reazione correlata all'infusione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati delle reazioni avverse immuno-correlate per avelumab in monoterapia si basano su 2.082 pazienti, inclusi 1.650 pazienti dello studio di fase I EMR100070-001 su tumori solidi, 88 pazienti dello studio EMR100070-003 sul MCC e 344 pazienti dello studio B9991001 sull'UC, e per avelumab in associazione con axitinib si basano su 489 pazienti degli studi B9991002 e B9991003 sul RCC (vedere paragrafo 5.1).

Le linee guida per il trattamento di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Polmonite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, l'1,3% (28/2.082) ha manifestato una polmonite immuno-correlata. Tra questi, 1 paziente (meno dello 0,1%) ha avuto un esito letale, 1 paziente (meno dello 0,1%) ha presentato una polmonite immuno-correlata di grado 4, e 6 pazienti (0,3%) di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio della polmonite immuno-correlata è stato di 2,5 mesi (intervallo: da 3 giorni a 13,8 mesi). La durata mediana è stata di 8,1 settimane (intervallo: da 4 giorni a oltre 4,9 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,4% dei pazienti (9/2.082) a causa di una polmonite immuno-correlata. I 28 pazienti con polmonite immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 21 (75%) dei 28 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 9 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,3 mesi). La polmonite immuno-correlata si è risolta in 18 (64,3%) dei 28 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib, lo 0,6% (3/489) ha manifestato una polmonite immuno-correlata. Tra questi, nessuno ha presentato una polmonite immuno-correlata di grado ≥ 3 .

Il tempo mediano all'esordio della polmonite immuno-correlata è stato di 3,7 mesi (intervallo: da 2,7 mesi a 8,6 mesi). La durata mediana è stata di 2,6 mesi (intervallo: da 3,3 settimane a oltre 7,9 mesi).

La polmonite immuno-correlata non ha portato all'interruzione definitiva di avelumab in nessun paziente. I 3 pazienti con polmonite immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 3,3 mesi (intervallo: da 3 settimane a 22,3 mesi). La polmonite immuno-correlata si è risolta in 2 (66,7%) dei 3 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Epatite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, l'1,0% (21/2.082) ha manifestato un'epatite immuno-correlata. Tra questi, 2 pazienti (0,1%) hanno avuto un esito letale e 16 pazienti (0,8%) hanno presentato un'epatite immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio dell'epatite immuno-correlata è stato di 3,3 mesi (intervallo: da 9 giorni a 14,8 mesi). La durata mediana è stata di 2,5 settimane (intervallo: da 1 giorno a oltre 7,4 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,6% dei pazienti (13/2.082) a causa di un'epatite immuno-correlata. I 21 pazienti con epatite immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 20 (95,2%) dei 21 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 17 giorni (intervallo: da 1 giorno a 4,1 mesi). L'epatite immuno-correlata si è risolta in 12 (57,1%) dei 21 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib, il 6,3% (31/489) ha manifestato un'epatite immuno-correlata. Tra questi, 18 pazienti (3,7%) hanno presentato un'epatite immuno-correlata di grado 3 e 3 pazienti (0,6%) hanno presentato un'epatite immuno-correlata di grado 4.

Il tempo mediano all'esordio dell'epatite immuno-correlata è stato di 2,3 mesi (intervallo: da 2,1 settimane a 14,5 mesi). La durata mediana è stata di 2,1 settimane (intervallo: da 2 giorni a 8,9 mesi).

Avelumab è stato interrotto nel 4,7% dei pazienti (23/489) a causa di un'epatite immuno-correlata. I 31 pazienti con epatite immuno-correlata sono stati tutti trattati per l'epatite, inclusi 30 pazienti (96,8%) trattati con corticosteroidi e 1 paziente trattato con un immunosoppressore non steroideo. Ventotto (90,3%) dei 31 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 2,4 settimane (intervallo: da 1 giorno a 10,2 mesi). L'epatite immuno-correlata si è risolta in 27 (87,1%) dei 31 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Colite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, l'1,5% (31/2.082) ha manifestato una colite immuno-correlata. Tra questi, 10 pazienti (0,5%) hanno presentato una colite immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio della colite immuno-correlata è stato di 2,0 mesi (intervallo: da 2 giorni a 11,5 mesi). La durata mediana è stata di 5,9 settimane (intervallo: da 1 giorno a oltre 14 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,5% dei pazienti (11/2.082) a causa di una colite immuno-correlata. I 31 pazienti con colite immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 19 (61,3%) dei 31 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 19 giorni (intervallo: da 1 giorno a 2,3 mesi). La colite immuno-correlata si è risolta in 22 (71%) dei 31 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib, il 2,7% (13/489) ha presentato una colite immuno-correlata. Tra questi, 9 pazienti (1,8%) hanno presentato una colite immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio della colite immuno-correlata è stato di 5,1 mesi (intervallo: da 2,3 settimane a 14 mesi). La durata mediana è stata di 1,6 settimane (intervallo: da 1 giorno a oltre 9 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,4% dei pazienti (2/489) a causa di una colite immuno-correlata. I 13 pazienti con colite immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 12 (92,3%) dei 13 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 2,3 settimane (intervallo: da 5 giorni a 4,6 mesi). La colite immuno-correlata si è risolta in 10 (76,9%) dei 13 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Pancreatite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, meno dell'1% (1/4.000) ha manifestato pancreatite immuno-correlata nel quadro di studi clinici su molteplici tipi di tumore, mentre lo 0,6% dei pazienti (3/489) trattati con avelumab in associazione con axitinib ha manifestato pancreatite immuno-correlata, inclusi 2 pazienti (0,4%) con esito letale.

Miocardite immuno-correlata

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, meno dell'1% (5/4.000) ha manifestato miocardite immuno-correlata nel quadro di studi clinici su molteplici tipi di tumore, mentre lo 0,6% dei pazienti (3/489) trattati con avelumab in associazione con axitinib ha manifestato miocardite immuno-correlata, inclusi 2 pazienti (0,4%) con esito letale.

Endocrinopatie immuno-correlate

Disturbi della tiroide

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, il 6,7% (140/2.082) ha manifestato disturbi della tiroide immuno-correlati, inclusi 127 pazienti (6,1%) che presentavano ipotiroidismo, 23 (1,1%) che presentavano ipertiroidismo e 7 (0,3%) che presentavano una tiroidite. Tra questi, 4 pazienti (0,2%) hanno presentato disturbi della tiroide immuno-correlati di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio dei disturbi della tiroide è stato di 2,8 mesi (intervallo: da 2 settimane a 12,8 mesi). La durata mediana non è stata valutabile (intervallo: da 3 giorni a oltre 27,6 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,2% dei pazienti (4/2.082) a causa di disturbi della tiroide immuno-correlati. I disturbi della tiroide si sono risolti in 14 (10%) dei 140 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib, il 24,7% (121/489) ha manifestato disturbi della tiroide immuno-correlati, inclusi 111 pazienti (22,7%) che presentavano ipotiroidismo, 17 (3,5%) che presentavano ipertiroidismo e 7 (1,4%) che presentavano una tiroidite. Tra questi, 2 pazienti (0,4%) hanno presentato disturbi della tiroide immuno-correlati di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio dei disturbi della tiroide è stato di 2,8 mesi (intervallo: da 3,6 settimane a 19,3 mesi). La durata mediana non è stata valutabile (intervallo: da 8 giorni a oltre 23,9 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,2% dei pazienti (1/489) a causa di disturbi della tiroide immuno-correlati. I disturbi della tiroide si sono risolti in 15 (12,4%) dei 121 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Insufficienza surrenalica

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, lo 0,5% (11/2.082) ha manifestato un'insufficienza surrenalica immuno-correlata. Tra questi, 1 paziente (meno dello 0,1%) ha presentato un'insufficienza surrenalica immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio dell'insufficienza surrenalica immuno-correlata è stato di 3,3 mesi (intervallo: da 1 giorno a 7,6 mesi). La durata mediana non è stata valutabile (intervallo: da 2 giorni a oltre 10,4 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,1% dei pazienti (2/2.082) a causa di un'insufficienza surrenalica immuno-correlata. Gli 11 pazienti con insufficienza surrenalica immuno-correlata sono tutti stati trattati con corticosteroidi e 5 (45,5%) degli 11 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi sistemici

a dosi elevate (≥ 40 mg di prednisone o equivalente) per un tempo mediano di 2 giorni (intervallo: da 1 giorno a 24 giorni). L'insufficienza surrenalica si è risolta in 3 pazienti (27,3%) al momento del cut-off dei dati.

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib, l'1,8% (9/489) ha manifestato un'insufficienza surrenalica immuno-correlata. Tra questi, 2 pazienti (0,4%) hanno presentato un'insufficienza surrenalica immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio dell'insufficienza surrenalica immuno-correlata è stato di 5,5 mesi (intervallo: da 3,6 settimane a 8,7 mesi). La durata mediana è stata di 2,8 mesi (intervallo: da 3 giorni a oltre 15,5 mesi).

L'insufficienza surrenalica immuno-correlata non ha portato all'interruzione definitiva di avelumab in nessun paziente. Otto pazienti (88,9%) con insufficienza surrenalica immuno-correlata sono stati trattati con corticosteroidi e 2 (25%) degli 8 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate (≥ 40 mg di prednisone o equivalente) per un tempo mediano di 8 giorni (intervallo: da 5 giorni a 11 giorni). L'insufficienza surrenalica si è risolta in 4 (44,4%) dei 9 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Diabete mellito di tipo 1

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, il diabete mellito di tipo 1 senza eziologia alternativa si è manifestato nello 0,2% dei pazienti (5/2.082). Tutti i 5 pazienti hanno manifestato diabete mellito di tipo 1 di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio del diabete mellito di tipo 1 è stato di 3,3 mesi (intervallo: da 1 giorno a 18,7 mesi). La durata mediana non è stata valutabile (intervallo: da 14 giorni a oltre 4,8 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,1% dei pazienti (2/2.082) a causa di un diabete mellito di tipo 1. Il diabete mellito di tipo 1 si è risolto in 2 pazienti (40%) al momento del cut-off dei dati.

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib, il diabete mellito di tipo 1 senza eziologia alternativa si è manifestato nell'1,0% dei pazienti (5/489). Tra questi, 1 paziente (0,2%) ha presentato diabete mellito di tipo 1 di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio del diabete mellito di tipo 1 è stato di 1,9 mesi (intervallo: da 1,1 mesi a 7,3 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,2% dei pazienti (1/489) a causa di un diabete mellito di tipo 1. I 5 pazienti con diabete mellito di tipo 1 sono stati tutti trattati con insulina. Il diabete mellito di tipo 1 non si è risolto in nessuno dei pazienti al momento del cut-off dei dati.

Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale

Nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia, una nefrite immuno-correlata si è manifestata nello 0,3% dei pazienti (7/2.082) trattati. Un paziente (meno dello 0,1%) ha manifestato nefrite immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio della nefrite immuno-correlata è stato di 2,4 mesi (intervallo: da 7,1 settimane a 21,9 mesi). La durata mediana è stata di 6,1 mesi (intervallo: da 9 giorni a 6,1 mesi).

Avelumab è stato interrotto nello 0,2% dei pazienti (4/2.082) a causa di nefrite immuno-correlata. I 7 pazienti con nefrite immuno-correlata sono stati tutti trattati con corticosteroidi. 6 di questi 7 pazienti (85,7%) con nefrite immuno-correlata sono stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 2,5 settimane (intervallo: da 6 giorni a 2,8 mesi). La nefrite immuno-correlata si è risolta in 4 pazienti (57,1%) al momento del cut-off dei dati.

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib, una nefrite immuno-correlata si è manifestata nello 0,4% dei pazienti (2/489). Tra questi, 2 pazienti (0,4%) hanno presentato una nefrite immuno-correlata di grado 3.

Il tempo mediano all'esordio della nefrite immuno-correlata è stato di 1,2 mesi (intervallo: da 2,9 settimane a 1,8 mesi). La durata mediana è stata di 1,3 settimane (intervallo: da oltre 4 giorni a 1,3 settimane).

La nefrite immuno-correlata non ha portato all'interruzione definitiva di avelumab in nessun paziente. I 2 pazienti con nefrite immuno-correlata sono entrambi stati trattati con corticosteroidi a dosi elevate per un tempo mediano di 1,1 settimane (intervallo: da 3 giorni a 1,9 settimane). La nefrite immuno-correlata si è risolta in 1 (50%) dei 2 pazienti al momento del cut-off dei dati.

Epatotossicità (in associazione con axitinib)

Nei pazienti trattati con avelumab in associazione con axitinib, sono stati segnalati aumenti di ALT di grado 3 e 4 e aumenti di AST rispettivamente nel 9% e nel 7% dei pazienti.

Nei pazienti con ALT ≥ 3 volte il LSN (gradi 2-4, n=82), la ALT è regredita al grado 0-1 nel 92% dei casi.

Dei 73 pazienti ritrattati con avelumab (59%) o axitinib (85%) in monoterapia o con entrambi (55%), il 66% non ha ripresentato livelli di ALT ≥ 3 volte il LSN.

Immunogenicità

Dei 1.738 pazienti trattati con avelumab 10 mg/kg tramite infusione endovenosa ogni 2 settimane, 1.627 erano valutabili per gli anticorpi antifarmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) emergenti in seguito al trattamento e 96 (5,9%) sono risultati positivi. Per i pazienti positivi ad ADA può esserci un aumento del rischio per le reazioni correlate all'infusione (circa il 40% e il 25% per i pazienti ADA sempre positivi e per i pazienti ADA mai positivi, rispettivamente).

Un'analisi più sensibile per la valutazione degli ADA emergenti in seguito al trattamento nei pazienti trattati con avelumab in monoterapia è stata usata per lo studio B9991001 nella popolazione UC. Dei 344 pazienti trattati con avelumab 10 mg/kg con infusione endovenosa ogni 2 settimane più BSC, 325 erano valutabili per gli ADA emergenti in seguito al trattamento e 62 (19,1%) sono risultati positivi.

L'analisi più sensibile degli ADA è stata usata anche per lo studio B9991002 e per lo studio B9991003 nella popolazione RCC. Dei 480 pazienti con almeno un risultato ADA valido a qualsiasi intervallo temporale, trattati con avelumab 10 mg/kg tramite infusione endovenosa ogni 2 settimane in associazione con axitinib 5 mg due volte al giorno, 453 erano valutabili per gli ADA emergenti in seguito al trattamento e 66 (14,6%) sono risultati positivi.

Complessivamente, a seguito dello sviluppo di anticorpi anti-avelumab, non vi è stata alcuna evidenza di alterazione del profilo farmacocinetico, aumentata incidenza di reazioni all'infusione o effetti sull'efficacia. L'impatto degli anticorpi neutralizzanti (nAb) non è noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Tre pazienti hanno ricevuto dosi superiori del 5%-10% rispetto alla dose raccomandata di avelumab. I pazienti non hanno manifestato sintomi, non hanno avuto bisogno di alcun trattamento per il sovradosaggio e hanno proseguito la terapia con avelumab.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di reazioni avverse. Il trattamento è di tipo sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC31.

Meccanismo d'azione

Avelumab è un anticorpo monoclonale umano del tipo immunoglobulina G1 (IgG1) diretto contro il ligando del recettore di morte cellulare programmata (*programmed cell death*, PD) PD-L1. Avelumab si lega a PD-L1 (espresso dalle cellule tumorali e/o sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore) e ne impedisce l'interazione con i recettori PD-1 e B7.1 (situati sui linfociti T e sulle cellule che presentano l'antigene). In tal modo avelumab impedisce l'effetto soppressivo di PD-L1 sulle cellule T CD8⁺ citotossiche e ripristina la risposta antitumorale delle cellule T. Inoltre, avelumab induce la lisi diretta delle cellule tumorali mediata dalle cellule *natural killer* (NK) attraverso la citotossicità cellulomediata anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma a cellule di Merkel (studio EMR100070-003)

L'efficacia e la sicurezza di avelumab sono state analizzate nello studio multicentrico, a braccio singolo EMR100070-003, suddiviso in due parti. La parte A è stata condotta in pazienti con MCC metastatico confermato all'esame istologico, con progressione della malattia durante o dopo chemioterapia effettuata per metastasi distanti, con aspettativa di vita superiore a 3 mesi. La parte B comprendeva pazienti con MCC metastatico confermato all'esame istologico, naïve al trattamento con una terapia sistemica in presenza di metastasi.

Sono stati esclusi i pazienti con metastasi attive o pregresse del sistema nervoso centrale, malattia autoimmune attiva o pregressa, altre neoplasie maligne pregresse negli ultimi 5 anni, trapianto d'organo, malattie che richiedono un'immunosoppressione terapeutica o infezione attiva da HIV, o epatite B o C.

I pazienti hanno ricevuto avelumab a dosi di 10 mg/kg ogni 2 settimane fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. I pazienti con progressione radiologica non associata a un peggioramento clinico significativo, definito come l'assenza di sintomi nuovi o di un peggioramento dei sintomi, nessun cambiamento del *performance status* per più di due settimane e nessuna necessità di una terapia di salvataggio, potevano proseguire il trattamento.

La valutazione della risposta tumorale è stata effettuata ogni 6 settimane da parte di un comitato indipendente di revisione degli esiti (*Independent Endpoint Review Committee*, IERC) in base ai criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1.

Studio 003 Parte A – pazienti precedentemente trattati

La misura dell'esito principale di efficacia è stata la migliore risposta complessiva (*best overall response*, BOR) confermata; le misure dell'esito secondario di efficacia comprendevano la durata della risposta (*duration of response*, DOR), la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS).

Un'analisi di efficacia è stata condotta in tutti gli 88 pazienti dopo un follow-up minimo di 36 mesi. I pazienti hanno ricevuto un numero mediano di 7 dosi di avelumab (intervallo: da 1 dose a 95 dosi) e la durata mediana del trattamento è stata di 17 settimane (intervallo: da 2 settimane a 208 settimane).

Degli 88 pazienti, 65 (74%) erano di sesso maschile, l'età mediana era di 73 anni (intervallo da 33 anni a 88 anni), 81 pazienti (92%) erano caucasici e 49 pazienti (56%) e 39 pazienti (44%) avevano, rispettivamente, un *performance status* secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) di 0 e 1.

Complessivamente, 52 pazienti (59%) avevano già ricevuto 1 terapia antitumorale precedente per il MCC, 26 (30%) avevano ricevuto 2 terapie precedenti e 10 (11%) avevano ricevuto 3 o più terapie precedenti. Quarantasette pazienti (53%) presentavano metastasi viscerali.

La Tabella 4 riassume gli endpoint di efficacia nei pazienti trattati con avelumab alla dose raccomandata per lo studio EMR100070-003, parte A, con un follow-up minimo di 36 mesi. La sopravvivenza globale è stata valutata in un'analisi con un follow-up minimo di 44 mesi. La OS mediana è stata di 12,6 mesi (IC 95% 7,5; 17,1).

Tabella 4: Risposta ad avelumab 10 mg/kg ogni 2 settimane in pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte A)*

Endpoint di efficacia (parte A) (secondo RECIST v1.1, IERC)	Risultati (N=88)
Percentuale di risposta obiettiva (<i>objective response rate</i>, ORR) Percentuale di risposta, CR+PR** n (%) (IC 95%)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Miglior risposta complessiva (BOR) confermata Risposta completa (<i>complete response</i> , CR)** n (%) Risposta parziale (<i>partial response</i> , PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Durata della risposta (DOR)^a Mediana, mesi (IC 95%) Minimo, massimo (mesi) ≥6 mesi in base a K-M, (IC 95%) ≥12 mesi in base a K-M, (IC 95%) ≥24 mesi in base a K-M, (IC 95%) ≥36 mesi in base a K-M, (IC 95%)	40,5 (18, non stimabile) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) PFS mediana, mesi (IC 95%) Percentuale di PFS a 6 mesi in base a K-M, (IC 95%) Percentuale di PFS a 12 mesi in base a K-M, (IC 95%) Percentuale di PFS a 24 mesi in base a K-M, (IC 95%) Percentuale di PFS a 36 mesi in base a K-M, (IC 95%)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (17; 36) 21% (12; 32)

IC: intervallo di confidenza; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: comitato indipendente di revisione degli esiti; K-M: Kaplan-Meier; +indica un valore censurato

* Dati di efficacia con un follow-up minimo di 36 mesi (data del *cut-off*: 14 settembre 2018)

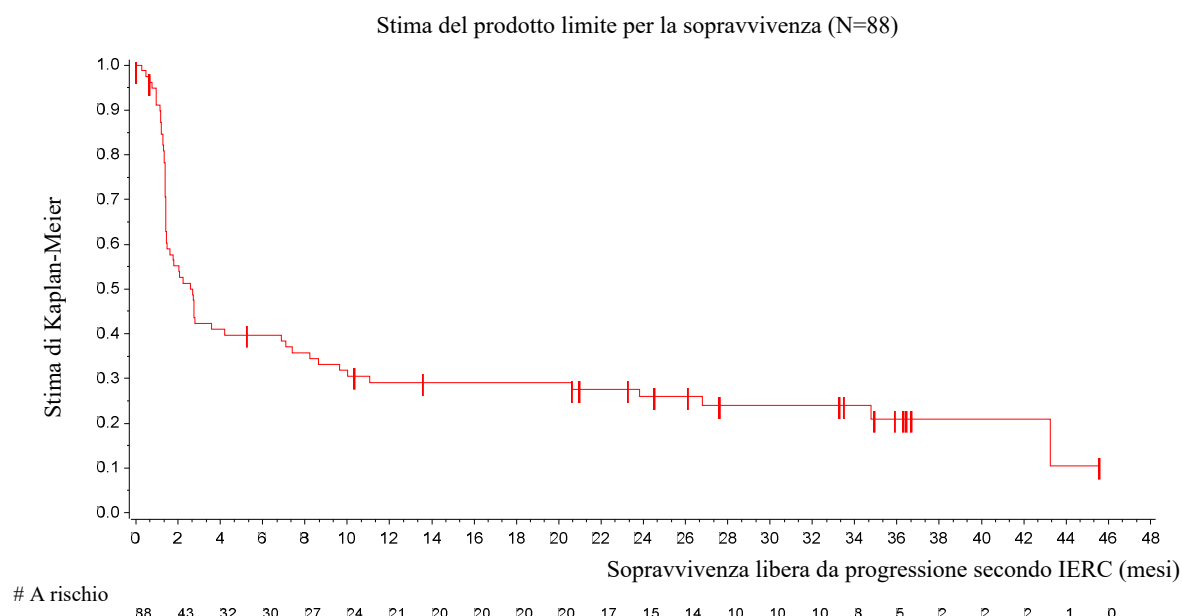
** CR o PR confermata in occasione di una valutazione successiva del tumore

^a In base al numero di soggetti con risposta confermata (CR o PR)

Il tempo mediano alla risposta è stato di 6 settimane (intervallo: da 6 settimane a 36 settimane) dopo la prima dose di avelumab. Ventidue pazienti su 29 (76%) che presentavano una risposta hanno risposto entro 7 settimane dopo la prima dose di avelumab.

Le stime di Kaplan-Meier della PFS degli 88 pazienti (parte A) con MCC metastatico sono riportate nella Figura 1.

Figura 1: Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo RECIST v1.1, IERC (parte A, follow-up minimo di 36 mesi)



I campioni tumorali sono stati analizzati per l'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali e per il poliomavirus delle cellule di Merkel (*Merkel cell polyomavirus*, MCV) con un test immunohistochimico (*immunohistochemistry*, IHC) sperimentale. La Tabella 5 riassume le percentuali di risposta obiettiva in base all'espressione di PD-L1 e allo status di MCV dei pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte A).

Tabella 5: Percentuali di risposta obiettiva in base all'espressione di PD-L1 e allo status tumorale di MCV in pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte A)

	Avelumab ORR (IC 95%)*
Espressione di PD-L1 al cut-off $\geq 1\%$	N=74 ^a
Positivo (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negativo (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
Status tumorale IHC-MCV	N=77 ^b
Positivo (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negativo (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: immunohistochimica; MCV: poliomavirus delle cellule di Merkel; ORR: percentuale di risposta obiettiva (*objective response rate*)

* ORR (*data del cut-off*: 14 settembre 2018)

^a In base ai dati dei pazienti valutabili per PD-L1

^b In base ai dati dei pazienti valutabili per MCV tramite immunohistochimica (IHC)

Studio 003 Parte B – pazienti che non hanno ricevuto terapia sistemica nel contesto metastatico

La misura dell'esito principale di efficacia è stata la risposta duratura, definita come risposta obiettiva (risposta completa (CR) o risposta parziale (PR)) con durata di almeno 6 mesi; le misure dell'esito secondario comprendevano BOR, DOR, PFS e sopravvivenza globale (*overall survival*, OS).

L'analisi primaria per la parte B ha incluso 116 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di avelumab con un follow-up minimo di 15 mesi al momento del *cut-off* dei dati (*data del cut-off*: 02 maggio 2019).

Dei 116 pazienti, 81 (70%) erano di sesso maschile, l'età mediana era di 74 anni (intervallo: da 41 a 93 anni), 75 pazienti (65%) erano bianchi e 72 (62%) e 44 pazienti (38%) avevano, rispettivamente, un *performance status* ECOG di 0 e 1.

La Tabella 6 riassume l'analisi primaria degli endpoint di efficacia, inclusa una stima secondo Kaplan-Meier delle percentuali a 24 mesi per DOR e PFS, nei pazienti che ricevevano avelumab alla dose raccomandata nello studio EMR100070-003, parte B.

Tabella 6: Analisi primaria della risposta ad avelumab 10 mg/kg ogni 2 settimane in pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte B)*

Endpoint di efficacia (parte B) (secondo RECIST v1.1, IERC)	Risultati (N=116)
Risposta duratura ≥6 mesi (IC 95%)	30,2% (22,0; 39,4)
Percentuale di risposta obiettiva (ORR) Percentuale di risposta, CR+PR** n (%) (IC 95%)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
Miglior risposta complessiva (BOR) confermata Risposta completa (CR)** n (%) Risposta parziale (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
Durata della risposta (DOR)^a Mediana, mesi (IC 95%) Minimo, massimo (mesi) ≥3 mesi in base a K-M, (IC 95%) ≥6 mesi in base a K-M, (IC 95%) ≥12 mesi in base a K-M, (IC 95%) ≥18 mesi in base a K-M, (IC 95%) ≥24 mesi in base a K-M, (IC 95%)	18,2 (11,3; non stimabile) 1,2; 28,3 89% (75; 95) 78% (63; 87) 66% (50; 78) 52% (34; 67) 45% (25; 63)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) PFS mediana, mesi (IC 95%) Percentuale di PFS a 3 mesi in base a K-M, (IC 95%) Percentuale di PFS a 6 mesi in base a K-M, (IC 95%) Percentuale di PFS a 12 mesi in base a K-M, (IC 95%) Percentuale di PFS a 24 mesi in base a K-M, (IC 95%)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 31% (23; 40) 20% (12; 30)

IC: intervallo di confidenza; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: comitato indipendente di revisione degli esiti; K-M: Kaplan-Meier

* Dati di efficacia con un follow-up minimo di 15 mesi (data del *cut-off*: 02 maggio 2019)

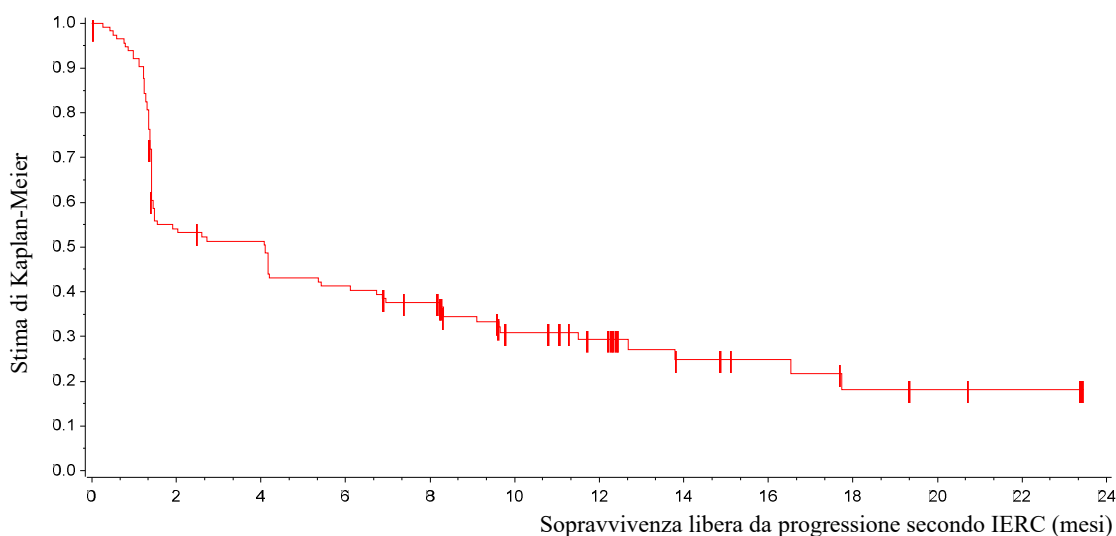
** CR o PR confermata in occasione di una valutazione successiva del tumore

^a In base al numero di soggetti con risposta confermata (CR o PR)

La Figura 2 riporta le stime di Kaplan-Meier della PFS per l'analisi primaria condotta con i 116 pazienti arruolati nella parte B con un follow-up minimo di 15 mesi.

Figura 2: Stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo RECIST v1.1, IERC (parte B, N=116)

Stima del prodotto limite per la sopravvivenza (N=116)



A rischio 116 60 56 45 39 24 18 10 8 5 4 3 0

I campioni tumorali sono stati analizzati per l'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali e per il MCV con un IHC test sperimentale. La Tabella 7 riassume le percentuali di risposta obiettiva in base all'espressione di PD-L1 e allo status di MCV dei pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte B).

Tabella 7: Percentuali di risposta obiettiva in base all'espressione di PD-L1 e allo status tumorale di MCV in pazienti con MCC metastatico nello studio EMR100070-003 (parte B)

	Avelumab ORR (IC 95%)*
Espressione di PD-L1 al cut-off $\geq 1\%$	N=108 ^a
Positivo (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Negativo (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
Status tumorale IHC-MCV	N=107 ^b
Positivo (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Negativo (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: Immunoistochimica; MCV: poliomavirus delle cellule di Merkel; ORR: percentuale di risposta obiettiva

* ORR (data del *cut-off*: 02 maggio 2019)

^a In base ai dati dei pazienti valutabili per PD-L1

^b In base ai dati dei pazienti valutabili per MCV tramite IHC

Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico (studio B9991001)

L'efficacia e la sicurezza di avelumab sono state dimostrate nello studio B9991001, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, condotto su 700 pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico non resecabile la cui malattia non era progredita con 4-6 cicli di una chemioterapia di induzione di prima linea a base di platino. I pazienti con malattia autoimmune o con una patologia che richiedesse immunosoppressione sono stati esclusi.

La randomizzazione è stata stratificata in base alla migliore risposta alla chemioterapia (CR/PR vs. malattia stabile [*stable disease*, SD]) e al sito di metastasi (viscerale vs. non viscerale) al momento dell'inizio della chemioterapia di induzione di prima linea. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere avelumab 10 mg/kg per infusione endovenosa ogni 2 settimane più la miglior terapia di supporto (*best supportive care*, BSC) o la BSC da sola.

La somministrazione di avelumab è stata autorizzata successivamente alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1 mediante revisione centrale indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR) se il paziente era clinicamente stabile e lo sperimentatore riteneva traesse un beneficio clinico. La valutazione dello status tumorale è stata eseguita al basale, 8 settimane dopo la randomizzazione, quindi ogni 8 settimane fino a 12 mesi dopo la randomizzazione e in seguito ogni 12 settimane fino a progressione della malattia confermata e documentata in base alla valutazione BICR secondo RECIST v1.1.

Le caratteristiche demografiche e basali erano generalmente ben bilanciate nei bracci avelumab più BSC e BSC da sola. Le caratteristiche basali erano: età mediana di 69 anni (intervallo da 32 a 90), 66% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, 77% di sesso maschile, 67% bianchi e punteggio ECOG 0 (61%) o 1 (39%) per entrambi i bracci.

Per la chemioterapia di induzione di prima linea, il 56% dei pazienti ha ricevuto cisplatino più gemcitabina, il 38% dei pazienti ha ricevuto carboplatino più gemcitabina e il 6% dei pazienti ha ricevuto cisplatino più gemcitabina e carboplatino più gemcitabina (questi pazienti hanno ricevuto uno o più cicli di ciascuna associazione). La miglior risposta alla chemioterapia di induzione di prima linea è stata CR o PR (72%) o SD (28%). I siti di metastasi prima della chemioterapia erano viscerali (55%) o non viscerali (45%). Il cinquantuno per cento dei pazienti aveva tumori PD-L1 positivi. Il sei per cento dei pazienti nel braccio avelumab più BSC e il 44% dei pazienti nel braccio BSC da sola hanno ricevuto un altro inibitore del checkpoint PD-1/PD-L1 dopo l'interruzione del trattamento.

La misura primaria dell'esito di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) in tutti i pazienti randomizzati e nei pazienti con tumori PD-L1 positivi. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) basata sulla valutazione BICR secondo RECIST v1.1 è stata una misura aggiuntiva dell'esito di efficacia. Gli esiti di efficacia sono stati misurati dal momento della randomizzazione dopo 4-6 cicli di chemioterapia di induzione a base di platino.

Lo status PD-L1 del tumore è stato valutato usando il saggio Ventana PD-L1 (SP263). La positività a PD-L1 era definita come $\geq 25\%$ di cellule tumorali colorate per PD-L1; o $\geq 25\%$ di cellule immunitarie colorate per PD-L1 se ≥ 1 dell'area tumorale conteneva cellule immunitarie; o 100% delle cellule immunitarie colorate per PD-L1 se l'1% dell'area tumorale conteneva cellule immunitarie.

All'analisi intermedia programmata (data del *cut-off* 21 ottobre 2019), lo studio B9991001 ha raggiunto il suo endpoint primario di OS in entrambe le popolazioni co-primarie: in tutti i pazienti randomizzati con un'OS mediana di 21,4 mesi (IC 95%: 18,9, 26,1; HR 0,69, IC 95%: 0,556, 0,863) nel braccio avelumab più BSC e con una OS mediana di 14,3 mesi (IC 95%: 12,9, 17,8) nel braccio BSC da sola. Per i pazienti con tumori PD-L1 positivi, l'OS mediana non è stata raggiunta (IC 95%: 20,3, non raggiunto; HR 0,56, IC 95%: 0,404, 0,787) nel braccio avelumab più BSC e l'OS mediana nel braccio BSC da sola è stata di 17,1 mesi (IC 95%: 13,5, 23,7). I risultati aggiornati di OS con *cut-off* al 19 gennaio 2020 e i dati di PFS con *cut-off* al 21 ottobre 2019 sono illustrati nella Tabella 8, nella Figura 3 e nella Figura 4 sottostanti.

Tabella 8: Risultati di efficacia in base all'espressione di PD-L1 nello studio B9991001

Endpoint di efficacia	Avelumab più BSC (N=350)	BSC (N=350)	Avelumab più BSC (N=189)	BSC (N=169)	Avelumab più BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Tutti i pazienti randomizzati		Tumori PD-L1 positivi		Tumori PD-L1 negativi ^c	
Sopravvivenza globale (OS)^a						
Eventi (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana in mesi (IC 95%)	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	NS (20,6; NS)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,70 (0,564; 0,862)		0,60 (0,439; 0,833)		0,83 (0,603; 1,131)	
Valore p a 2 code ^d	0,0008		0,0019		-	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^{b, e, f}						
Eventi (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana in mesi (IC 95%)	3,7 (3,5; 5,5)	2,0 (1,9; 2,7)	5,7 (3,7; 7,4)	2,1 (1,9; 3,5)	3,0 (2,0; 3,7)	1,9 (1,9; 2,1)
Rapporto di rischio (IC 95%)	0,62 (0,519; 0,751)		0,56 (0,431; 0,728)		0,63 (0,474; 0,847)	
Valore p a 2 code ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

IC: intervallo di confidenza; K-M: Kaplan-Meier; NS: non stimabile

Nota: 72 pazienti (22 pazienti nel braccio avelumab più BSC e 50 pazienti nel braccio BSC da sola) avevano un tumore con status PD-L1 sconosciuto.

^a Data del cut-off per OS 19 gennaio 2020

^b Data del cut-off per PFS 21 ottobre 2019

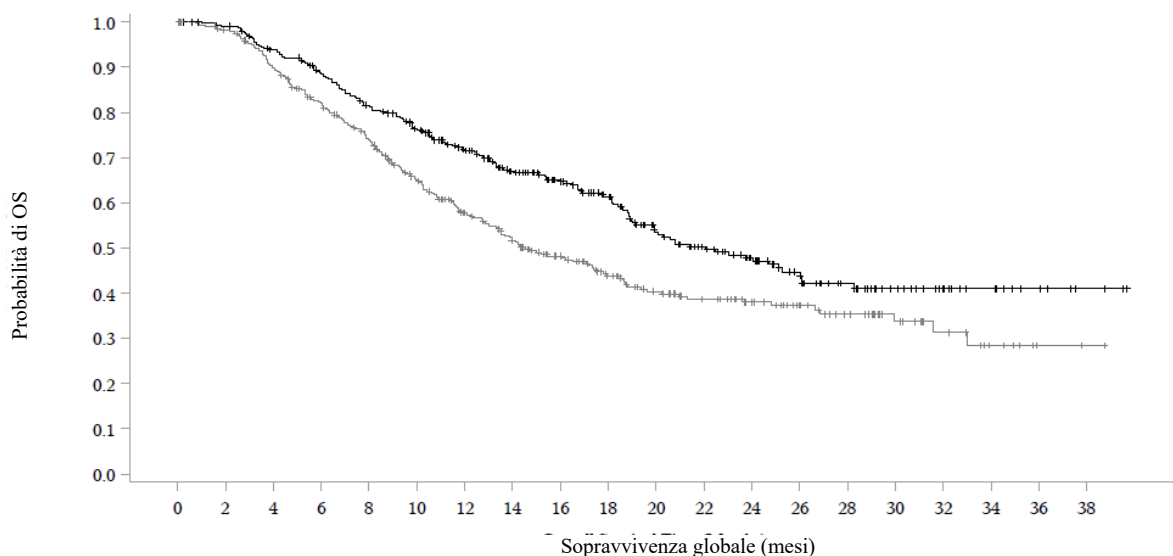
^c Le analisi della popolazione PD-L1 negativa erano esplorative e non sono stati condotti esami formali

^d Valore p basato sul *log-rank* stratificato

^e In base alla valutazione BICR secondo RECIST v1.1

^f I motivi della censura della PFS seguono la gerarchia in ordine sequenziale: nessuna valutazione adeguata al basale, inizio di una nuova terapia antitumorale, evento dopo 2 o più valutazioni mancanti, ritiro del consenso, perdita al follow-up, nessuna valutazione adeguata del tumore post-basale, in corso senza un evento

Figura 3: Stime di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale (OS) in base all'espressione di PD-L1 (data del cut-off 19 gennaio 2020) - Set di analisi completo

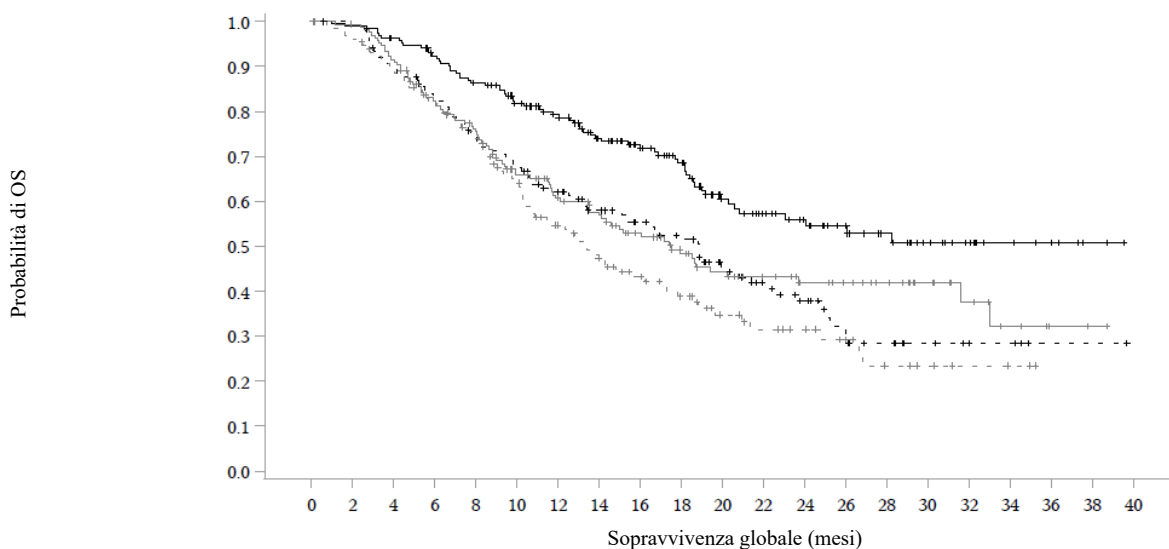


N. a rischio

Avelumab+BSC::	350	342	318	296	269	245	214	183	162	141	102	86	69	52	38	26	19	12	7	3
BSC:	350	335	304	271	239	200	163	141	117	95	77	63	53	42	32	21	13	7	2	1

— Avelumab+BSC - - - BSC

(A): Tutti i pazienti randomizzati



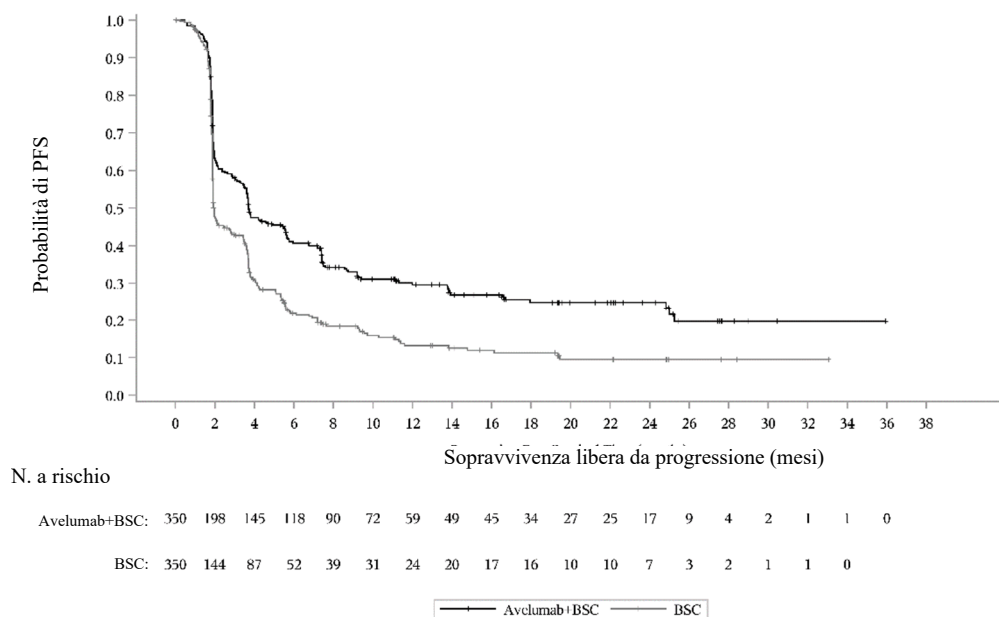
N. a rischio

Avelumab+BSC (PD-L1 positivi):	189	185	177	167	154	139	126	107	94	81	57	49	40	32	25	18	13	8	6	2	0
Avelumab+BSC (PD-L1 negativi):	139	137	123	112	99	91	78	68	60	54	39	32	25	17	12	7	5	4	1	1	0
BSC (PD-L1 positivi):	169	165	152	132	119	97	82	74	61	50	43	34	28	25	21	14	9	5	2	1	0
BSC (PD-L1 negativi):	131	126	114	103	91	77	60	50	41	33	23	19	16	12	7	5	3	2	0	0	0

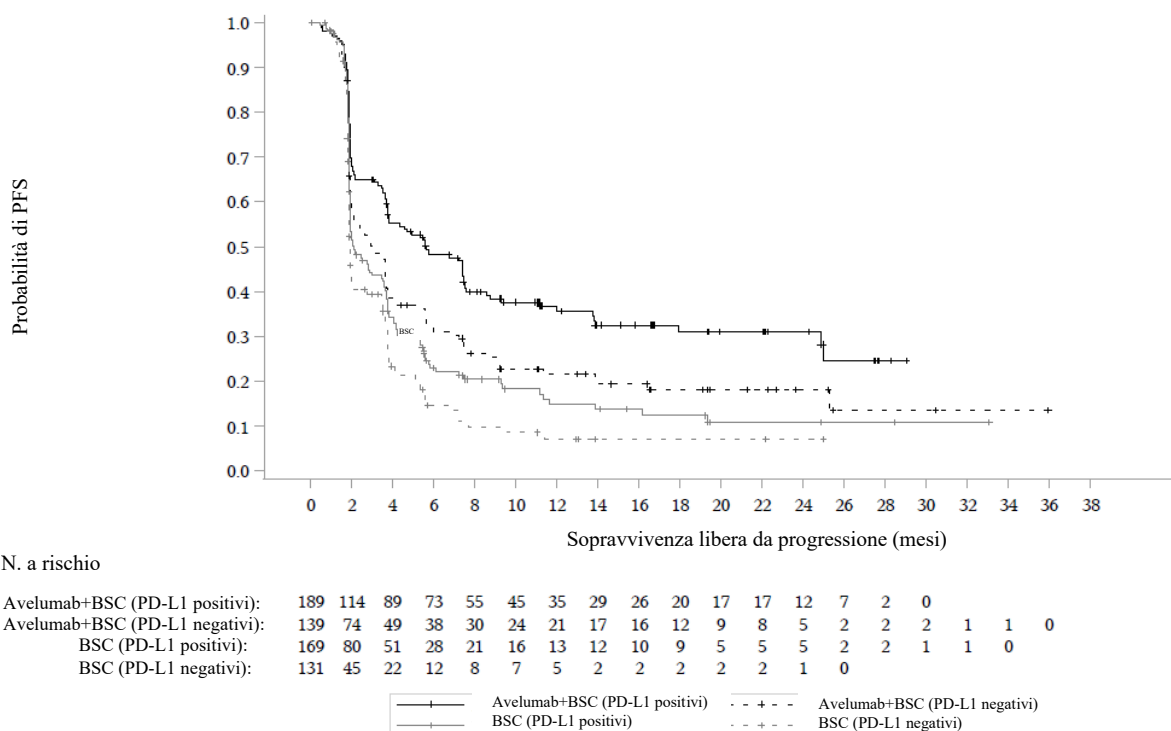
— Avelumab+BSC (PD-L1 positivi) - - + - - Avelumab+BSC (PD-L1 negativi)
 - - - BSC (PD-L1 positivi) - - - - - BSC (PD-L1 negativi)

(B): Pazienti in base all'espressione di PD-L1

Figura 4: Stime di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base all'espressione di PD-L1 secondo la valutazione BICR (RECIST v1.1) (data del cut-off 21 ottobre 2019) - Set di analisi completo



(A): Tutti i pazienti randomizzati



(B): Pazienti in base all'espressione di PD L1

Carcinoma a cellule renali (studio B9991003)

L'efficacia e la sicurezza di avelumab in associazione con axitinib sono state dimostrate nello studio B9991003, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, su avelumab in associazione con axitinib in 886 pazienti con RCC avanzato non trattato o metastatico con una componente a cellule chiare.

I pazienti sono stati inclusi indipendentemente dal gruppo di rischio prognostico o dall'espressione tumorale di PD-L1 e dovevano presentare almeno una lesione misurabile, definita secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versione 1.1, non precedentemente irradiata. Sono stati classificati non eleggibili i pazienti con pregressa terapia sistemica diretta contro l'RCC avanzato o metastatico, pregressa immunoterapia sistemica con IL-2, IFN- α , anti-PD-1, anti-PD-L1 o anticorpi anti-CTLA-4 o metastasi cerebrali attive, malattia autoimmune attiva suscettibile di peggioramento con la somministrazione di agenti immunostimolanti, anamnesi di altre neoplasie maligne negli ultimi 5 anni, trapianto d'organo.

La randomizzazione è stata stratificata in base al *performance status* (PS) (0 vs. 1) dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e in base alla regione (Stati Uniti vs. Canada/Europa occidentale vs. il resto del mondo). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Infusione endovenosa di 10 mg/kg di avelumab ogni 2 settimane in associazione con axitinib 5 mg per via orale due volte al giorno (N=442). I pazienti che hanno dimostrato di tollerare axitinib 5 mg due volte al giorno senza eventi avversi correlati ad axitinib di grado 2 o superiore per 2 settimane consecutive sono passati a 7 mg e successivamente a 10 mg due volte al giorno. Axitinib poteva essere interrotto o ridotto a 3 mg due volte al giorno e successivamente a 2 mg due volte al giorno per gestire la tossicità.
- Sunitinib 50 mg per via orale una volta al giorno per 4 settimane, seguito da 2 settimane di sospensione (N=444) fino a progressione radiologica o clinica della malattia o a tossicità inaccettabile.

Il trattamento con avelumab e axitinib è proseguito fino alla valutazione BICR (*Blinded Independent Central Review*) di progressione della malattia, definita secondo i criteri RECIST v1.1, o a tossicità inaccettabile. La somministrazione di avelumab e axitinib è stata autorizzata successivamente alla progressione di malattia, definita secondo i criteri RECIST, sulla base della valutazione del medico sperimentatore del rapporto beneficio/rischio per il paziente e delle relative condizioni cliniche, ivi compresi il *performance status*, i sintomi clinici, gli eventi avversi e i dati di laboratorio. La maggioranza (n=160, 71,4%) dei pazienti con progressione di malattia ha continuato il trattamento con entrambi i medicinali dopo la progressione. La valutazione dello stato tumorale è stata eseguita al basale, dopo la randomizzazione a 6 settimane e successivamente ogni 6 settimane fino a 18 mesi dopo la randomizzazione, quindi ogni 12 settimane fino alla progressione della malattia documentata e confermata mediante BICR.

Gli endpoint primari di efficacia sono stati la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), determinata mediante BICR in base ai criteri RECIST v.1.1 e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) nel trattamento di prima linea dei pazienti con RCC avanzato e tumore PD-L1-positivo (livello di espressione di PD-L1 $\geq 1\%$). I principali endpoint secondari sono stati la PFS secondo la valutazione BICR in base a RECIST v.1.1 e l'OS indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Lo stato di PD-L1 è stato determinato mediante immunohistochimica. Altri endpoint secondari comprendevano la risposta obiettiva (*objective response*, OR), il tempo alla risposta (*time to response*, TTR) e la durata della risposta (*duration of response*, DOR).

Caratteristiche della popolazione in studio: età mediana di 61 anni (intervallo: da 27,0 a 88,0), 38% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, 75% di sesso maschile, 75% bianchi, punteggio ECOG 0 (63%) o 1 (37%).

La distribuzione dei pazienti in base ai gruppi di rischio del Consorzio internazionale per la banca dati del carcinoma a cellule renali (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*, IMDC) è stata la seguente: 21% favorevole, 62% intermedio e 16% sfavorevole. La distribuzione dei pazienti in base ai gruppi di rischio del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) è stata la seguente: 22% favorevole, 65% intermedio e 11% sfavorevole.

I risultati di efficacia riportati nella Tabella 9 e nella Figura 5 si basano sulla data del cut-off dei dati del 28 gennaio 2019. Con una sopravvivenza globale (OS) mediana di 19 mesi, i dati erano immaturi

con il 27% di decessi. Il rapporto di rischio (*hazard ratio*, HR) osservato per l'OS è risultato pari a 0,80 (IC 95%: 0,616, 1,027) per avelumab in associazione con axitinib rispetto a sunitinib.

Tabella 9: Risultati di efficacia dello studio B9991003 nei pazienti indipendentemente dall'espressione di PD-L1

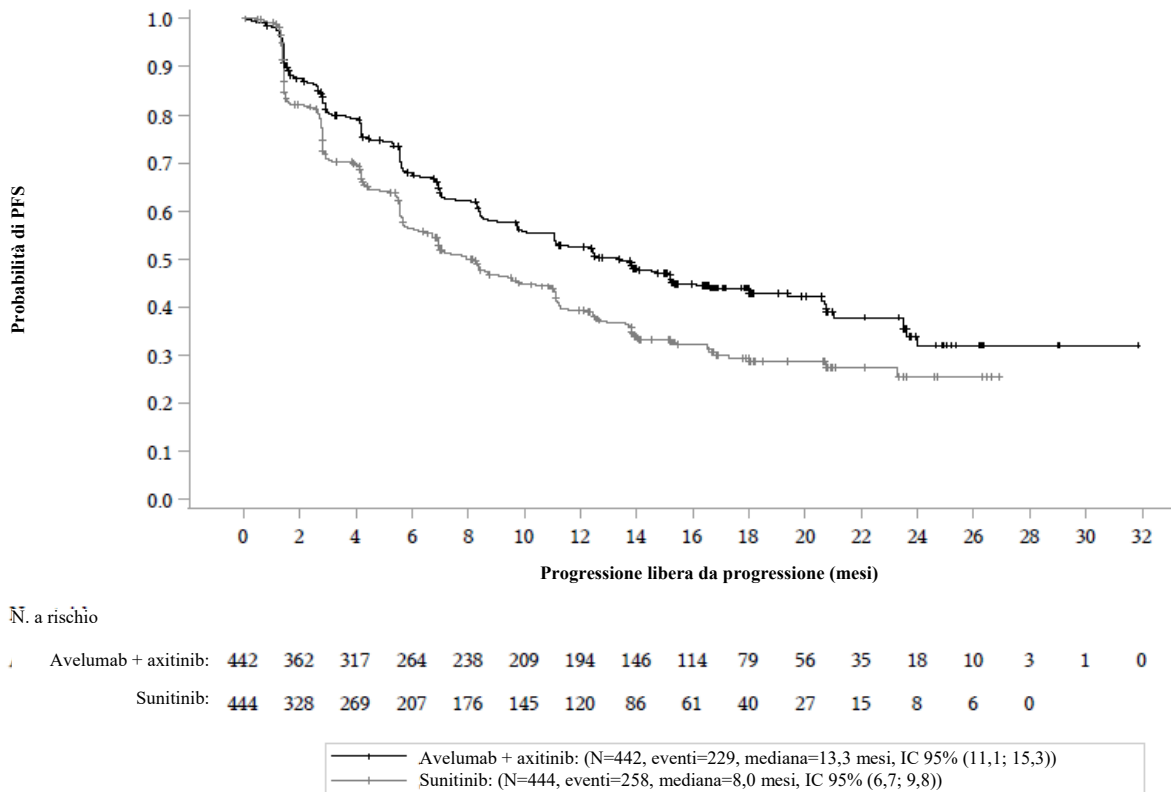
Endpoint di efficacia (in base alla valutazione BICR)	Avelumab più axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
Eventi (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana in mesi (IC 95%)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Hazard ratio (IC 95%)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-value*	< 0,0001	
Percentuale di PFS a 12 mesi in base a K-M, (IC 95%)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
Percentuale di PFS a 18 mesi in base a K-M, (IC 95%)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
Percentuale confermata di risposta obiettiva (ORR)		
Percentuale di risposta obiettiva (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(IC 95%)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Risposta completa (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Risposta parziale (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Tempo alla risposta (TTR)		
Mediana, mesi (intervallo)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Durata della risposta (DOR)		
Mediana, mesi (IC 95%)	18,5 (17,8; NS)	NS (16,4; NS)

BICR: *Blinded Independent Central Review*; IC: intervallo di confidenza; K-M: Kaplan-Meier; NS: non stimabile

* valore p unilaterale basato sul *log-rank* stratificato

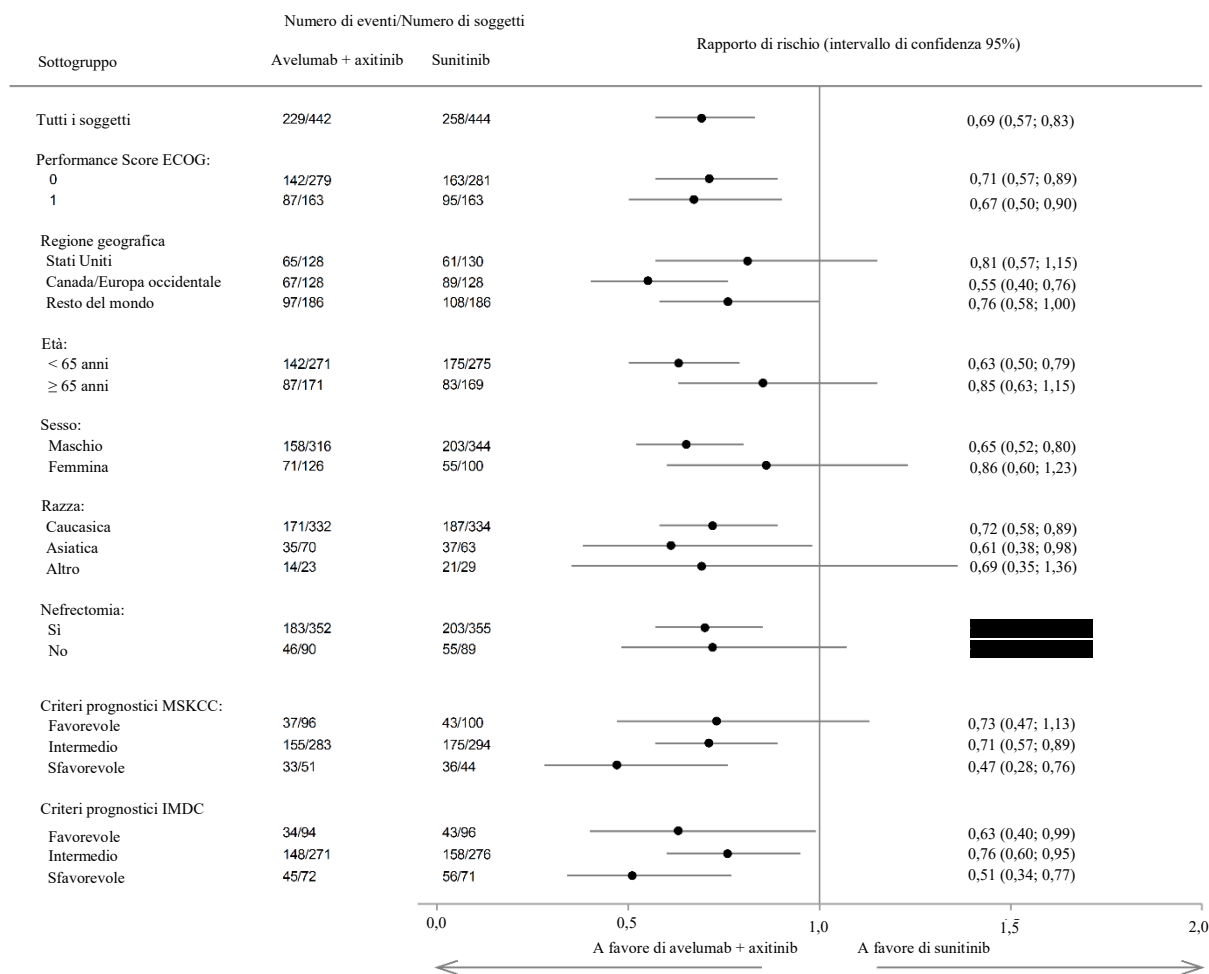
** Gli IC sono ottenuti mediante trasformazione *log-log* con ritrasformazione nella scala non trasformata

Figura 5: Stime di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione in base alla valutazione BICR nei pazienti indipendentemente dall'espressione di PD-L1



Il miglioramento della PFS è stato osservato nei sottogruppi predefiniti.

Figura 6: Forest plot per la sopravvivenza libera da progressione in base alla valutazione BICR nei pazienti indipendentemente dall'espressione di PD-L1



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bavencio in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma a cellule di Merkel, del carcinoma uroteliale e del carcinoma a cellule renali (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di avelumab è stata valutata mediante un approccio farmacocinetico (PK) di popolazione per avelumab in monoterapia e avelumab in associazione con axitinib.

In base a un'analisi PK di popolazione su avelumab in monoterapia e in associazione con axitinib, non si prevedono differenze clinicamente rilevanti dell'esposizione ad avelumab tra i soggetti che ricevono 800 mg o 10 mg/kg ogni 2 settimane.

Distribuzione

Si ritiene che avelumab si distribuisca nella circolazione sistemica e in misura minore nello spazio extracellulare. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è stato di 4,72 L.

In linea con una distribuzione extravascolare limitata, il volume di distribuzione di avelumab allo stato stazionario è basso. Come previsto per un anticorpo, avelumab non si lega in modo specifico alle proteine plasmatiche.

Eliminazione

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta su 1.629 pazienti, il valore della clearance sistemica totale (CL) è di 0,59 L/die. Nell'analisi supplementare, la CL di avelumab diminuiva nel tempo: la riduzione massima media più alta (% di coefficiente di variazione [CV%]) dal valore basale con diversi tipi di tumore è stata del 32,1% circa (CV 36,2%).

Le concentrazioni di avelumab allo stato stazionario sono state raggiunte dopo circa 4-6 settimane (da 2 a 3 cicli) di somministrazioni ripetute di 10 mg/kg ogni 2 settimane e l'accumulo sistemico è stato di circa 1,25 volte.

L'emivita terminale ($t_{1/2}$) alla dose raccomandata è di 6,1 giorni in base all'analisi farmacocinetica di popolazione.

Linearità/Non linearità

L'esposizione ad avelumab aumentava in modo proporzionale alla dose nell'intervallo di dose compreso tra 10 mg/kg e 20 mg/kg ogni 2 settimane.

Quando avelumab 10 mg/kg è stato somministrato in associazione con axitinib 5 mg, le rispettive esposizioni ad avelumab e axitinib sono rimaste invariate rispetto ai singoli agenti. Non vi sono state evidenze che suggerivano una variazione clinicamente rilevante nel tempo della clearance di avelumab in pazienti con RCC avanzato.

Popolazioni particolari

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze nella clearance sistemica totale di avelumab in base all'età, al sesso, alla razza, allo stato di PD-L1, alla carica tumorale, all'insufficienza renale e all'insufficienza epatica lieve o moderata.

La clearance sistemica totale aumenta con il peso corporeo. L'esposizione allo stato stazionario era pressoché uniforme in un ampio intervallo di peso corporeo (da 30 a 204 kg) per le dosi normalizzate in base al peso corporeo.

Insufficienza renale

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di avelumab tra pazienti con insufficienza renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) da 60 a 89 mL/min, clearance della creatinina secondo Cockcroft-Gault (CrCL); n=623), moderata (GFR da 30 a 59 mL/min, n=320) e pazienti con funzione renale normale (GFR \geq 90 mL/min, n=671).

Avelumab non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale severa (GFR da 15 a 29 mL/min).

Insufficienza epatica

Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di avelumab tra pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina \leq LSN e AST $>$ LSN o bilirubina compresa tra 1 e 1,5 volte il LSN, n=217) e pazienti con funzione epatica normale (bilirubina e AST \leq LSN, n=1.388) in un'analisi farmacocinetica di popolazione. L'insufficienza epatica è stata definita in base ai criteri del *National Cancer Institute* (NCI) per la disfunzione epatica.

Avelumab non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica moderata (bilirubina compresa tra 1,5 e 3 volte il LSN) o severa (bilirubina $>$ 3 volte il LSN).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute in scimmie *Cynomolgus* che ricevevano dosi endovenose di 20, 60 o 140 mg/kg una volta alla settimana per 1 mese e 3 mesi, seguite da un periodo di riposo di 2 mesi dopo il periodo di somministrazione di 3 mesi. Nel cervello e nel midollo spinale delle scimmie trattate con avelumab a dosi \geq 20 mg/kg per 3 mesi sono stati osservati agglomerati perivascolari di cellule mononucleate.

Benché non sia stata osservata alcuna correlazione dose-risposta evidente, non può essere escluso che questo riscontro sia correlato al trattamento con avelumab.

Con avelumab non sono stati condotti studi di riproduzione sugli animali. Si ritiene che la via PD-1/PD-L1 partecipi al mantenimento della tolleranza nei confronti del feto nell'intera gravidanza. In modelli murini di gravidanza, il blocco della trasmissione dei segnali mediati da PD-L1 ha determinato la perdita della tolleranza al feto e un aumento delle perdite fetali. Questi risultati indicano che esiste un rischio potenziale che la somministrazione di avelumab durante la gravidanza possa arrecare danni al feto, compreso un aumento della percentuale di aborti o nati morti.

Non sono stati condotti studi per determinare il potenziale cancerogeno o la genotossicità di avelumab.

Con avelumab non sono stati effettuati studi sulla fertilità. Negli studi tossicologici a dosi ripetute di 1 mese e 3 mesi nella scimmia non sono stati riscontrati effetti evidenti sugli organi riproduttivi femminili. Molte scimmie di sesso maschile utilizzate in questi studi erano sessualmente immature e pertanto non possono essere tratte conclusioni esplicite sugli effetti sugli organi riproduttivi maschili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido acetico glaciale
Polisorbato 20
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni

Dopo l'apertura

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere diluito e somministrato immediatamente dopo l'apertura.

Dopo la preparazione dell'infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a 20°C-25°C in ambiente illuminato. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione diluita deve essere somministrata immediatamente.

Se non viene usata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di concentrato in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo in gomma alobutilica e sigillo in alluminio chiuso con una capsula di chiusura rimovibile in plastica.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Bavencio è compatibile con sacche per infusione in polietilene, polipropilene ed etilene vinil acetato, flaconi in vetro, set per infusione in polivinilcloruro e filtri in linea con membrane in polietersulfone con pori di 0,2 micrometri.

Istruzioni per l'uso

Adottare una tecnica asettica per la preparazione della soluzione per infusione.

- Il flaconcino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particelle o alterazioni di colore. Bavencio è una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro. Se la soluzione è torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle, il flaconcino deve essere eliminato.
- Usare una sacca per infusione di misura idonea (preferibilmente da 250 mL) contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%). Prelevare il volume necessario di Bavencio dal flaconcino o dai flaconcini e trasferirlo nella sacca per infusione. I flaconcini parzialmente usati o vuoti devono essere eliminati.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca, per evitare la formazione di schiuma o forze di taglio eccessive nella soluzione.
- Ispezionare la soluzione per verificare che sia limpida, incolore e priva di particelle visibili. La soluzione diluita deve essere usata immediatamente dopo la preparazione.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea endovenosa. Somministrare la soluzione per infusione utilizzando un filtro in linea o un filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a basso legame proteico, da 0,2 micrometri, come descritto nel paragrafo 4.2.

Dopo la somministrazione di Bavencio, la linea d'infusione deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%).

Non congelare né agitare la soluzione diluita. Se è stata conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita nelle sacche endovenose raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1214/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2017

Data del rinnovo più recente: 23 luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Merck Serono SA
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil - Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Serono S.p.A.
Via Delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 - Modugno (BA)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Bavencio in ciascun Stato Membro (SM), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e tutti gli altri aspetti del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il programma educativo si prefigge di aumentare la consapevolezza e fornire informazioni sui segni e sintomi di alcuni importanti rischi identificati di avelumab, tra cui polmonite immuno-correlata, epatite, colite, pancreatite, miocardite, disturbi della tiroide, insufficienza surrenalica, diabete mellito di tipo 1, nefrite e disfunzione renale, miosite, ipopituitarismo, uveite, sindrome di Guillain-Barre e reazioni correlate all'infusione, e su come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione deve accertarsi che in ciascun SM in cui Bavencio è commercializzato, tutti i pazienti/assistenti che utilizzeranno Bavencio abbiano accesso al seguente pacchetto educativo o che questo venga loro fornito:

- Brochure informativa per il paziente
- Scheda di allerta per il paziente

Il materiale educativo per il paziente deve contenere:

- Il foglio illustrativo
- La Brochure informativa per il paziente
- La Scheda di allerta per il paziente

La Brochure informativa per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Breve introduzione allo strumento e suo scopo
- Breve introduzione al trattamento con Bavencio
- Raccomandazione di consultare il foglio illustrativo
- Informazioni circa il fatto che avelumab può causare effetti indesiderati gravi durante o dopo il trattamento, che devono essere trattati immediatamente e un avviso sull'importanza di essere consapevoli dei segni e dei sintomi mentre si assume il trattamento con avelumab
- Promemoria circa l'importanza di consultare il medico prima di qualunque variazione in termini di trattamento o in caso di effetti indesiderati

La Scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Breve introduzione su avelumab (indicazione e scopo di questo strumento)
- Descrizione dei segni e dei sintomi principali dei seguenti problemi di sicurezza e un promemoria relativo all'importanza di segnalare immediatamente al proprio medico l'eventuale comparsa, persistenza o peggioramento dei sintomi:
 - Polmonite immuno-correlata
 - Epatite immuno-correlata
 - Colite immuno-correlata
 - Pancreatite immuno-correlata
 - Miocardite immuno-correlata
 - Endocrinopatie immuno-correlate (diabete mellito, disturbi della tiroide, insufficienza surrenalica)
 - Nefrite immuno-correlata e disfunzione renale
 - Altre reazioni avverse immuno-correlate, tra cui miosite, ipopituitarismo, uveite e sindrome di Guillain-Barre
 - Reazioni correlate all'infusione
- Avviso per i pazienti sull'importanza di consultare immediatamente il proprio medico nel caso in cui si sviluppi qualunque segno o sintomo elencato e sull'importanza di non tentare di curarsi da soli.
- Promemoria in merito al portare la Scheda di allerta per il paziente sempre con sé e di esibirla a tutti gli operatori sanitari che possono trattarli.

- Nella Scheda deve inoltre essere suggerito di inserire i recapiti del medico e di includere un messaggio di avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, riguardo al fatto che il paziente sta utilizzando Bavencio.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bavencio 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
avelumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di concentrato contiene 20 mg di avelumab.
Un flaconcino da 10 mL contiene 200 mg di avelumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo, acido acetico glaciale, polisorbato 20, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

200 mg/10 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Esclusivamente monouso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1214/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bavencio 20 mg/mL concentrato sterile
avelumab
e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg/10 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Bavencio 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione avelumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Bavencio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bavencio
3. Come usare Bavencio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bavencio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Bavencio e a cosa serve

Bavencio contiene il principio attivo avelumab, un anticorpo monoclonale (un particolare tipo di proteina) che si lega a un bersaglio specifico dell'organismo denominato ligando del recettore di morte cellulare programmata (PD-L1).

L'interazione PD-L1 permette ad alcune cellule tumorali di proteggersi dal sistema immunitario (le difese naturali dell'organismo). Bavencio inattiva PD-L1 presente sulla superficie delle cellule tumorali e blocca questo effetto protettivo; ciò consente al sistema immunitario di combattere il tumore.

Bavencio è usato negli adulti per il trattamento del:

- carcinoma a cellule di Merkel (MCC), **un tumore raro della pelle**, quando questo è in fase metastatica (quando il tumore si è diffuso in altri organi),
- carcinoma uroteliale (UC), **un tumore che ha origine nel tratto urinario**, quando questo è in fase avanzata o metastatica (quando il tumore si è diffuso al di fuori della vescica urinaria o ad altre parti del corpo). Bavencio è usato come trattamento di mantenimento se il tumore non è cresciuto dopo una cosiddetta chemioterapia a base di platino come primo trattamento.
- carcinoma a cellule renali (RCC), **un tumore del rene**, quando questo è in fase avanzata (quando il tumore si è diffuso al di fuori del rene o in altri organi).

Per il carcinoma a cellule renali, Bavencio deve essere utilizzato in associazione con axitinib.

È importante leggere anche il foglio illustrativo del medicinale contenente axitinib. Se ha qualsiasi dubbio su axitinib, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bavencio

Non usi Bavencio

se è allergico ad avelumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Analisi del sangue e controllo del peso:

Il medico controllerà le sue condizioni di salute generali prima e durante il trattamento con Bavencio. Durante il trattamento verranno effettuate analisi del sangue e il medico controllerà il suo peso prima e durante il trattamento.

Si rivolga al medico prima di ricevere Bavencio:

Il medicinale può provocare i seguenti effetti indesiderati (vedere paragrafo 4). Notare che talvolta questi sintomi si manifestano con ritardo e possono presentarsi dopo l'ultima dose. Se uno qualsiasi di questi sintomi la riguarda, **si rivolga urgentemente a un medico:**

- reazioni correlate all'infusione;
- problemi dovuti a un'infezione dei polmoni (polmonite);
- infiammazione del fegato (epatite) o altri problemi epatici;
- infiammazione dell'intestino (colite), diarrea (feci liquide, sciolte o molli) o aumento dei movimenti intestinali;
- infiammazione del pancreas (pancreatite);
- infiammazione del cuore (miocardite);
- problemi alle ghiandole ormonali (tiroide, surreni e ipofisi) che possono comprometterne il funzionamento;
- diabete di tipo 1, comprendente la presenza nel sangue di acidi prodotti dal diabete (chetoacidosi diabetica);
- problemi ai reni;
- infiammazione ai muscoli (miosite).

Se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi mentre prende Bavencio, **non** cerchi di trattarlo da solo con altri medicinali. Il medico può:

- darle altri medicinali per prevenire complicanze e ridurre i sintomi,
- ritardare la dose successiva di Bavencio,
- o interrompere definitivamente il trattamento con Bavencio.

Consulti il medico o l'infermiere prima di ricevere Bavencio se:

- ha una malattia autoimmune (una malattia in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS);
- ha o ha avuto un'infezione virale cronica del fegato, come l'epatite B (HBV) o l'epatite C (HCV);
- riceve medicinali che sopprimono il sistema immunitario;
- ha ricevuto un trapianto d'organo.

Bambini e adolescenti

Bavencio non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Bavencio

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

Bavencio può danneggiare il feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non deve usare Bavencio se è in gravidanza, a meno che il medico non lo raccomandi in modo specifico.

Se lei è una donna in età fertile, deve usare contraccettivi efficaci durante il trattamento con Bavencio e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.

Allattamento

Se sta allattando con latte materno, informi il medico.

Non allatti con latte materno finché riceve Bavencio e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.

Non è noto se Bavencio passi nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se non si sente sufficientemente bene, **non** guidi e non utilizzi macchinari dopo che le è stato somministrato Bavencio. La stanchezza è un effetto indesiderato molto comune di Bavencio, che può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Bavencio ha un basso contenuto di sodio

Bavencio contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente senza sodio.

3. Come usare Bavencio

Bavencio le sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto la supervisione di un medico esperto.

Quanto Bavencio le sarà somministrato

La dose raccomandata di avelumab è 800 mg ogni 2 settimane. Il medico stabilirà il numero di somministrazioni di cui ha bisogno.

Come le sarà somministrato Bavencio

Bavencio le sarà somministrato sotto forma di infusione (flebo) in una vena (via endovenosa) nell'arco di 1 ora. Bavencio verrà aggiunto prima dell'uso a una sacca per infusione contenente una soluzione di cloruro di sodio.

Prima della somministrazione di Bavencio

Almeno per quanto riguarda le prime 4 somministrazioni, le verrà dato paracetamolo e un antistaminico prima del trattamento con Bavencio per prevenire possibili effetti indesiderati del trattamento correlati all'infusione. A seconda di come il suo organismo risponde al trattamento, il medico può decidere di continuare a somministrarle questi medicinali prima di tutti i trattamenti con Bavencio.

Se salta una dose di Bavencio

È molto importante presentarsi a tutti gli appuntamenti per la somministrazione di Bavencio. Se salta un appuntamento, chiedi al medico quando programmare la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Bavencio

Non interrompa il trattamento con Bavencio senza averne discusso con il medico. Se interrompe il trattamento, l'effetto del medicinale può cessare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni effetti indesiderati possono manifestarsi anche settimane o mesi dopo l'ultima dose.

Bavencio agisce sul sistema immunitario e può causare infiammazioni in alcune parti del corpo (vedere paragrafo 2). L'infiammazione può causare danni gravi all'organismo e alcune condizioni infiammatorie possono portare alla morte e richiedono un trattamento o la sospensione di Bavencio.

Si rivolga urgentemente a un medico in caso di infiammazione in una qualsiasi parte del corpo o se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni o sintomi, o se peggiorano.

- Segni di reazioni correlate all'infusione come **respiro corto o respiro sibilante, brividi o tremore, eruzione cutanea con bolle, vampate di calore, bassa pressione sanguigna** (capogiro, affaticamento, nausea), **febbre, mal di schiena e dolore addominale**. Questi effetti sono molto comuni.
- Segni di infiammazione delle ghiandole ormonali (che possono influire sul funzionamento delle ghiandole stesse) come **estrema stanchezza, battito cardiaco accelerato, aumento della sudorazione, alterazioni dell'umore o del comportamento** come irritabilità o smemoratezza, **sensazione di freddo, pressione sanguigna molto bassa** (svenimento, capogiro, affaticamento, nausea), **variazioni di peso o mal di testa**. Questi effetti sono molto comuni per la tiroide, comuni per le ghiandole surrenali e non comuni per l'ipofisi.
- Segni di infiammazione dei polmoni (polmonite) come **difficoltà a respirare o tosse**. Questi effetti sono comuni.
- Segni di infiammazione dell'intestino (colite) come **diarrea** (feci sciolte) o **aumento dei movimenti intestinali, sangue nelle feci o feci scure, simili al catrame, appiccicose o dolore addominale severo o dolorabilità**. Questi effetti sono comuni.
- Segni di problemi epatici, fra cui l'infiammazione del fegato (epatite), come **colorazione giallastra della pelle** (ittero) o del **bianco degli occhi, nausea o vomito intenso, dolore alla parte destra dell'addome, sonnolenza, urine scure** (colore del tè), **maggiore predisposizione a sanguinamenti o a lividi, minore appetito del solito, stanchezza o risultati anomali nei test della funzione epatica**. Questi effetti sono comuni.
- Segni di infiammazione del pancreas (pancreatite) come **dolore addominale, nausea e vomito**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di infiammazione del cuore (miocardite) come **difficoltà a respirare, capogiro o svenimento, febbre, dolore al torace e sensazione di costrizione al torace o sintomi simil-influenzali**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di diabete di tipo 1 come **sensazione di fame o sete maggiore del solito, necessità di urinare più frequentemente, perdita di peso e sensazione di stanchezza**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di infiammazione dei reni possono comprendere **alterazioni nei test della funzione renale, ridotta produzione di urine, sangue nelle urine o gonfiore alle caviglie**. Questi effetti sono non comuni.
- Segni di infiammazione dei muscoli (miosite) come **dolore o debolezza muscolare**. Questi effetti sono non comuni.

Non cerchi di trattare i sintomi da solo con altri medicinali.

Altri effetti indesiderati

Alcuni effetti indesiderati possono essere privi di sintomi e riscontrabili solo tramite analisi del sangue.

Negli studi clinici condotti con avelumab in monoterapia sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Riduzione del numero di globuli rossi
- Nausea, diarrea, stitichezza, vomito
- Mal di pancia, mal di schiena, dolore alle articolazioni
- Tosse, respiro corto
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Febbre
- Gonfiore alle braccia, ai piedi o alle gambe
- Perdita di peso, appetito ridotto

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi (linfociti)
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue
- Aumento della pressione sanguigna
- Bassi livelli di sodio
- Mal di testa, capogiro
- Sensazione di freddo
- Secchezza alla bocca
- Aumento degli enzimi del fegato nel sangue
- Aumento degli enzimi del pancreas nel sangue
- Eruzione cutanea, prurito
- Dolore muscolare
- Malattia simil influenzale (inclusi la sensazione di febbre, dolori muscolari)
- Intorpidimento, formicolio, debolezza, sensazione di bruciore ad arti superiori o inferiori

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Arrossamento alla pelle
- Occlusione intestinale
- Chiazze arrossate, pruriginose e squamose sulla pelle, pelle secca
- Riduzione della pressione sanguigna
- Aumento dell'enzima muscolare nel sangue
- Aumento del numero di un tipo di globuli bianchi (eosinofili)
- Infiammazione delle articolazioni (artrite reumatoide)
- Miastenia gravis, sindrome miastenica, una malattia che può causare debolezza muscolare

Negli studi clinici condotti con avelumab in associazione con axitinib sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Diarrea, nausea, stitichezza, vomito
- Aumento della pressione sanguigna
- Sensazione di stanchezza o debolezza
- Raucedine, tosse, respiro corto
- Appetito ridotto, perdita di peso

- Mal di testa, vertigini
- Dolore alle articolazioni, mal di schiena, dolore addominale, dolore muscolare
- Aumento degli enzimi del fegato nel sangue
- Sensazione di freddo
- Eruzione cutanea, prurito
- Febbre

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Chiazze arrossate, pruriginose e squamose sulla pelle, eruzione cutanea simile ad acne
- Gonfiore alle braccia, ai piedi o alle gambe
- Secchezza alla bocca
- Aumento degli enzimi del pancreas nel sangue
- Ridotta funzionalità renale
- Riduzione del numero di globuli rossi
- Riduzione della pressione sanguigna
- Aumento dei livelli glicemici nel sangue
- Malattia simil influenzale (inclusi la sensazione di febbre, dolori muscolari)
- Aumento dell'enzima muscolare nel sangue
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue
- Intorpidimento, formicolio, debolezza, sensazione di bruciore ad arti superiori o inferiori
- Arrossamento alla pelle

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Riduzione del numero di un tipo di globuli bianchi (linfociti)
- Aumento del numero di un tipo di globuli bianchi (eosinofili)
- Occlusione intestinale
- Miastenia gravis, sindrome miastenica, una malattia che può causare debolezza muscolare

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bavencio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo EXP/Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare i residui non utilizzati del concentrato o della soluzione per infusione diluita per un uso futuro.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bavencio

Il principio attivo è avelumab.

Un flaconcino da 10 mL contiene 200 mg di avelumab. Ogni mL di concentrato contiene 20 mg di avelumab.

Gli altri componenti sono mannitolo, acido acetico glaciale, polisorbato 20, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 “Bavencio ha un basso contenuto di sodio”).

Descrizione dell’aspetto di Bavencio e contenuto della confezione

Bavencio è un concentrato limpido, da incolore a giallo chiaro per soluzione per infusione (concentrato sterile).

La confezione contiene 1 flaconcino di vetro per scatola.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

Merck Serono S.p.A.
Via Delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 - Modugno (BA)
Italia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l’uso

Preparazione e somministrazione

Adottare una tecnica asettica per la preparazione della soluzione per infusione.

- Il flaconcino deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particelle o alterazioni di colore. Bavencio è una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro. Se la soluzione è torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle, il flaconcino deve essere eliminato.
- Usare una sacca per infusione di misura idonea (preferibilmente da 250 mL) contenente una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%). Prelevare il volume necessario di Bavencio dal flaconcino o dai flaconcini e trasferirlo nella sacca per infusione. I flaconcini parzialmente usati o vuoti devono essere eliminati.

- Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca, per evitare la formazione di schiuma o forze di taglio eccessive nella soluzione.
- Ispezionare la soluzione per verificare che sia limpida, incolore e priva di particelle visibili. La soluzione diluita deve essere usata immediatamente dopo la preparazione.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea endovenosa. Somministrare l'infusione utilizzando un filtro in linea o un filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a basso legame proteico, da 0,2 micrometri.

Dopo la somministrazione di Bavencio, la linea d'infusione deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 4,5 mg/mL (0,45%).

Non congelare né agitare la soluzione diluita. Se è stata conservata in frigorifero, attendere che la soluzione diluita nelle sacche endovenose raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA PROPRIETA'
COMMERCIALE CON VALIDITÀ ANNUALE PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA
PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **protezione della proprietà commerciale della durata di un anno**

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell'articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alla(e) terapia(e) attualmente esistente(i), come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).