

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bavencio 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 20 mg ta' avelumab.  
Kunnett wiehed ta' 10 mL fih 200 mg ta' avelumab.

Avelumab huwa antikorp monoklonali IgG1 uman immirat lejn il-proteina ligand immunomodulatorja PD-L1 li tinstab fis-superfiċje taċ-ċelluli u magħmul f'ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemmxejn safra. Il-pH tas-soluzzjoni hija fil-medda ta' 5.0 - 5.6 u l-osmolalità hija bejn 270 u 330 mOsm/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bavencio huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma metastatika taċ-ċelluli Merkel (MCC - *Merkel cell carcinoma*).

Bavencio huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' manteniment tal-ewwel għazla ta' pazjenti adulti b'karċinoma tal-kisja tal-apparat tal-awrina (UC - *urothelial carcinoma*) avvanzata lokalment jew metastatika li ma kellhomx progressjoni wara kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

Bavencio flimkien ma' axitinib huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għazla ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC - *renal cell carcinoma*) avvanzata (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Bavencio bħala monoterapija hija ta' 800 mg mogħtija ġol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta kull ġimagħtejn.

L-għoti ta' Bavencio għandu jitkompla skont l-iskeda rakkomandata sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Id-doża rakkomandata ta' Bavencio flimkien ma' axitinib hija ta' 800 mg mogħtija ġol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta kull ġimagħtejn u axitinib 5 mg mill-halq li jittiehed darbtejn kuljum (12-il siegħa bogħod minn xulxin) mal-ikel jew fuq stonku vojta sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Għal informazzjoni dwar il-pożoloġija ta' axitinib, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott ta' axitinib.

#### Medikazzjoni minn qabel

Il-pazjenti għandhom jingħataw medikazzjoni antistamina u paracetamol qabel l-ewwel 4 infużjonijiet ta' Bavencio. Jekk ir-raba' infużjoni titlesta mingħajr reazzjoni relatata mal-infużjoni, medikazzjoni minn qabel għal dożi sussegwenti għandha tingħata skont il-ġudizzju tat-tabib.

#### Tibdil fit-trattament

Żieda jew tnaqqis fid-doża mhux rakkomandat. Ibbażat fuq is-sigurtà u t-tollerabilità individwali jista' jkun meħtieġ ittardjar jew twaqqif tad-dożi; ara Tabella 1.

Linji gwida dettaljati għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità huma deskritti f'sezzjoni 4.4.

**Tabella 1: Linji gwida għal żamma jew twaqqif ta' Bavencio**

<b>Reazzjoni avversa marbuta mat-trattament</b>	<b>Severità*</b>	<b>Tibdil fit-trattament</b>
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ta' Grad 1	Naqqas ir-rata tal-infużjoni b'50%
	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ta' Grad 2	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Grad 0-1; ibda l-infużjoni mill-ġdid b'rata ta' 50% aktar baxxa.
	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ta' Grad 3 jew Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti
Pulmonite	Pulmonite ta' Grad 2	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Grad 0-1
	Pulmonite ta' Grad 3 jew Grad 4 jew pulmonite rikorrenti ta' Grad 2	Waqqaf b'mod permanenti
Epatite Għal Bavencio flimkien ma' axitinib, ara hawn taħt	Aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) 3 darbiet u sa 5 darbiet akbar mill-ogħla limitu tan-normal (ULN - <i>upper limit of normal</i> ) jew bilirubina totali akbar minn 1.5 darbiet u sa 3 darbiet tal-ULN	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Grad 0-1
	AST jew ALT akbar minn 5 darbiet tal-ULN jew bilirubina totali akbar minn 3 darbiet l-ULN	Waqqaf b'mod permanenti
Kolite	Kolite jew dijarea ta' Grad 2 jew Grad 3	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Grad 0-1
	Kolite jew dijarea ta' Grad 4 jew kolite rikorrenti ta' Grad 3	Waqqaf b'mod permanenti
Pankreatite	Pankreatite suspettata	Waqqaf
	Pankreatite kkonfermata	Waqqaf b'mod permanenti
Mijokardite	Mijokardite suspettata	Waqqaf
	Mijokardite kkonfermata	Waqqaf b'mod permanenti

Reazzjoni avversa marbuta mat-trattament	Severità*	Tibdil fit-trattament
Endokrinopatiji (ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali, ipergliċemija)	Endokrinopatiji ta' Grad 3 jew Grad 4	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Grad 0-1
Nefrite u disfunzjoni tal-kliwi	Kreatinina fis-serum ta' aktar minn 1.5 darbiet u sa 6 darbiet tal-ULN	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Grad 0-1
	Kreatinina fis-serum ta' aktar minn 6 darbiet tal-ULN	Waqqaf b'mod permanenti
Reazzjonijiet tal-ġilda	Raxx ta' Grad 3	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Grad 0-1
	Raxx ta' Grad 4 jew raxx rikorrenti ta' Grad 3 jew sindrome ta' Stevens–Johnson (SJS - <i>Stevens–Johnson syndrome</i> ) jew Nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - <i>Toxic epidermal necrolysis</i> ) ikkonfermati	Waqqaf b'mod permanenti
Reazzjonijiet avversi oħrajn relatati mal-immunità (inklużi mijosite, ipopitwitarizmu, uveite, majastenja gravis, sindrome majasteniku, sindrome ta' Guillain-Barré)	Għal kwalunkwe minn dawn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinjali jew sintomi kliniċi ta' reazzjoni avversa relatata mal-immunità mhux deskritta hawn fuq ta' Grad 2 jew Grad 3</li> </ul>	Waqqaf sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Grad 0-1
	Għal kwalunkwe minn dawn li ġejjin: <ul style="list-style-type: none"> <li>Reazzjoni avversa ta' periklu għall-ħajja jew ta' Grad 4 (minbarra endokrinopatiji kkontrollati b'terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni)</li> <li>Reazzjoni avversa relatata mal-immunità rikorrenti ta' Grad 3</li> <li>Ħtiega ta' 10 mg prednisone jew aktar kuljum jew ekwivalenti għal aktar minn 12-il ġimgħa</li> <li>Reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità persistenti ta' Grad 2 jew Grad 3 li jdumu 12-il ġimgħa jew aktar</li> </ul>	Waqqaf b'mod permanenti

\* It-tossiċità kienet ikklassifikata skont Kriterji ta' Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għall-Avvenimenti Avversi Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4.03 - *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*)

#### *Modifiki fit-trattament meta Bavencio jintuża flimkien ma' axitinib*

Jekk l-ALT jew l-AST ikunu  $\geq 3$  darbiet l-ULN iżda  $< 5$  darbiet l-ULN jew il-bilirubina totali tkun  $\geq 1.5$  darbiet l-ULN iżda  $< 3$  darbiet l-ULN, kemm Bavencio kif ukoll axitinib għandhom jitwaqqfu sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għall-Gradi 0-1. Jekk ikunu persistenti (għal aktar minn 5 ijiem), għandha tiġi kkunsidrata terapija ta' kortikosteroidi bi prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis bil-mod għax-xejn. Wara l-irkupru għandu jiġi kkunsidrat għoti mill-ġdid ta' Bavencio jew axitinib jew għoti sekwenzali mill-ġdid kemm ta' Bavencio kif ukoll ta' axitinib. Jekk ikun qed isir għoti mill-ġdid ta' axitinib għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża skont l-informazzjoni dwar il-prodott ta' axitinib.

Jekk l-ALT jew l-AST ikunu  $\geq 5$  darbiet l-ULN jew  $> 3$  darbiet l-ULN flimkien ma' bilirubina totali ta'  $\geq 2$  darbiet l-ULN jew bilirubina totali  $\geq 3$  darbiet l-ULN, kemm Bavencio kif ukoll axitinib għandhom jitwaqquf b' mod permanenti u għandha tiġi kkunsidrata terapija b' kortikosteroidi.

*Parir dwar modifika fid-doża għal axitinib meta jintuża flimkien ma' Bavencio*

Meta Bavencio jingħata flimkien ma' axitinib, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott ta' axitinib għall-modifiki fid-doża rakkomandati għal axitinib.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena) (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Bavencio fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena għadhom ma għewx determinati s'issa.

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx *data* biżżejjed dwar pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ.

##### *Indeboliment tal-fwied*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx *data* biżżejjed dwar pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Bavencio huwa għall-infużjoni ġol-vini biss. M'għandux jingħata bħala injezzjoni diretta (*push*) jew f'daqqa (*bolus*) ġol-vini.

Bavencio għandu jiġi dilwit ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride. Jingħata fuq perjodu ta' 60 minuta bħala infużjoni ġol-vini permezz ta' filtru fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 mikrometri, sterili, mhux piroġeniku, li jehel ftit mal-proteini.

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni u l-għoti tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b' mod ċar.

#### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li jistgħu jkunu severi, kienu rrapportati f' pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni li jinkludu deni, dehxa ta' bard, fwawar, pressjoni baxxa, qtugħ ta' nifs, tharhir, uġiġh fid-dahar, uġiġh addominali, u urtikarja.

Għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' Grad 3 jew Grad 4, l-infużjoni għandha titwaqqaf u avelumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' Grad 1, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas b'50% għall-infużjoni kurrenti. Għall-pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' Grad 2, l-infużjoni għandha titwaqqaf b'mod temporanju sakemm jitjiebu sa Grad 1 jew sakemm jgħaddu, imbagħad l-infużjoni terġa' tinbeda mill-ġdid b'rata tal-infużjoni mnaqqsa b'50% (ara sezzjoni 4.2).

F'każ ta' rikorrenza ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni ta' Grad 1 jew Grad 2, il-pazjent jista' jkompli jirċievi avelumab b'monitoraġġ mill-qrib, wara modifikazzjoni xierqa tar-rata tal-infużjoni u medikazzjoni minn qabel b'paracetamol u medikazzjoni antistamina (ara sezzjoni 4.2).

Fil-provi kliniċi, 98.6% (433/439) tal-pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kellhom l-ewwel reazzjoni relatata mal-infużjoni waqt l-ewwel 4 infużjonijiet li minnhom 2.7% (12/439) kienu ta' Grad  $\geq 3$ . Fil-1.4% (6/439) tal-pazjenti li kien fadal, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew wara l-ewwel 4 infużjonijiet u kollha kienu ta' Grad 1 jew Grad 2.

#### Reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità b'avelumab kienu reversibbli u mmaniġġjati bi twaqqif temporanju jew permanenti ta' avelumab, għoti ta' kortikosteroidi u/jew kura ta' appoġġ.

Għal suspett ta' reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità, għandha titwettaq valutazzjoni adegwata biex tiġi kkonfermata l-etjoloġija jew jiġu esklużi kawżi oħra. Ibbażat fuq is-severità tar-reazzjoni avversa, avelumab għandu jitwaqqaf u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Jekk kortikosteroidi jintużaw biex jittrattaw reazzjoni avversa, hekk kif ikun hemm titjib għandu jinbeda tnaqqis bil-mod fuq perjodu ta' mill-inqas xahar.

F'pazjenti, li r-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità tagħhom ma setgħux jiġu kkontrollati bl-użu ta' kortikosteroidi, jista' jiġi kkunsidrat l-għoti ta' immunosoppressanti sistemici oħrajn.

#### Pulmonite relatata mal-immunità

Pulmonite relatata mal-immunità seħħet f'pazjenti ttrattati b'avelumab. F'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab kien irrappurtat każ fatali wiehed (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite relatata mal-immunità u għandhom jiġu esklużi kawżi oħrajn minbarra pulmonite relatata mal-immunità. Suspett ta' pulmonite għandu jiġi kkonfermat permezz ta' ritratti radjografici.

Kortikosteroidi għandhom jingħataw għal avvenimenti ta' Grad  $\geq 2$  (doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, segwita minn tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi).

Għal pulmonite relatata mal-immunità ta' Grad 2 Avelumab għandu jitwaqqaf sakemm tgħaddi, u għal pulmonite ta' Grad 3, Grad 4 jew pulmonite relatata mal-immunità ta' Grad 2 rikorrenti, għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

#### Epatite relatata mal-immunità

Epatite relatata mal-immunità seħħet f'pazjenti ttrattati b'avelumab. F'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab kienu rrappurtati żewġ każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tibdil fil-funzjoni tal-fwied u sintomi ta' epatite relatata mal-immunità u għandhom jiġu esklużi kawżi oħrajn minbarra epatite relatata mal-immunità.

Kortikosteroidi għandhom jingħataw għal avvenimenti ta' Grad  $\geq 2$  (doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, segwit minn tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi).

Għal epatite relatata mal-immunità ta' Grad 2 Avelumab għandu jitwaqqaf sakemm tgħaddi, u għal epatite relatata mal-immunità ta' Grad 3 jew Grad 4 għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

#### Kolite relatata mal-immunità

Kolite relatata mal-immunità kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite relatata mal-immunità u għandhom jiġu esklużi kawżi oħrajn minbarra kolite relatata mal-immunità. Kortikosteroidi għandhom jingħataw għal avvenimenti ta' Grad  $\geq 2$  (doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, segwit minn tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi).

Għal kolite relatata mal-immunità ta' Grad 2 jew Grad 3 Avelumab għandu jitwaqqaf sakemm tgħaddi, u għal kolite relatata mal-immunità ta' Grad 4 jew rikorrenti ta' Grad 3 għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

#### Pankreatite relatata mal-immunità

Pankreatite relatata mal-immunità kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab. F'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab flimkien ma' axitinib kienu rrapportati żewġ każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pankreatite relatata mal-immunità. F'pazjenti sintomatiċi, ikseb konsultazzjoni gastroenteroloġika u investigazzjonijiet tal-laboratorju (inklużi immaġini) biex tiżgura l-bidu ta' miżuri xierqa fi stadju bikri. Kortikosteroidi għandhom jingħataw għal pankreatite relatata mal-immunità (doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, segwita minn tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi).

F'każ ta' suspett ta' pankreatite relatata mal-immunità Avelumab għandu jitwaqqaf. Avelumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk tkun ikkonfermata pankreatite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.2).

#### Mijokardite relatata mal-immunità

Mijokardite relatata mal-immunità kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab. F'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab flimkien ma' axitinib kienu rrapportati żewġ każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mijokardite relatata mal-immunità. F'pazjenti sintomatiċi, ikseb konsultazzjoni kardjoloġika u investigazzjonijiet tal-laboratorju biex tiżgura l-bidu ta' miżuri xierqa fi stadju bikri. Kortikosteroidi għandhom jingħataw għal mijokardite relatata mal-immunità (doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, segwita minn tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi). Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 24 siegħa fuq il-kortikosteroidi, għandha tiġi kkunsidrata immunosoppressjoni addizzjonali (eż., mycophenolate, infliximab, anti-thymocyte globulin).

F'każ ta' suspett ta' mijokardite relatata mal-immunità avelumab għandu jitwaqqaf. Avelumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk tkun ikkonfermata mijokardite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.2).

#### Endokrinopatiji relatati mal-immunità

Disturbi tat-tirojde relatati mal-immunità, insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità, u dijabete mellitus ta' Tip 1 ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' endokrinopatiji. Għal endokrinopatiji ta' Grad 3 jew Grad 4, Avelumab m'għandux jingħata sakemm dawn jgħaddu (ara sezzjoni 4.2).

### *Disturbi tat-tirojde (ipotiroidiżmu/ipertiroidiżmu)*

Disturbi tat-tirojde jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin matul it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tibdil fil-funzjoni tat-tirojde (fil-bidu tat-trattament, kull tant żmien waqt it-trattament, u kif indikat ibbażat fuq evalwazzjoni klinika) u għal sinjali u sintomi kliniċi ta' disturbi tat-tirojde. Ipotiroidiżmu għandu jiġi mmaniġġjat permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni u ipertiroidiżmu permezz ta' prodott mediċinali kontra t-tirojde, kif meħtiegħ.

Avelumab m'għandux jingħata f'każ ta' disturbi tat-tirojde ta' Grad 3 jew Grad 4 (ara sezzjoni 4.2).

### *Insuffiċjenza adrenali*

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza adrenali waqt u wara t-trattament. Kortikosteroidi għandhom jingħataw (1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone ġol-vini jew l-ekwivalenti mill-halq) għal insuffiċjenza adrenali ta' Grad  $\geq 3$  segwit minn tnaqqis bil-mod sakemm tintlaħaq doża ta' inqas minn jew ugwali għal 10 mg/jum.

Avelumab m'għandux jingħata f'każ ta' insuffiċjenza adrenali sintomatika ta' Grad 3 jew Grad 4 (ara sezzjoni 4.2).

### *Dijabete mellitus ta' Tip 1*

Avelumab jista' jikkawża dijabete mellitus ta' Tip 1, inkluż ketoacidozi dijabetika (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal iperglicemija jew sinjali u sintomi oħra tad-dijabete. Ibda trattament bl-insulina għal dijabete mellitus ta' Tip 1. Avelumab m'għandux jingħata u għandhom jingħataw sustanzi kontra l-iperglicemija f'pazjenti b'iperglicemija ta' Grad  $\geq 3$ . It-trattament b'avelumab għandu jerga' jinbeda meta jinkiseb kontroll metaboliku b'terapija ta' sostituzzjoni bl-insulina.

### *Nefrite relatata mal-immunità u disfunzjoni tal-kliwi*

Avelumab jista' jikkawża nefrite relatata mal-immunità (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal żieda tal-kreatinina fis-serum qabel it-trattament u kull tant żmien matul it-trattament. Kortikosteroidi (doża inizjali ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' prednisone jew ekwivalenti, segwit minn tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi) għandhom jingħataw għal nefrite ta' Grad  $\geq 2$ . Avelumab m'għandux jingħata għal nefrite ta' Grad 2 jew Grad 3 sakemm titjeb għal  $\leq$  Grad 1 u għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal nefrite ta' Grad 4.

### *Reazzjonijiet avversi oħra relatati mal-immunità*

Reazzjonijiet avversi oħra relatati mal-immunità ta' importanza klinika kienu rrapportati f'inqas minn 1% tal-pazjenti: mijosite, ipopitwitarizmu, uveite, majastinja gravis, sindrome majasteniku, u sindrome ta' Guillain-Barré (ara sezzjoni 4.8).

Għal reazzjonijiet avversi ssuspettati relatati mal-immunità, kun ċert li ssir valutazzjoni adegwata biex tiġi kkonfermata l-etjoloġija jew biex jiġu esklużi kawżi oħra. Ibbażat fuq is-severità tar-reazzjoni avversa, avelumab għandu jitwaqqaf u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Avelumab għandu jinbeda mill-ġdid meta r-reazzjoni avversa relatata mal-immunità terġa' lura għal Grad 1 jew inqas wara li l-kortikosteroidi jitnaqqsu bil-mod sakemm jitwaqqfu. Avelumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità ta' Grad 3 li sseħħ mill-ġdid u għal reazzjoni avversa relatata mal-immunità ta' Grad 4 (ara sezzjoni 4.2).

### *Epatotossicità (flimkien ma' axitinib)*

Epatotossicità seħħet f'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib bi frekwenzi oġġla milli mistennija ta' żieda fl-ALT u AST ta' Grad 3 u Grad 4 meta mqabbel ma' avelumab waħdu (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti għal tibdil fil-funzjoni tal-fwied u sintomi meta mqabbla ma' meta avelumab jintuża bħala monoterapija.



Avelumab għandu jitwaqqaf f'każ ta' epatotossicità ta' Grad 2 sakemm din tgħaddi u għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' epatotossicità ta' Grad 3 jew ta' Grad 4. F'każ ta' avvenimenti ta' Grad  $\geq 2$  għandhom jiġu kkunsidrati l-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

#### Pazjenti esklużi minn studji kliniċi

Pazjenti bil-kundizzjonijiet li ġejjin ġew esklużi mill-provi kliniċi: metastasi attiva fis-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*); mard awtoimmuni attiv jew fil-passat; passat ta' tumuri malinni oħra fl-aħħar 5 snin; trapjant ta' organu; kundizzjonijiet li jeħtieġu soppressjoni immuni terapewtika jew infezzjoni attiva bl-HIV, jew epatite B jew C.

#### Kontenut ta' Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'avelumab.

Avelumab huwa metabolizzat primarjament permezz ta' rotot kataboliċi, għalhekk, mhux mistenni li avelumab ikollu interazzjoni farmakokinetika bejn mediċina u oħra ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu avelumab u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-ttrattament b'avelumab u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża ta' avelumab.

#### Tqala

M'hemm *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' avelumab f'nisa tqal.

Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'avelumab. Madankollu, f'mudelli ta' ġrieden tqal, imblokk ta' senjalazzjoni ta' PD-L1 ġie muri li jfixkel it-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal żieda fit-telf tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Dawn ir-riżultati jindikaw riskju potenzjali, ibbażat fuq il-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, li l-għoti ta' avelumab waqt it-tqala jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż żieda fir-rati ta' abort spontanju jew twelid ta' fetu mejjet.

Immunoglobulini IgG1 umani huma magħrufa li jgħaddu mill-barriera tal-plaċenta. Għalhekk, avelumab għandu l-potenzjal li jgħaddi mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Mhux rakkomandat li avelumab jintuża waqt it-tqala ħlief meta jkun hemm bżonn tat-ttrattament b'avelumab minhabba l-kondizzjoni klinika tal-mara.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk avelumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Peress li huwa magħruf li antikorpi jistgħu jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż.

Nisa li jkunu qed iredgħu għandhom jiġu avzati biex ma jreddgħux waqt it-ttrattament u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi trabi li jkunu qegħdin jiġu mreddgħin.

#### Fertilità

L-effett ta' avelumab fuq il-fertilità maskili u femminili mhux magħruf.

Għalkemm ma twettqux studji biex jiġi evalwat l-effett ta' avelumab fuq il-fertilità, ma kienx hemm effetti notevoli fuq l-organi riproduttivi femminili fix-xadini bbażat fuq studji ta' xahar u 3 xhur dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Avelumab ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Gheja kbira kienet irrappurtata wara l-ghoti ta' avelumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw kawtela meta jsuqu jew ihaddmu magni sakemm ikunu ċerti li avelumab ma jaffettwahomx b'mod negattiv.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Avelumab huwa assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-immunità. Il-biċċa l-kbira ta' dawn, inklużi reazzjonijiet severi, fiequ wara bidu ta' terapija medika xierqa jew twaqqif ta' avelumab (ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" hawn taht).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni b'avelumab kienu gheja (30.0%), dardir (23.6%), dijarea (18.5%), stitikezza (18.1%), tnaqqis fl-aptit (17.6%), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (15.9%), rimettar (15.6%), u tnaqqis fil-piż (14.5%).

Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad  $\geq 3$  l-aktar komuni kienu anemija (5.6%), pressjoni għolja (3.9%), iponatrimija (3.6%), qtugħ ta' nifs (3.5%), u wġiġh addominali (2.6%). Reazzjonijiet avversi serji kienu reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità u reazzjoni relatata mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' avelumab bħala monoterapija ġiet evalwata f'2,082 pazjent b'tumuri solidi inkluża MCC metastatika jew UC avanzata lokalment jew metastatika li kienu qed jirċievu 10 mg/kg kull ġimagħtejn ta' avelumab fi studji kliniċi (ara Tabella 2).

Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'avelumab bħala monoterapija**

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni ħafna	Anemija
Komuni	Limfopenija, trombocitopenija
Mhux komuni	Esinofilja <sup>§</sup>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva, sensittività eċċessiva għall-medicina
Rari	Reazzjoni anafilattika, sensittività eċċessiva ta' Tip 1
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	
Komuni	Ipotirojdiżmu*, ipertirojdiżmu*
Mhux komuni	Insuffiċjenza adrenali*, infjammazzjoni awtoimmuni tal-glandola tat-tirojde*, infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde*, ipotirojdiżmu awtoimmuni*
Rari	Insuffiċjenza adrenokortikali akuta*, ipopitwitarizmu*
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
Komuni	Iponatrimija
Mhux komuni	Iperglicemija*
Rari	Dijabete mellitus*, dijabete mellitus ta' Tip 1*

<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni	Ugigh ta' ras, sturdament, newropatija periferali
Mhux komuni	Majastenja gravis <sup>†</sup> , sindrome majasteniku <sup>†</sup>
Rari	Sindrome ta' Guillain-Barré*, sindrome ta' Miller Fisher*
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
Rari	Uveite*
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Rari	Mijokardite*
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni	Pressjoni gholja
Mhux komuni	Pressjoni baxxa, fwawar
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Komuni hafna	Soghla, qtugh ta' nifs
Komuni	Pulmonite*
Rari	Marda tal-interstizju tal-pulmun*
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Komuni hafna	Dardir, dijarea, stitikezza, rimettar, ugigh addominali
Komuni	Halq xott
Mhux komuni	Ileus, kolite*
Rari	Pankreatite*, kolite awtoimmuni*, enterokolite*, pankreatite awtoimmuni*, enterite*, proktite*
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Mhux komuni	Epatite awtoimmuni*
Rari	Insufficjenza akuta tal-fwied*, insufficjenza tal-fwied*, epatite*, epatotossicita*
<b>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda</b>	
Komuni	Hakk*, raxx*, gilda xotta, raxx makulo-papulari*
Mhux komuni	Ekzema, dermatite, raxx bil-hakk*, psorjasi*, eritema*, raxx eritematuż*, raxx generalizzat*, raxx makulari*, raxx papulari*
Rari	Eritema multiforme*, purpura*, vitiligo*, hakk generalizzat*, dermatite bil-qxur*, pemphigoid*, dermatite sura ta' psorjasi*, reazzjoni avversa fil-gilda kkawzata mill-medicina*, lichen planus*
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Komuni hafna	Ugigh fid-dahar, artralġja
Komuni	Ugigh fil-muskoli
Mhux komuni	Mijosite*, artrite reumatika*
Rari	Artrite*, poliartrite*, oligoartrite*
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
Mhux komuni	Insufficjenza tal-kliewi*, nefrite*
Rari	Nefrite tubulointerstizjali*
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni hafna	Gheja, deni, edima periferali
Komuni	Astenja, dehxa ta' bard, marda li tixbah lill-influenza
Rari	Sindrome ta' rispons infjammatorju sistemiku*
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Komuni hafna	Tnaqqis fil-piż
Komuni	Żieda ta' kreatinina fid-demmm, żieda ta' alkaline phosphatase fid-demmm, żieda ta' lipase, żieda ta' gamma-glutamyltransferase, żieda ta' amylase
Mhux komuni	Żieda ta' alanine aminotransferase (ALT)*, żieda ta' aspartate aminotransferase (AST)*, żieda ta' creatine phosphokinase fid-demmm*
Rari	Żieda ta' transaminases*, tnaqqis ta' thyroxine hieles*, żieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmm*

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Komuni ħafna	Reazzjoni relatata mal-infużjoni

\* Reazzjoni avversa relatata mal-immunità bbażata fuq analiżi medika

† Reazzjonijiet avversi seħħew f' madwar 4,000 pazjent esposti għal avelumab bħala monoterapija wara l-analiżi globali

§ Reazzjoni osservata biss mill-istudju EMR100070-003 (Parti B) wara li waqfet tingabar id-data tal-analiżi globali, għalhekk il-frekwenza hija stmata

### Karċinoma taċ-ċelluli renali

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' avelumab flimkien ma' axitinib giet evalwata f' 489 pazjent b'RCC avvanzata li kienu qed jirċievu 10 mg/kg ta' avelumab kull ġimagħtejn u axitinib 5 mg mill-ħalq darbtejn kuljum f' żewġ studji kliniċi.

F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu dijarea (62.8%), pressjoni għolja (49.3%), għeja (42.9%), dardir (33.5%), disfonja (32.7%), tnaqqis fl-aptit (26.0%), ipotirojdiżmu (25.2%), sogħla (23.7%), uġiġħ ta' ras (21.3%), qtuġħ ta' nifs (20.9%), u artralġja (20.9%).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi rrapportati għal 489 pazjent b'RCC avvanzata ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib f'żewġ studji kliniċi huma ppreżentati f'Tabella 3.

Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib fl-istudji kliniċi B9991002 u B9991003**

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<b>Infestazzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Mhux komuni	Raxx bil-ponot bil-materja
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni	Anemija, tromboċitopenija
Mhux komuni	Limfopenija, esinofilja
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Komuni	Sensittività eċċessiva
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	
Komuni ħafna	Ipotirojdiżmu
Komuni	Ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali, infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde
Mhux komuni	Infjammazzjoni awtoimmuni tal-glandola tat-tirojde, infjammazzjoni tal-pitwitarja
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
Komuni	Iperglicemija
Mhux komuni	Dijabete mellitus, dijabete mellitus tat-Tip 1
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras, sturdament
Komuni	Newropatija periferali
Mhux komuni	Majastenja gravis, sindrome majasteniku

<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjonijiet avversi</b>
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Mhux komuni	Mijokardite
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni ħafna	Pressjoni għolja
Komuni	Pressjoni baxxa, fwawar
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
Komuni ħafna	Disfonja, sogħla, qtugħ ta' nifs
Komuni	Pulmonite
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Komuni ħafna	Dijarea, dardir, stitikezza, rimettar, uġiġh addominali
Komuni	Ħalq xott, kolite
Mhux komuni	Kolite awtoimmuni, pankreatite awtoimmuni, enterokolite, ileus, pankreatite b'nekrozi
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Komuni	Funzjoni tal-fwied mhux normali
Mhux komuni	Epatite, epatotossicità, epatite medjata mill-immunità, disturb fil-fwied
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni ħafna	Raxx, ħakk
Komuni	Raxx bil-ħakk, raxx makulo-papulari, ħakk ġeneralizzat, dermatite akneiform, eritema, raxx makulari, raxx bil-ponot, raxx eritematuż, dermatite, ekżema, raxx ġeneralizzat
Mhux komuni	Raxx ikkawżat mill-medicina, eritema multiforme, psorjasi
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Komuni ħafna	Artralġja, uġiġh fid-dahar, uġiġh fil-muskoli
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>	
Komuni	Ħsara akuta fil-kliwi
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni ħafna	Gheja, dehxa ta' bard, astenja, deni
Komuni	Edima periferali, marda li tixbah lill-influenza
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż, zieda ta' alanine aminotransferase (ALT), zieda ta' aspartate aminotransferase (AST)
Komuni	Zieda ta' kreatinina fid-demmi, zieda ta' amylase, zieda ta' lipase, zieda ta' gamma-glutamyltransferase, zieda ta' alkaline phosphatase fid-demmi, zieda ta' creatine phosphokinase fid-demmi, tnaqqis tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmi, zieda ta' transaminases
Mhux komuni	Zieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied
<b>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Komuni ħafna	Reazzjoni relatata mal-infużjoni

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Data dwar reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità għal avelumab bhala monoterapija hija bbażata fuq 2,082 pazjent inklużi 1,650 pazjent fl-istudju ta' fażi I EMR100070-001 dwar tumuri solidi, 88 pazjent fl-istudju EMR100070-003 dwar MCC, u 344 pazjent fl-istudju B9991001 dwar UC, u għal avelumab flimkien ma' axitinib hija bbażata fuq 489 pazjent fl-istudji B9991002 u B9991003 dwar RCC (ara sezzjoni 5.1).

Il-linji gwida ta' mmaniġġjar għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti f' sezzjoni 4.4.

#### Pulmonite relatata mal-immunità

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, 1.3% (28/2,082) tal-pazjenti żviluppaw pulmonite relatata mal-immunità. Minn dawn il-pazjenti kien hemm pazjent wiehed (inqas minn 0.1%) b'riżultat fatali, pazjent wiehed (inqas minn 0.1%) b'pulmonite relatata mal-immunità ta' Grad 4, u 6 pazjenti (0.3%) b'pulmonite relatata mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' pulmonite relatata mal-immunità kien ta' 2.5 xhur (medda: 3 ijiem sa 13.8 xhur). It-tul medjan kien ta' 8.1 ġimġhat (medda: 4 ijiem sa aktar minn 4.9 xhur).

Avelumab twaqqaf f'0.4% (9/2,082) tal-pazjenti minhabba pulmonite relatata mal-immunità. It-28 pazjent kollha b'pulmonite relatata mal-immunità kienu ttrattati b'kortikosteroidi u 21 (75%) mit-28 pazjent kienu ttrattati b'doża għolja ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 9 ijiem (medda: ġurnata waħda sa 2.3 xhur). Pulmonite relatata mal-immunità fieqet fi 18 (64.3%) minn 28 pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

F'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib, 0.6% (3/489) tal-pazjenti żviluppaw pulmonite relatata mal-immunità. Minn dawn il-pazjenti, l-ebda pazjent ma kellu pulmonite relatata mal-immunità ta' Grad  $\geq 3$ .

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' pulmonite relatata mal-immunità kien ta' 3.7 xhur (medda: 2.7 xhur sa 8.6 xhur). It-tul medjan kien ta' 2.6 xhur (medda: 3.3 ġimġhat sa aktar minn 7.9 xhur).

Pulmonite relatata mal-immunità ma wasslitx għat-twaqqif ta' avelumab fl-ebda pazjent. It-3 pazjenti kollha b'pulmonite relatata mal-immunità kienu ttrattati b'doża għolja ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 3.3 xhur (medda: 3 ġimġhat sa 22.3 xhur). Pulmonite relatata mal-immunità fieqet fi 2 (66.7%) mit-3 pazjenti fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

#### Epatite relatata mal-immunità

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, 1.0% (21/2,082) tal-pazjenti żviluppaw epatite relatata mal-immunità. Minn dawn il-pazjenti kien hemm 2 (0.1%) pazjenti b'riżultat fatali, u 16-il pazjent (0.8%) b'epatite relatata mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' epatite relatata mal-immunità kien ta' 3.3 xhur (medda: 9 ijiem sa 14.8 xhur). It-tul medjan kien ta' 2.5 xhur (medda: ġurnata sa aktar minn 7.4 xhur).

Avelumab twaqqaf f'0.6% (13/2,082) tal-pazjenti minhabba epatite relatata mal-immunità. Il-21 pazjent kollha b'epatite relatata mal-immunità kienu ttrattati b'kortikosteroidi u 20 (95.2%) mill-21 pazjent irċewew doża għolja ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 17-il ġurnata (medda: ġurnata sa 4.1 xhur). Epatite relatata mal-immunità fieqet fi 12 (57.1%) minn 21 pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

F'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib, 6.3% (31/489) tal-pazjenti żviluppaw epatite relatata mal-immunità. Minn dawn il-pazjenti, kien hemm 18-il pazjent (3.7%) b'epatite relatata mal-immunità ta' Grad 3 u 3 pazjenti (0.6%) b'epatite relatata mal-immunità ta' Grad 4.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' epatite relatata mal-immunità kien ta' 2.3 xhur (medda: 2.1 ġimġhat sa 14.5 xhur). It-tul medjan kien ta' 2.1 ġimġhat (medda: jumejn sa 8.9 xhur).

Avelumab twaqqaf f'4.7% (23/489) tal-pazjenti minhabba epatite relatata mal-immunità. Il-31 pazjent kollha b'epatite relatata mal-immunità kienu ttrattati għall-epatite inklużi 30 pazjent (96.8%) ittrattati b'kortikosteroidi u pazjent wiehed b'immunosoppressanti mhux steroidi. Tmienja u għoxrin (90.3%) mill-31 pazjent irċewew kortikosteroidi ta' doża għolja għal medjan ta' 2.4 ġimġhat (medda: jum wiehed sa 10.2 xhur). Epatite relatata mal-immunità fieqet f'27 (87.1%) mill-31 pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

#### Kolite relatata mal-immunità

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, 1.5% (31/2,082) tal-pazjenti żviluppaw kolite relatata mal-immunità. Minn dawn il-pazjenti kien hemm 10 (0.5%) pazjenti b'kolite relatata mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' kolite relatata mal-immunità kien ta' 2.0 xhur (medda: jumejn sa 11.5 xhur). It-tul medjan kien ta' 5.9 ġimġhat (medda: ġurnata sa aktar minn 14-il xahar).

Avelumab twaqqaf f'0.5% (11/2,082) tal-pazjenti minhabba kolite relatata mal-immunità. Il-31 pazjent kollha b'kolite relatata mal-immunità kienu ttrattati b'kortikosteroidi u 19 (61.3%) mill-31 pazjent irċevew doża għolja ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 19-il ġurnata (medda: ġurnata sa 2.3 xhur). Kolite relatata mal-immunità fieqet fi 22 (71%) minn 31 pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

F'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib, 2.7% (13/489) tal-pazjenti żviluppaw kolite relatata mal-immunità. Minn dawn il-pazjenti, kien hemm 9 pazjenti (1.8%) b'kolite relatata mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' kolite relatata mal-immunità kien ta' 5.1 xhur (medda: 2.3 ġimgħat sa 14-il xahar). It-tul medjan kien ta' 1.6 ġimgħat (medda: jum wiehed sa aktar minn 9 xhur).

Avelumab twaqqaf f'0.4% (2/489) tal-pazjenti minhabba kolite relatata mal-immunità. It-13-il pazjent kollha b'kolite relatata mal-immunità kienu ttrattati b'kortikosteroidi u 12 (92.3%) mit-13-il pazjent irċevew kortikosteroidi ta' doża għolja għal medjan ta' 2.3 ġimgħat (medda: 5 ijiem sa 4.6 xhur). Kolite relatata mal-immunità fieqet f'10 (76.9%) mit-13-il pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

#### Pankreatite relatata mal-immunità

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, pankreatite relatata mal-immunità seħhet f'inqas minn 1% (1/4,000) tal-pazjenti matul provi kliniċi b'tipi multipli ta' tumuri u f'0.6% (3/489) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab flimkien ma' axitinib inklużi 2 pazjenti (0.4%) b'riżultat fatali.

#### Mijokardite relatata mal-immunità

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, mijokardite relatata mal-immunità seħhet f'inqas minn 1% (5/4,000) tal-pazjenti matul provi kliniċi b'tipi multipli ta' tumuri u f'0.6% (3/489) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab flimkien ma' axitinib inklużi 2 pazjenti (0.4%) b'riżultat fatali.

#### Endokrinopatiji relatati mal-immunità

##### Disturbi tat-tirojde

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, 6.7% (140/2,082) tal-pazjenti żviluppaw disturbi tat-tirojde relatati mal-immunità, inklużi 127 (6.1%) pazjent kellhom ipotirojdiżmu, 23 (1.1%) kellhom ipertirojdiżmu, u 7 (0.3%) pazjenti kellhom infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde. Minn dawn il-pazjenti kien hemm 4 (0.2%) pazjenti b'disturbi tat-tirojde relatati mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' disturbi tat-tirojde kien ta' 2.8 xhur (medda: ġimgħtejn sa 12.8 xhur). It-tul medjan ma setax jiġi stmat (medda: 3 ijiem sa aktar minn 27.6 xhur).

Avelumab twaqqaf f'0.2% (4/2,082) tal-pazjenti minhabba disturbi tat-tirojde relatati mal-immunità. Disturbi tat-tirojde fiequ f'14 (10%) minn 140 pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

F'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib, 24.7% (121/489) tal-pazjenti żviluppaw disturbi tat-tirojde relatati mal-immunità, inklużi 111-il pazjent (22.7%) b'ipotirojdiżmu, 17 (3.5%) b'ipertirojdiżmu, u 7 (1.4%) b'tirojdite. Minn dawn il-pazjenti, kien hemm 2 pazjenti (0.4%) b'disturbi tat-tirojde relatati mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' disturbi tat-tirojde kien ta' 2.8 xhur (medda: 3.6 ġimgħat sa 19.3 xhur). It-tul medjan ma setax jiġi stmat (medda: 8 ijiem sa aktar minn 23.9 xhur).

Avelumab twaqqaf f'0.2% (1/489) tal-pazjenti minhabba disturbi tat-tirojde relatati mal-immunità. Disturbi tat-tirojde fiequ fi 15 (12.4%) mill-121 pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

### *Insuffiċjenza adrenali*

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, 0.5% (11/2,082) tal-pazjenti żviluppaw insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità. Minn dawn il-pazjenti, kien hemm pazjent wieħed (inqas minn 0.1%) b'insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità kien ta' 3.3 xhur (medda: ġurnata sa 7.6 xhur). It-tul medjan ma setax jiġi stmat (medda: jumejn sa aktar minn 10.4 xhur).

Avelumab twaqqaf f'0.1% (2/2,082) tal-pazjenti minhabba insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità. Il-11-il pazjent kollha b'insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità kienu ttrattati b'kortikosteroidi, u 5 (45.5%) mill-11-il pazjent irċevew doża għolja ta' kortikosteroidi sistemici ( $\geq 40$  mg prednisone jew ekwivalenti) għal medjan ta' jumejn (medda: ġurnata sa 24 ġurnata). Insuffiċjenza adrenali fieqet fi 3 (27.3%) mill-pazjenti fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

F'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib, 1.8% (9/489) tal-pazjenti żviluppaw insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità. Minn dawn il-pazjenti, kien hemm 2 pazjenti (0.4%) b'insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità kien ta' 5.5 xhur (medda: 3.6 ġimgħat sa 8.7 xhur). It-tul medjan kien ta' 2.8 xhur (medda: 3 ijiem sa aktar minn 15.5 xhur).

Insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità ma wasslitx għat-twaqqif ta' avelumab fl-ebda pazjent. Tmien pazjenti (88.9%) b'insuffiċjenza adrenali relatata mal-immunità kienu ttrattati b'kortikosteroidi u 2 (25%) mit-8 pazjenti irċevew kortikosteroidi ta' doża għolja ( $\geq 40$  mg prednisone jew ekwivalenti) għal medjan ta' 8 ijiem (medda: 5 ijiem sa 11-il ġurnata). Insuffiċjenza adrenali fieqet f'4 (44.4%) mid-9 pazjenti fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

### *Dijabete mellitus ta' Tip 1*

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, dijabete mellitus ta' Tip 1 mingħajr etjologija alternattiva seħhet f'0.2% (5/2,082) tal-pazjenti. Il-5 pazjenti kollha esperjenzaw dijabete mellitus tat-Tip 1 ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' dijabete mellitus tat-Tip 1 kien ta' 3.3 xhur (medda: jum wieħed sa 18.7 xhur). It-tul ta' żmien medjan ma setax jiġi stmat (medda: 14-il jum sa aktar minn 4.8 xhur).

Avelumab twaqqaf f'0.1% (2/2,082) tal-pazjenti minhabba dijabete mellitus tat-Tip 1. Id-dijabete mellitus tat-Tip 1 fieqet f'2 (40%) pazjenti fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

F'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib, dijabete mellitus tat-Tip 1 mingħajr etjologija alternattiva seħhet f'1.0% (5/489) tal-pazjenti. Minn dawn il-pazjenti, kien hemm pazjent wieħed (0.2%) b'dijabete mellitus tat-Tip 1 ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' dijabete mellitus tat-Tip 1 kien ta' 1.9 xhur (medda: 1.1 xhur sa 7.3 xhur).

Avelumab twaqqaf f'0.2% (1/489) tal-pazjenti minhabba dijabete mellitus tat-Tip 1. Il-5 pazjenti kollha b'dijabete mellitus tat-Tip 1 kienu ttrattati bl-insulina. Dijabete mellitus tat-Tip 1 ma fieqet fl-ebda pazjent fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

### *Nefrite relatata mal-immunità u disfunzjoni tal-kliwi*

F'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija, nefrite relatata mal-immunità seħhet f'0.3% (7/2,082) tal-pazjenti. Kien hemm pazjent 1 (inqas minn 0.1%) b'nefrite relatata mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' nefrite relatata mal-immunità kien ta' 2.4 xhur (medda: 7.1 ġimgħat sa 21.9 xhur). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 6.1 xhur (medda: 9 ijiem sa 6.1 xhur).



Avelumab twaqqaf f'0.2% (4/2,082) tal-pazjenti minhabba nefrite relatata mal-immunità. Is-7 pazjenti kollha b'nefrite relatata mal-immunità ġew ittrattati b'kortikosteroidi. 6 (85.7%) minn dawk is-7 pazjenti b'nefrite relatata mal-immunità ġew ittrattati b'kortikosteroidi ta' doża għolja għal medjan ta' 2.5 ġimgħat (medda: 6 ijiem sa 2.8 xhur). Nefrite relatata mal-immunità fieqet f'4 (57.1%) pazjenti fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

F'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib, nefrite relatata mal-immunità seħhet f'0.4% (2/489) tal-pazjenti. Minn dawn il-pazjenti, kien hemm 2 pazjenti (0.4%) b'nefrite relatata mal-immunità ta' Grad 3.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' nefrite relatata mal-immunità kien ta' 1.2 xhur (medda: 2.9 ġimgħat sa 1.8 xhur). It-tul medjan kien ta' 1.3 ġimgħat (medda: aktar minn 4 ijiem sa 1.3 ġimgħat).

Nefrite relatata mal-immunità ma wasslitx għat-twaqqif ta' avelumab fl-ebda pazjent. Iż-2 pazjenti kollha b'nefrite relatata mal-immunità kienu ttrattati b'doża għolja ta' kortikosteroidi għal medjan ta' 1.1 ġimgħat (medda: 3 ijiem sa 1.9 ġimgħat). Nefrite relatata mal-immunità fieqet f'pazjent wiehed (50%) miż-żewġ pazjenti fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

#### Epatotossicità (flimkien ma' axitinib)

F'pazjenti ttrattati b'avelumab flimkien ma' axitinib, zieda fl-ALT u zieda fl-AST għal Grad 3 u Grad 4 kienu rrapportati f'9% u f'7% tal-pazjenti, rispettivament.

F'pazjenti b'ALT  $\geq 3$  darbiet l-ULN (Gradi 2-4, n=82), l-ALT irkuprat għal Gradi 0-1 fi 92%.

Fost it-73 pazjent li kienu ttrattati mill-ġdid b'avelumab (59%) jew axitinib (85%) bhala monoterapija jew bit-tnejn flimkien (55%), 66% ma kellhomx okkorrenza mill-ġdid ta' ALT ta'  $\geq 3$  darbiet l-ULN.

#### Immunogenicità

Minn 1,738 pazjent ittrattati b'avelumab 10 mg/kg bhala infużjoni ġol-vini kull ġimgħtejn, 1,627 setgħu jiġu evalwati għal antikorpi kontra l-medicina (ADA - *anti-drug antibodies*) li ħarġu mit-trattament, u 96 (5.9%) kellhom riżultat pożittiv. F'pazjenti pożittivi għal ADA jista' jkun hemm zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (madwar 40% u 25% f'pazjenti dejjem pożittivi għal ADA u pazjenti li qatt ma kienu pożittivi għal ADA, rispettivament).

Intużat analiżi ta' ADA aktar sensittiva għall-evalwazzjoni ta' ADA li ħarġu mat-trattament f'pazjenti ttrattati b'avelumab bhala monoterapija għall-istudju B9991001 fil-popolazzjoni b'UC. Minn 344 pazjent ittrattati b'avelumab 10 mg/kg bhala infużjoni ġol-vini kull ġimgħtejn flimkien ma' BSC, 325 setgħu jiġu evalwati għal ADA li ħarġu mat-trattament u 62 (19.1%) kellhom riżultati tat-test pożittiv.

L-analiżi ta' ADA aktar sensittiva ntuzat ukoll għall-istudju B9991002 u l-istudju B9991003 fil-popolazzjoni b'RCC. Mill-480 pazjent b'mill-inqas riżultat validu wiehed ta' ADA fi kwalunkwe punt ta' ħin ittrattati b'avelumab 10 mg/kg bhala infużjoni ġol-vini kull ġimgħtejn flimkien ma' axitinib 5 mg darbtejn kuljum, 453 setgħu jiġu evalwati għal ADA li ħarġu mat-trattament u 66 (14.6%) kellhom riżultati tat-test pożittiv.

B'mod globali, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' profil farmakokinetiku mibdul, inċidenza miżjuda ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jew effetti fuq l-effikaċja bl-iżvilupp ta' antikorpi kontra avelumab. L-impatt ta' antikorpi newtralizzanti (nAb - *neutralizing antibodies*) mhux magħruf.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

Tliet pazjenti kienu rrapportati li ngħataw doża eċċessiva b'5% sa 10% oghla mid-doża rakkomandata ta' avelumab. Il-pazjenti ma kellhomx sintomi, ma kellhomx bżonn trattament għad-doża eċċessiva, u komplew fuq terapija b'avelumab.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi. It-trattament huwa dirett lejn l-immaniġġjar tas-sintomi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi oħra, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC31.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Avelumab huwa antikorp monoklonali ta' immunoglobulina G1 (IgG1 - *immunoglobulin G1*) uman immirat kontra ligand ta' mewt iprogrammata 1 (PD-L1 - *programmed death ligand 1*). Avelumab jeħel ma' PD-L1 u jimblokka l-interazzjoni bejn PD-L1 u r-riċetturi ta' mewt iprogrammata 1 (PD-1 - *programmed death 1*) u B7.1. Dan ineħħi l-effetti ta' soppressjoni ta' PD-L1 fuq ċelluli ċitotossiċi CD8<sup>+</sup> T, li jwassal għar-restawr tar-rispons taċ-ċelluli T kontra t-tumuri. Avelumab intwera wkoll li jinduċi l-lisi diretta taċ-ċelluli tat-tumur medjata permezz ta' ċelluli *natural killer* (NK) permezz ta' ċitotossiċità medjata miċ-ċelluli dipendenti mill-antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (studju EMR100070-003)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' avelumab ġew investigati fl-istudju bi grupp wieħed u multiċentriku EMR100070-003 b'żewġ partijiet. Parti A kien studju li twettaq f'pazjenti b'MCC metastatika kkonfermata istoloġikament, li l-marda tagħhom avvanzat waqt jew wara kimoterapija mogħtija għal marda b'metastasi fil-bogħod, b'għomor mistenni ta' aktar minn 3 xhur. Il-Parti B kienet tinkludi pazjenti b'MCC metastatika kkonfermata istoloġikament li ma kinux ittrattati qabel b'terapija sistemika f'ambjent metastatiku.

Pazjenti b'metastasi attiva jew fil-passat fis-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*); mard awtoimmuni attiv jew fil-passat; passat ta' tumuri malinni oħra fl-aħħar 5 snin; trapjant ta' organu; kundizzjonijiet li jeħtieġu soppressjoni terapewtika immuni jew infezzjoni attiva b'HIV, jew epatite B jew Ċ, kienu esklużi.

Il-pazjenti rċevew avelumab f'doża ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti bi progressjoni radjoloġika tal-marda mhux assoċjata ma' deterjorament kliniku sinifikanti, definit b'hala l-ebda sintomi godda jew li marru għall-aġħar, l-ebda bidla fl-istat ta' eżekuzzjoni għal aktar minn ġimagħtejn, u l-ebda hteġa ta' terapija ta' salvataġġ, setgħu jkomplu t-trattament.

Twettqu valutazzjonijiet tar-rispons tat-tumur kull 6 ġimghat, kif stmat minn Kumitat ta' Analizi Indipendenti tal-Punti Finali (IERC - *Independent Endpoint Review Committee*) bl-użu ta' Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1.

##### Studju 003 Parti A – pazjenti li kienu ttrattati qabel

Il-kejl ewlieni tar-risultat tal-effikaċja kien l-aħjar rispons globali (BOR - *best overall response*) ikkonfermat; kejl sekondarju tar-risultat tal-effikaċja kien jinkludi t-tul tar-rispons (DOR - *duration of*

response), is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*), u s-sopravivenza globali (OS - *overall survival*).

Analizi tal-effikaċja twettqet fit-88 pazjenti kollha wara segwitu minimu ta' 36 xahar. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 7 doži ta' avelumab (medda: doża waħda sa 95 doża), u t-tul medjan tat-trattament kien 17-il ġimgħat (medda: ġimgħatejn sa 208 ġimgħa).

Mit-88 pazjent, 65 (74%) kienu rġiel, l-età medjana kienet ta' 73 sena (medda 33 sena sa 88 sena), 81 (92%) pazjent kienu KawkasI, u 49 (56%) pazjent u 39 (44%) pazjent kellhom stat ta' eżekuzzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) ta' 0 u 1, rispettivament.

B'mod globali, 52 (59%) tal-pazjenti kienu rrappurtati li kellhom terapija waħda kontra l-kanċer minn qabel għal MCC, 26 (30%) b'2 terapiji minn qabel, u 10 (11%) bi 3 terapiji minn qabel jew aktar. Sebgha u erbghin (53%) tal-pazjenti kellhom metastasi fil-vixxri.

Tabella 4 tagħti sommarju tal-punti finali tal-effikaċja f'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab fid-doża rakkomandata għall-istudju EMR100070-003, Parti A, b'segwitu minimu ta' 36 xahar. Is-sopravivenza globali giet evalwata f'analizi b'segwitu minimu ta' 44 xahar. L-OS medjana kienet ta' 12.6-il xahar (CI ta' 95% 7.5, 17.1).

**Tabella 4: Rispons għal avelumab 10 mg/kg kull ġimgħatejn f'pazjenti b'MCC metastatika fi studju EMR100070-003 (Parti A)\***

<b>Punti finali tal-effikaċja (Parti A) (skont RECIST v1.1, IERC)</b>	<b>Riżultati (N=88)</b>
<b>Rata ta' rispons oġġettiv (ORR)</b> Rata ta' rispons, CR+PR** n (%) (CI ta' 95%)	29 (33.0%) (23.3, 43.8)
<b>L-aħjar rispons globali (BOR-) ikkonfermat</b> Rispons komplut (CR - <i>complete response</i> )** n (%) Rispons parzjali (PR - <i>partial response</i> )** n (%)	10 (11.4%) 19 (21.6%)
<b>Tul tar-rispons (DOR)<sup>a</sup></b> Medjan, xhur (CI ta' 95%) Minimu, massimu (xhur) ≥ 6 xhur skont K-M, (CI ta' 95%) ≥ 12-il xahar skont K-M, (CI ta' 95%) ≥ 24 xahar skont K-M, (CI ta' 95%) ≥ 36 xahar skont K-M, (CI ta' 95%)	40.5 (18, ma jistax jiġi stmat) 2.8, 41.5+ 93% (75, 98) 71% (51, 85) 67% (47, 82) 52% (26, 73)
<b>Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS - <i>progression-free survival</i>)</b> PFS medjan, xhur (CI ta' 95%) Rata ta' PFS ta' 6-xhur skont K-M, (CI ta' 95%) Rata ta' PFS ta' 12-il xahar skont K-M, (CI ta' 95%) Rata ta' PFS ta' 24 xahar skont K-M, (CI ta' 95%) Rata ta' PFS ta' 36 xahar skont K-M, (CI ta' 95%)	2.7 (1.4, 6.9) 40% (29, 50) 29% (19, 39) 26% (17, 36) 21% (12, 32)

CI: Intervall ta' kunfidenza; RECIST: Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri solidi; IERC: Kunitat Indipendenti tal-Analizi tal-Punti Finali; K-M: Kaplan-Meier; +jindika valur iċċensurat

\* *Data* tal-effikaċja b'segwitu minimu ta' 36 xahar (data meta waqfet tingabar id-*data* 14 ta' Settembru 2018)

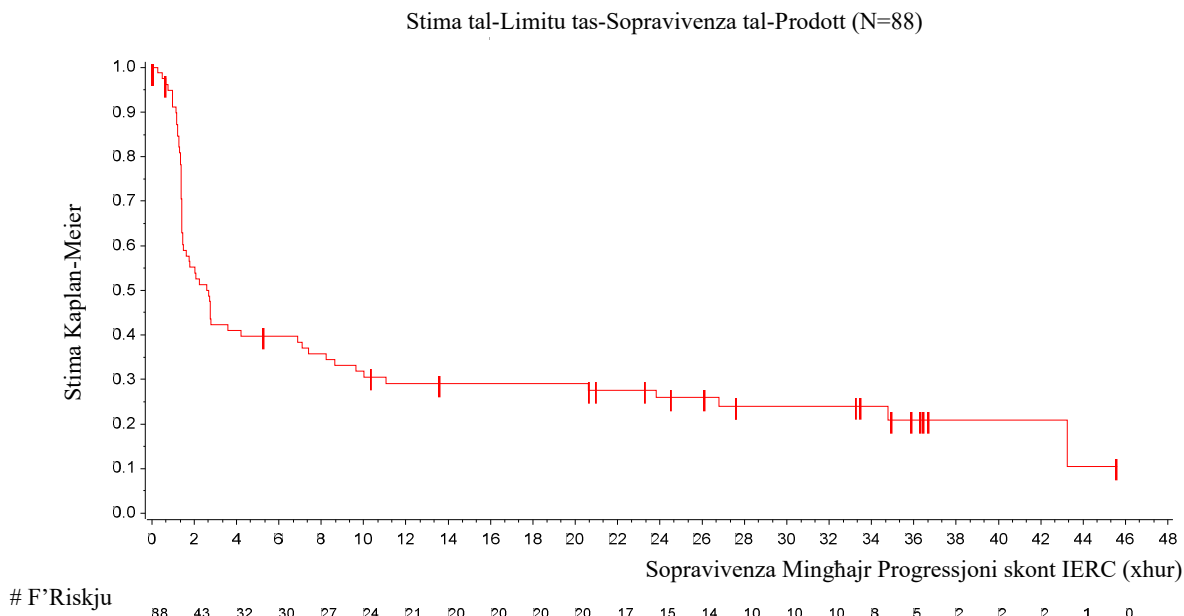
\*\* CR jew PR kien ikkonfermat f'valutazzjoni sussegwenti tat-tumur

<sup>a</sup> Ibbażat fuq in-numru ta' pazjenti b'rispons ikkonfermat (CR jew PR)

Iż-żmien medjan sar-rispons kien ta' 6 ġimgħat (medda: 6 ġimgħat sa 36 ġimgħa) wara l-ewwel doża ta' avelumab. Tnejn u għoxrin minn 29 (76%) pazjent b'rispons kienu rrappurtati li rrispondew fi żmien 7 ġimgħat wara l-ewwel doża ta' avelumab.

L-istimi Kaplan-Meier ta' PFS tat-88 pazjent (Parti A) b'MCC metastatika hija pprezentata f'Figura 1.

**Figura 1: Stimi Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) skont RECIST v1.1, IERC (Parti A, segwitu minimu ta' 36 xahar)**



Kampjuni tat-tumur gew evalwati għall-espressjoni ta' PD-L1 fuq ċelluli tat-tumur, u għal poliomavirus taċ-ċelluli Merkel (MCV - *Merkel cell polyomavirus*) bl-użu ta' analiżi immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) investigattiva. Tabella 5 tagħti r-rati ta' rispons oġġettiv fil-qosor skont l-espressjoni ta' PD-L1 fil-qosor u l-istat ta' MCV ta' pazjenti b'MCC metastatika fl-istudju EMR100070-003 (Parti A).

**Tabella 5: Rati ta' rispons oġġettiv skont l-espressjoni ta' PD-L1 u l-istat ta' MCV tat-tumur f'pazjenti b'MCC metastatika fl-istudju EMR100070-003 (Parti A)**

	<b>Avelumab ORR (CI ta' 95%)*</b>
<b>Espressjoni ta' PD-L1 waqt <i>cut-off</i> ta' <math>\geq 1\%</math></b>	N=74 <sup>a</sup>
Pożittivi (n=58)	36.2% (24.0, 49.9)
Negattivi (n=16)	18.8% (4.0, 45.6)
<b>Stat ta' IHC-MCV tat-tumur</b>	N=77 <sup>b</sup>
Pożittivi (n=46)	28.3% (16.0, 43.5)
Negattivi (n=31)	35.5% (19.2, 54.6)

IHC: Immunoistokimika; MCV: Poliomavirus taċ-ċelluli Merkel; ORR: rata ta' rispons oġġettiv

\* ORR (data meta waqfet tingabar id-*data* 14 ta' Settembru 2018)

<sup>a</sup> Ibbażat fuq *data* minn pazjenti li setgħet tiġi evalwata għal PD-L1

<sup>b</sup> Ibbażat fuq *data* minn pazjenti li setgħet tiġi evalwata għal MCV permezz ta' immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*)

*Studju 003 Parti B – pazjenti li ma rċievewx terapija sistemika fl-ambjent metastatiku*

Il-kejl ewlieni tar-rizultat tal-effikaċja kien rispons li jidur, definit bħala rispons oġġettiv (rispons komplut (CR - *complete response*) jew rispons parzjali (PR - *partial response*)) b'tul ta' mill-inqas 6 xhur; kejl ta' rizultat sekondarju kien jinkludi BOR, DOR, PFS, u OS.

L-analiżi primarja għall-Parti B kienet tinkludi 116-il pazjent li rċievew mill-inqas doża waħda ta' avelumab b'segwitu minimu ta' 15-il xahar fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data* (żmien meta waqfet tingabar id-*data* 02 ta' Mejju 2019).

Mill-116-il pazjent, 81 (70%) kienu rġiel, l-età medjana kienet ta' 74 sena (medda: 41 sa 93 sena), 75 (65%) kienu bojod, u 72 (62%) u 44 (38%) kellhom stat ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 u 1 rispettivament.

Tabella 6 tiġbor fil-qosor l-analizi primarja tal-punti finali tal-effikaċja, inkluża stima tar-rati ta' 24 xahar skont Kaplan-Meier għal DOR u PFS, f'pazjenti li kienu qed jirċievu avelumab bid-doża rakkomandata għall-istudju EMR100070-003, Parti B.

**Tabella 6: Analizi primarja tar-rispons għal avelumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn f'pazjenti b'MCC metastatika fl-istudju EMR100070-003 (Parti B)\***

<b>Punti finali tal-effikaċja (Parti B) (skont RECIST v1.1, IERC)</b>	<b>Riżultati (N=116)</b>
<b>Rispons li jidur</b> ≥ 6 xhur (CI ta' 95%)	30.2% (22.0, 39.4)
<b>Rata ta' rispons ogġettiv (ORR)</b> Rata ta' rispons, CR+PR** n (%) (CI ta' 95%)	46 (39.7%) (30.7, 49.2)
<b>L-ahjar rispons globali (BOR) ikkonfermat</b> Rispons komplut (CR)** n (%) Rispons parzjali (PR)** n (%)	19 (16.4%) 27 (23.3%)
<b>Tul tar-rispons (DOR)<sup>a</sup></b> Medjan, xhur (CI ta' 95%) Minimu, massimu (xhur) ≥ 3 xhur skont K-M, (CI ta' 95%) ≥ 6 xhur skont K-M, (CI ta' 95%) ≥ 12-il xahar skont K-M, (CI ta' 95%) ≥ 18-il xahar skont K-M, (CI ta' 95%) ≥ 24 xahar skont K-M, (CI ta' 95%)	18.2 (11.3, ma jistax jiġi stmat) 1.2, 28.3 89% (75, 95) 78% (63, 87) 66% (50, 78) 52% (34, 67) 45% (25, 63)
<b>Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS)</b> PFS medjana, xhur (CI ta' 95%) Rata ta' PFS ta' 3 xhur skont K-M, (CI ta' 95%) Rata ta' PFS ta' 6 xhur skont K-M, (CI ta' 95%) Rata ta' PFS ta' 12-il xahar skont K-M, (CI ta' 95%) Rata ta' PFS ta' 24 xahar skont K-M, (CI ta' 95%)	4.1 (1.4, 6.1) 51% (42, 60) 41% (32, 50) 31% (23, 40) 20% (12, 30)

CI: Intervall ta' kunfidenza; RECIST: Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi; IERC: Kumitat Indipendenti tal-Analizi tal-Punti Finali; K-M: Kaplan-Meier

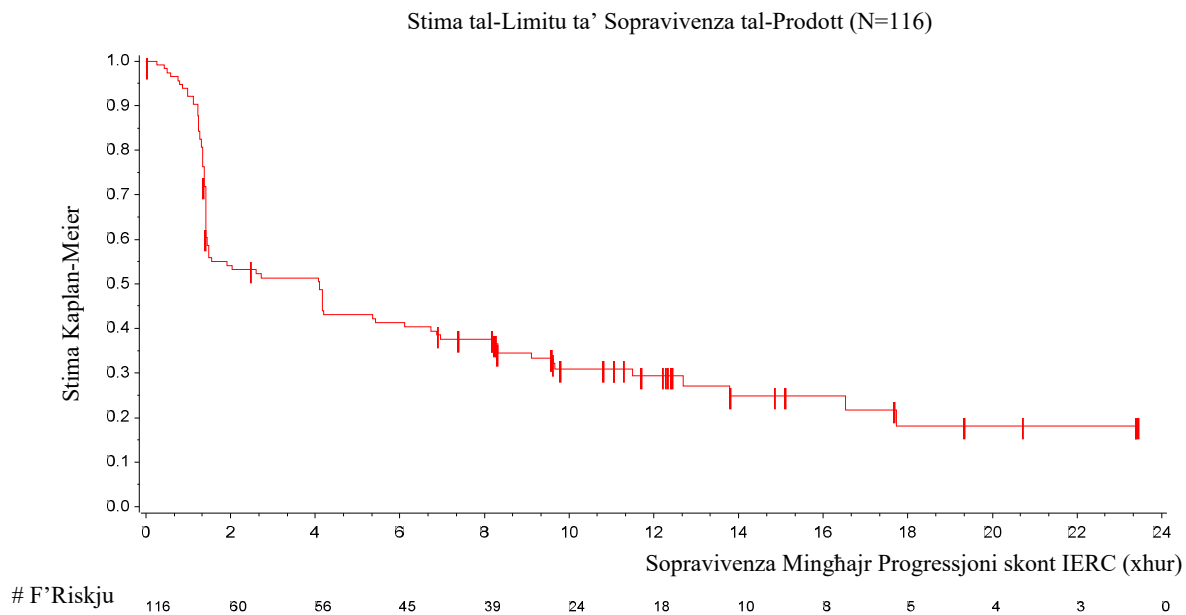
\* *Data* tal-effikaċja b'segwitu minimu ta' 15-il xahar (data meta waqfet tingabar id-*data* 02 ta' Mejju 2019)

\*\* CR jew PR kien ikkonfermat f'valutazzjoni sussegwenti tat-tumur

<sup>a</sup> Ibbażat fuq numru ta' individwi b'rispons ikkonfermat (CR jew PR)

Figura 2 tipprezenta l-istimi Kaplan-Meier għal PFS mill-analizi primarja b'116-il pazjent irregistrati fil-Parti B b'segwitu minimu ta' 15-il xahar.

**Figura 2: Stimi Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) skont RECIST v1.1, IERC (Parti B, N=116)**



Kampjuni tat-tumur ġew evalwati għall-espressjoni ta' PD-L1 fuq ċelluli tat-tumur, u għal MCV bl-użu ta' analiżi IHC investigattiva. Tabella 7 tagħti r-rati ta' rispons oġġettiv fil-qosor skont l-espressjoni ta' PD-L1 u l-istat ta' MCV ta' pazjenti b'MCC metastatika fl-istudju EMR100070-003 (Parti B).

**Tabella 7: Rati ta' rispons oġġettiv skont l-espressjoni ta' PD-L1 u l-istat ta' MCV tat-tumur f'pazjenti b'MCC metastatika fl-istudju EMR100070-003 (Parti B)**

	<b>Avelumab ORR (CI ta' 95%)*</b>
<b>Espressjoni ta' PD-L1 waqt <i>cut-off</i> ta' <math>\geq 1\%</math></b>	N=108 <sup>a</sup>
Pożittivi (n=21)	61.9% (38.4, 81.9)
Negattivi (n=87)	33.3% (23.6, 44.3)
<b>Stat ta' IHC-MCV tat-tumur</b>	N=107 <sup>b</sup>
Pożittivi (n=70)	34.3% (23.3, 46.6)
Negattivi (n=37)	48.6% (31.9, 65.6)

IHC: Immunoistokimika; MCV: Poliomavirus taċ-ċelluli Merkel; ORR: rata ta' rispons oġġettiv

\* ORR (data meta waqfet tingabar id-*data* 02 ta' Mejju 2019)

<sup>a</sup> Ibbażat fuq *data* minn pazjenti li setgħu jiġu evalwati għal PD-L1

<sup>b</sup> Ibbażat fuq *data* minn pazjenti li setgħu jiġu evalwati għal MCV permezz ta' IHC

**Karċinoma tal-kisja tal-apparat tal-awrina avvanzata lokalment jew metastatika (studju B9991001)**

L-effikaċja u s-sigurtà ta' avelumab intwerew fl-istudju B9991001, studju randomised, b'aktar minn ċentru wiehed u *open-label* imwettaq fuq 700 pazjent b'karċinoma tal-kisja tal-apparat tal-awrina li ma tistax titneħħa permezz ta' kirurġija, avvanzata lokalment jew metastatika li l-marda tagħhom m'avvanzatx b'4-6 ċikli ta' kimoterapija ta' induzzjoni tal-ewwel għażla bbażata fuq il-platinu. Pazjenti b'mard awtoimmuni jew b'kondizzjoni medika li kienet teħtieġ immunosoppressjoni ġew esklużi.

Randomization kienet stratifikata skont l-aħjar rispons għall-kimoterapija (CR/PR vs. marda stabbli [SD - *stable disease*]) u s-sit tal-metastasi (fl-organi interni l-kbar tal-ġisem vs. mhux fl-organi interni l-kbar tal-ġisem) fiż-żmien meta bdiet il-kimoterapija ta' induzzjoni tal-ewwel għażla. Il-pazjenti kienu randomised (1:1) biex jirċievu infużjoni ġol-vini ta' avelumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ (BSC - *best supportive care*) jew BSC wahedha.

Jekk il-pazjent kien klinikament stabbli u kkunsidrat li kien qed jikseb benefiċċju kliniku skont l-investigatur l-ghoti ta' avelumab kien permess wara l-progressjoni tal-marda definita minn Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1. permezz ta' Analizi Ċentrali Indipendenti *Blinded* (BICR - *Blinded Independent Central Review*). Valutazzjoni tal-istat tat-tumur twettqet fil-linja bażi, 8 ġimghat wara r-randomization, imbagħad kull 8 ġimghat sa 12-il xahar wara r-randomisation, u kull 12-il ġimgha wara dan sa progressjoni tal-marda kkonfermata u ddokumentata abbażi ta' stima ta' BICR skont RECIST v1.1.

Il-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi ġeneralment kienu bbilancjati tajjeb bejn il-grupp ta' avelumab flimkien ma' BSC u l-grupp ta' BSC waħedha. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu eżatt medjana ta' 69 sena (medda: 32 sa 90), 66% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar, 77% kienu rġiel, 67% kienu Bojod, u l-PS ta' ECOG kien ta' 0 (61%) jew 1 (39%) għaż-żewġ gruppi.

Bħala kimoterapija ta' induzzjoni tal-ewwel għażla, 56% tal-pazjenti rċevew cisplatin flimkien ma' gemcitabine, 38% tal-pazjenti rċevew carboplatin flimkien ma' gemcitabine u 6% tal-pazjenti rċevew cisplatin flimkien ma' gemcitabine u carboplatin flimkien ma' gemcitabine (jiġifieri dawn il-pazjenti rċevew ċiklu wieħed jew aktar ta' kull kombinazzjoni). L-aħjar rispons għall-kimoterapija ta' induzzjoni tal-ewwel għażla kien CR jew PR (72%) jew SD (28%). Siti ta' metastasi qabel il-kimoterapija kienu fl-organi interni l-kbar tal-ġisem (55%) jew mhux fl-organi interni l-kbar tal-ġisem (45%). Wieħed u hamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom tumuri pożittivi għal PD-L1. Sitta fil-mija tal-pazjenti fil-grupp ta' avelumab flimkien ma' BSC u 44% tal-pazjenti fil-grupp ta' BSC waħedha irċevew inibitur ieħor tal-punt ta' kontroll ta' PD-1/PD-L1 wara li twaqqaf it-treatment.

Il-kejl tar-risultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-pazjenti kollha li ġew randomised u f'pazjenti b'tumuri pożittivi għal PD-L1. Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) abbażi ta' stima ta' BICR skont RECIST v1.1 kienet kejl addizzjonali tar-risultat tal-effikaċja. Ir-risultati tal-effikaċja ġew imkejla miż-żmien tar-randomisation wara 4 sa 6 ċikli ta' kimoterapija ta' induzzjoni bbażata fuq il-platinu.

L-istat ta' PD-L1 tat-tumur ġie stmat bl-użu tal-analizi Ventana PD-L1 (SP263). Pożittività għal PD-L1 kienet definita bħala  $\geq 25\%$  taċ-ċelluli tat-tumur mtebbgħin għal PD-L1; jew  $\geq 25\%$  taċ-ċelluli immuni mtebbgħin għal PD-L1 jekk  $> 1\%$  tal-erja tat-tumur kien fiha ċelluli immuni; jew 100% taċ-ċelluli immuni mtebbgħin għal PD-L1 jekk = 1% tal-erja tat-tumur kien fiha ċelluli immuni.

Fl-analizi interim speċifikata minn qabel (data meta waqfet l-analizi 21 ta' Ottubru 2019), studju B9991001 laħaq il-punt finali primarju tiegħu għal OS fiż-żewġ popolazzjonijiet koprimarji: fil-pazjenti randomised kollha b'OS medjan ta' 21.4 xhur (CI ta' 95%: 18.9, 26.1; HR 0.69, CI ta' 95%: 0.556, 0.863) fil-grupp ta' avelumab flimkien ma' BSC u b'OS medjana ta' 14.3 xhur (CI ta' 95%: 12.9, 17.8) fil-grupp ta' BSC waħedha. Għal pazjenti b'tumuri pożittivi għal PD-L1 l-OS medjana ma ntlahqitx (CI ta' 95%: 20.3, ma ntlahqitx; HR 0.56, CI ta' 95%: 0.404, 0.787) fil-grupp ta' avelumab flimkien ma' BSC u l-OS medjana fil-grupp ta' BSC waħedha kienet ta' 17.1 xhur (CI ta' 95%: 13.5, 23.7). Risultati aġġornati ta' OS b'data meta waqfet tingabar id-*data* ta' 19 ta' Jannar 2020 u *data* dwar PFS b'data meta waqfet tingabar id-*data* ta' 21 ta' Ottubru 2019 huma pprezentati fit-Tabella 8 u fil-Figura 3 u l-Figura 4 hawn taħt.

**Tabella 8: Rizultati tal-effikaċja skont l-esspressjoni ta' PD-L1 fl-istudju B9991001**

Punti finali tal-effikaċja	Avelumab flimkien ma' BSC (N=350)	BSC (N=350)	Avelumab flimkien ma' BSC (N=189)	BSC (N=169)	Avelumab flimkien ma' BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Il-pazjenti kollha li ġew randomised		Tumuri pożittivi għal PD-L1		Tumuri negattivi għal PD-L1 <sup>c</sup>	
<b>Sopravivenza globali (OS - overall survival)<sup>a</sup></b>						
Avvenimenti (%)	156 (44.6)	190 (54.3)	68 (36.0)	85 (50.3)	80 (57.6)	80 (61.1)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	22.1 (19.0, 26.1)	14.6 (12.8, 17.8)	NE (20.6, NE)	17.5 (13.5, 31.6)	18.9 (13.3, 22.1)	13.4 (10.4, 17.3)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.70 (0.564, 0.862)		0.60 (0.439, 0.833)		0.83 (0.603, 1.131)	
Valur p ta' żewġ naħat <sup>d</sup>	0.0008		0.0019		-	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - progression-free survival)<sup>b, e, f</sup></b>						
Avvenimenti (%)	225 (64.3)	260 (74.3)	109 (57.7)	130 (76.9)	103 (74.1)	99 (75.6)
Medjan f'xhur (CI ta' 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)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.62 (0.519, 0.751)		0.56 (0.431, 0.728)		0.63 (0.474, 0.847)	
Valur p ta' żewġ naħat <sup>d</sup>	< 0.0001		< 0.0001		-	

CI: Intervall ta' kunfidenza; K-M: Kaplan-Meier, NE: Ma jistax jiġi stmat

Nota: 72 pazjent (22 pazjent fil-grupp ta' avelumab flimkien ma' BSC u 50 pazjent fil-grupp ta' BSC waħedha) kellhom tumor bi stat ta' PD-L1 mhux magħruf

<sup>a</sup> Data meta waqaf jingabar tagħrif dwar OS ta' 19 ta' Jannar 2020

<sup>b</sup> Data meta waqaf jingabar tagħrif dwar PFS ta' 21 ta' Ottubru 2019

<sup>c</sup> Analizi tal-popolazzjoni negattiva għal PD-L1 kienet esploratorja u ma sar l-ebda test formali

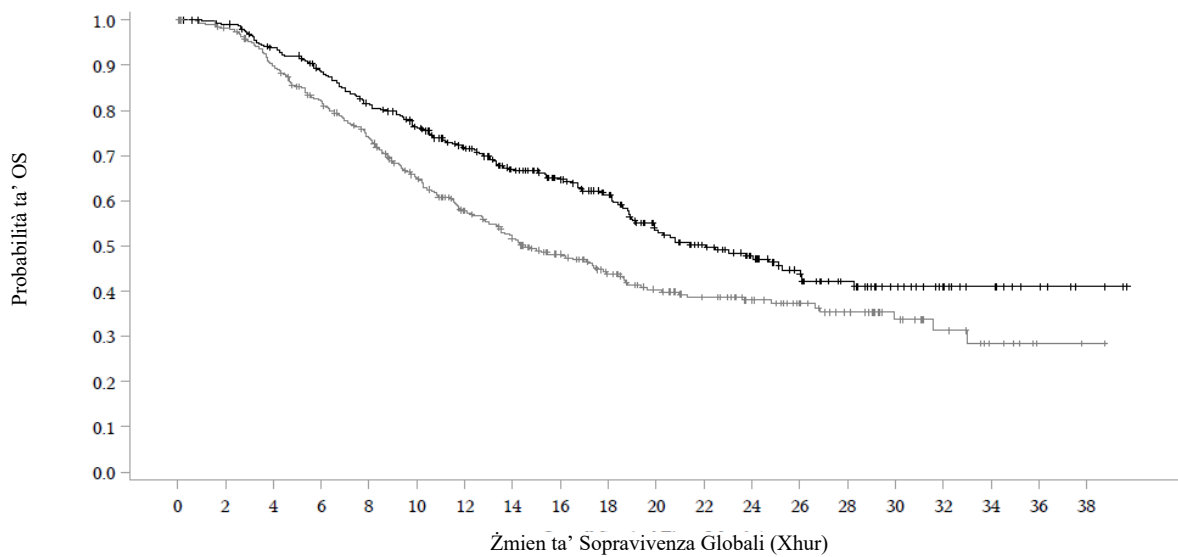
<sup>d</sup> Valur p ibbażat fuq log-rank stratifikat

<sup>e</sup> Ibbażat fuq valutazzjoni ta' BICR skont RECIST v1.1

<sup>f</sup> Ir-raġunijiet ta' ċensura tal-PFS isegwu l-ġerarkija f'ordni sekwenzjali: l-ebda valutazzjoni adegwata fil-linja bażi, bidu ta' terapija ġdida kontra l-kanċer, avveniment wara 2 valutazzjonijiet nieqsa jew aktar, irtirar tal-kunsens, ma baqax jiġi segwit, l-ebda valutazzjoni adegwata tat-tumor wara l-linja bażi, kontinwa mingħajr avveniment



**Figura 3: Stimi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (OS - overall survival) skont l-espressjoni ta' PD-L1 (data meta waqfet tingabar id-data: 19 ta' Jannar 2020) - Sett ta' analizi shiha**

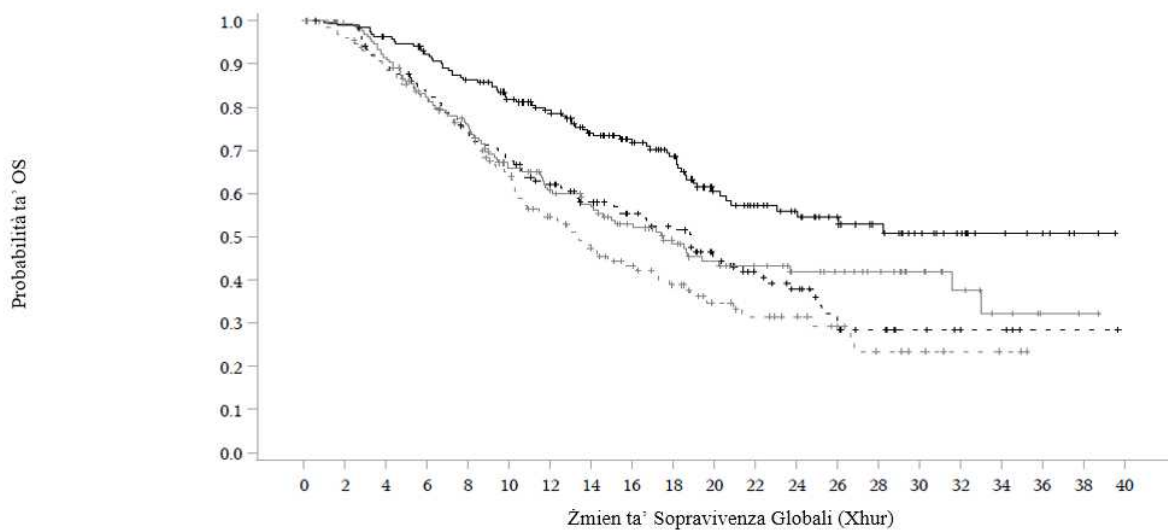


Numru f'riskju

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): Il-pazjenti randomised kollha



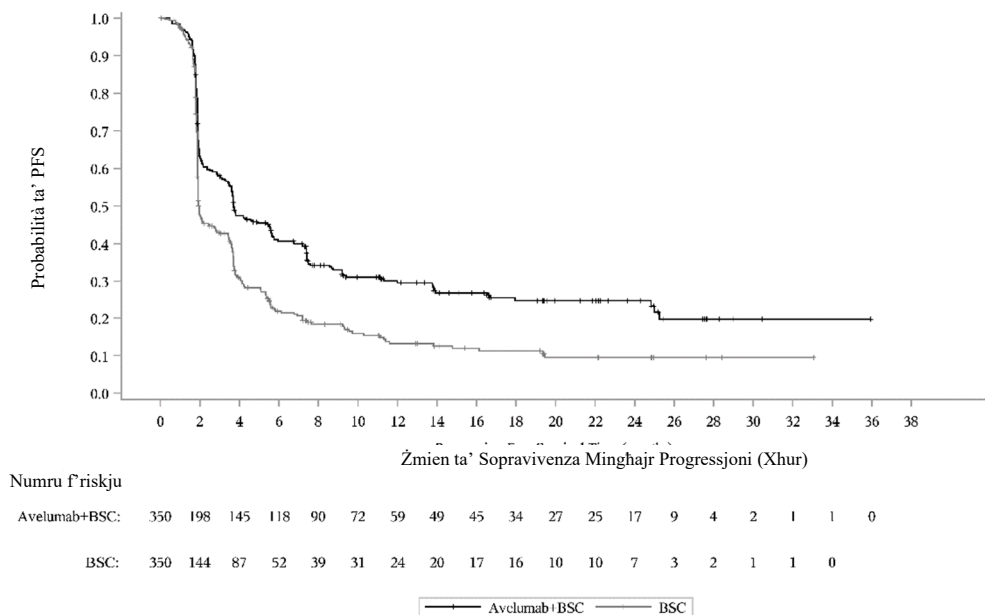
Numru f'riskju

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

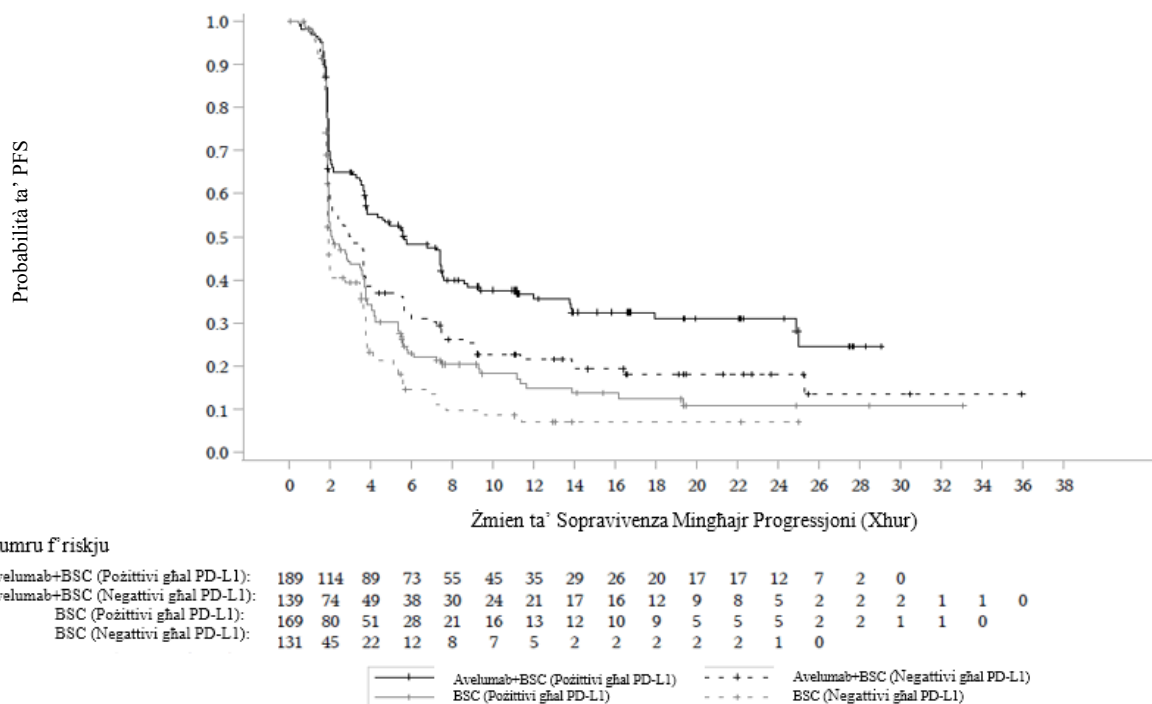
—+— Avelumab+BSC (Pozittivi ghal PD-L1)    + - - Avelumab+BSC (Negattivi ghal PD-L1)  
 - - - BSC (Pozittivi ghal PD-L1)    - - - BSC (Negattivi ghal PD-L1)

(B): Pazjenti skont l-espressjoni ta' PD-L1

**Figura 4: Stimi Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) skont l-espressjoni ta' PD-L1 abbaži ta' valutazzjoni ta' BICR (RECIST v1.1) (data meta waqfet tingħabar id-*data*: 21 ta' Ottubru 2019) - Sett ta' analiżi shiha**



(A): Il-pazjenti randomised kollha



(B): Pazjenti skont l-espressjoni ta' PD-L1

**Karċinoma taċ-ċelluli renali (studju B9991003)**

L-effikaċġa u s-sigurtà ta' avelumab flimkien ma' axitinib intwerew fl-istudju B9991003, studju randomised, b'aktar minn ċentru wieħed u *open-label* ta' avelumab flimkien ma' axitinib f'886 pazjent b'RCC avvanzata jew metastatika mhux ittrattata b'komponent ta' ċelluli ċari.

Il-pazjenti kienu inkluzi irrISPettivament mill-gruppi ta' riskju pronostiku jew mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur u ried ikollhom tal-anqas leżjoni waħda li tista' titkejjel kif definit mill-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

verżjoni 1.1 li ma kinitx ġiet irradjata minn qabel. Pazjenti b'terapija sistemika preċedenti diretta lejn RCC avvanzata jew metastatika; trattament b'immunoterapija sistemika minn qabel b'IL-2, IFN- $\alpha$ , antikorpi kontra PD-1, kontra PD-L1, jew kontra CTLA-4, jew metastasi attiva fil-moħħ; marda awtoimmuni attiva li tista' tiddeterjora meta jingħataw sustanzi immunostimulanti; storja ta' tumuri malinni oħra fl-aħħar 5 snin; trapjant ta' organu ma kinux eliġibbli.

Randomisation kienet stratifikata skont l-Istat ta' Prestazzjoni (PS - *Performance Status*) (0 vs. 1) tal-Grupp tal-Onkologija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) u r-regjun (l-Istati Uniti vs. il-Kanada/l-Ewropa tal-Punent kontra l-bqija tad-dinja). Il-pazjenti kienu randomised (1:1) għal wieħed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin:

- Infużjoni ġol-vini ta' avelumab 10 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' axitinib 5 mg darbtejn kuljum mill-ħalq (N=442). Il-pazjenti li ttolleraw axitinib 5 mg darbtejn kuljum mingħajr avvenimenti avversi ta' Grad 2 jew aktar relatati ma' axitinib għal ġimagħtejn konsekuttivi seta' jkollhom zieda għal 7 mg u sussegwentement għal 10 mg darbtejn kuljum. Axitinib seta' jġi interrott jew imnaqqas għal 3 mg darbtejn kuljum u sussegwentement għal 2 mg darbtejn kuljum biex tiġi mmanigġjata t-tossicità.
- Sunitinib 50 mg darba kuljum mill-ħalq għal 4 ġimġhat segwit minn ġimagħtejn mingħajr terapija (N=444) sa progressjoni radjografika jew klinika jew tossicità mhux aċċettabbli.

It-trattament b'avelumab u axitinib tkompla sal-progressjoni tal-marda definita minn RECIST v1.1 permezz ta' stima ta' Analizi Ċentrali Indipendenti *Blinded* (BICR - *Blinded Independent Central Review*) jew tossicità mhux aċċettabbli. L-ġhoti ta' avelumab u axitinib kien permess wara l-progressjoni tal-marda definita minn RECIST abbażi tal-valutazzjoni mill-investigatur tar-riskju u l-benefiċċju u l-kundizzjoni klinika tal-pazjent, inklużi l-istat ta' eżekuzzjoni, sintomi kliniċi, avvenimenti avversi u *data* tal-laboratorju. Il-maġġoranza (n=160, 71.4%) tal-pazjenti b'marda progressiva komplew it-trattament biż-żewġ prodotti mediċinali wara l-progressjoni. Valutazzjoni tal-istat tat-tumur saret fil-linja bażi, wara randomisation wara 6 ġimġhat, imbagħad kull 6 ġimġhat wara dan sa 18-il xahar wara r-randomisation, u kull 12-il ġimġha wara dan sa progressjoni kkonfermata tal-marda dokumentata minn BICR.

Il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*), kif evalwat minn BICR bl-użu ta' RECIST v1.1 u s-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fi trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'RCC avvanzata li għandhom tumuri pożittivi għal PD-L1 (livell ta' espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ ). Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu PFS ibbażata fuq valutazzjoni ta' BICR skont RECIST v1.1 u OS irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1. L-istat ta' PD-L1 ġie determinat permezz ta' immunoistokimika. Punti finali sekondarji addizzjonali jinkludu rispons oġġettiv (OR - *objective response*), żmien għal rispons (TTR - *time to response*) u tal ta' żmien tar-rispons (DOR - *duration of response*).

Karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-istudju: età medjana ta' 61 sena (medda: 27.0 sa 88.0), 38% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew aktar, 75% kienu rġiel, 75% kienu Bojod, u l-punteġġ ta' prestazzjoni tal-ECOG kien ta' 0 (63%) jew 1 (37%).

Id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-gruppi ta' riskju tal-Konsorzju tad-*Database* Internazzjonali tal-Karċinoma Metastatika taċ-Ċelluli Renali (IMDC - *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) kienet ta' 21% favorevoli, 62% intermedju, u 16% batut. Id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont iċ-Ċentru tal-Kanċer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC - *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) kienet ta' 22% favorevoli, 65% intermedju, u 11% batut.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma pprezentati fit-Tabella 9 u l-Figura 5 abbażi ta' data meta waqfet tingabar id-*data* ta' 28 ta' Jannar 2019. B'segwitu medjan tal-OS ta' 19-il xahar, id-*data* tal-OS kienet għada mhux matura b'27% imwiet. Il-proporzjon ta' periklu (HR - *hazard ratio*) osservat għal OS kien ta' 0.80 (CI ta' 95%: 0.616, 1.027) għal avelumab flimkien ma' axitinib meta mqabbel ma' sunitinib.

**Tabella 9: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju B9991003 fil-pazjenti irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1**

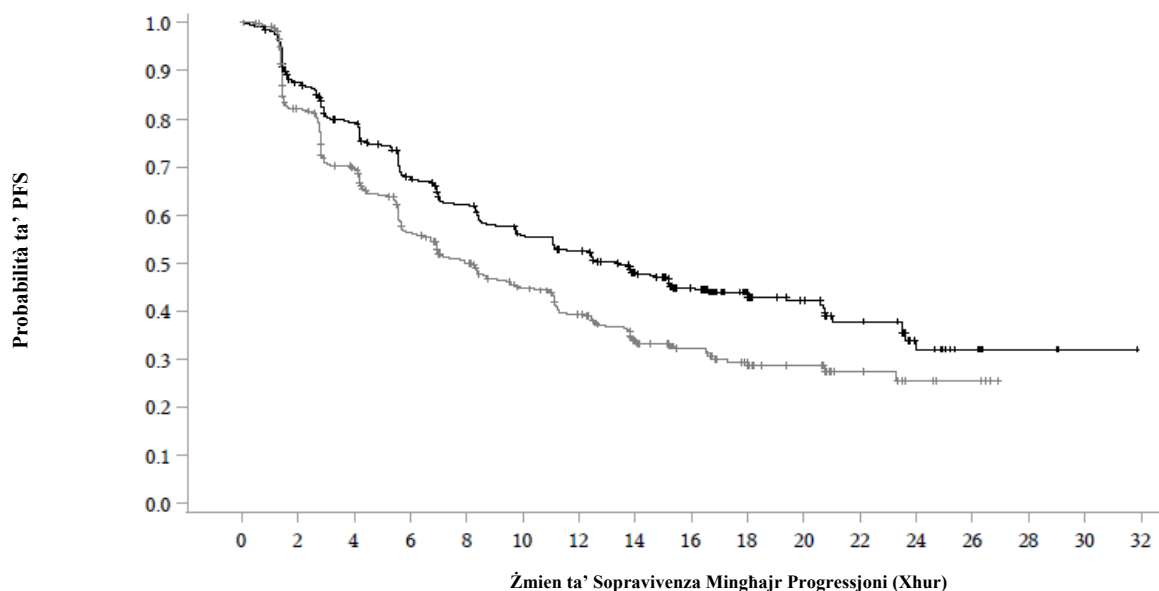
<b>Punti finali tal-effikaċja (Ibbażat fuq valutazzjoni ta' BICR)</b>	<b>Avelumab flimkien ma' axitinib (N=442)</b>	<b>Sunitinib (N=444)</b>
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)</b>		
Avvenimenti (%)	229 (52)	258 (58)
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	13.3 (11.1, 15.3)	8.0 (6.7, 9.8)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.69 (0.574, 0.825)	
valur p*	< 0.0001	
Rata ta' PFS ta' 12-il xahar skont K-M, (CI ta' 95%)**	52.4% (47.4, 57.2)	39.2% (34.1, 44.2)
Rata ta' PFS ta' 18-il xahar skont K-M, (CI ta' 95%)**	43.9% (38.8, 49.0)	29.3% (24.2, 34.6)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv (ORR) ikkonfermat</b>		
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR) n (%)	232 (52.5)	121 (27.3)
(CI ta' 95%)	47.7, 57.2	23.2, 31.6
Rispons komplut (CR) n (%)	17 (3.8)	9 (2.0)
Rispons parzjali (PR) n (%)	215 (48.6)	112 (25.2)
<b>Żmien għar-rispons (TTR)</b>		
Medjan, xhur (firxa)	2.7 (1.2, 20.7)	4.0 (1.2, 18.0)
<b>Tul ta' żmien tar-rispons (DOR)</b>		
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	18.5 (17.8, NE)	NE (16.4, NE)

BICR: Analizi Ċentrali Indipendenti *Blinded*; CI: Intervall ta' kunfidenza; K-M: Kaplan-Meier; NE: Ma jistax jiġi stmat

\* valur p ta' naħa waħda ibbażat fuq *log-rank* stratifikat

\*\* CIs huma derivati bl-użu ta' trasformazzjoni *log-log* bi trasformazzjoni b'lura għal skala mhux trasformata

**Figura 5: Stimi Kaplan-Meier għal sopravivenza mingħajr progressjoni ibbażati fuq valutazzjoni ta' BICR fil-pazjenti irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1**



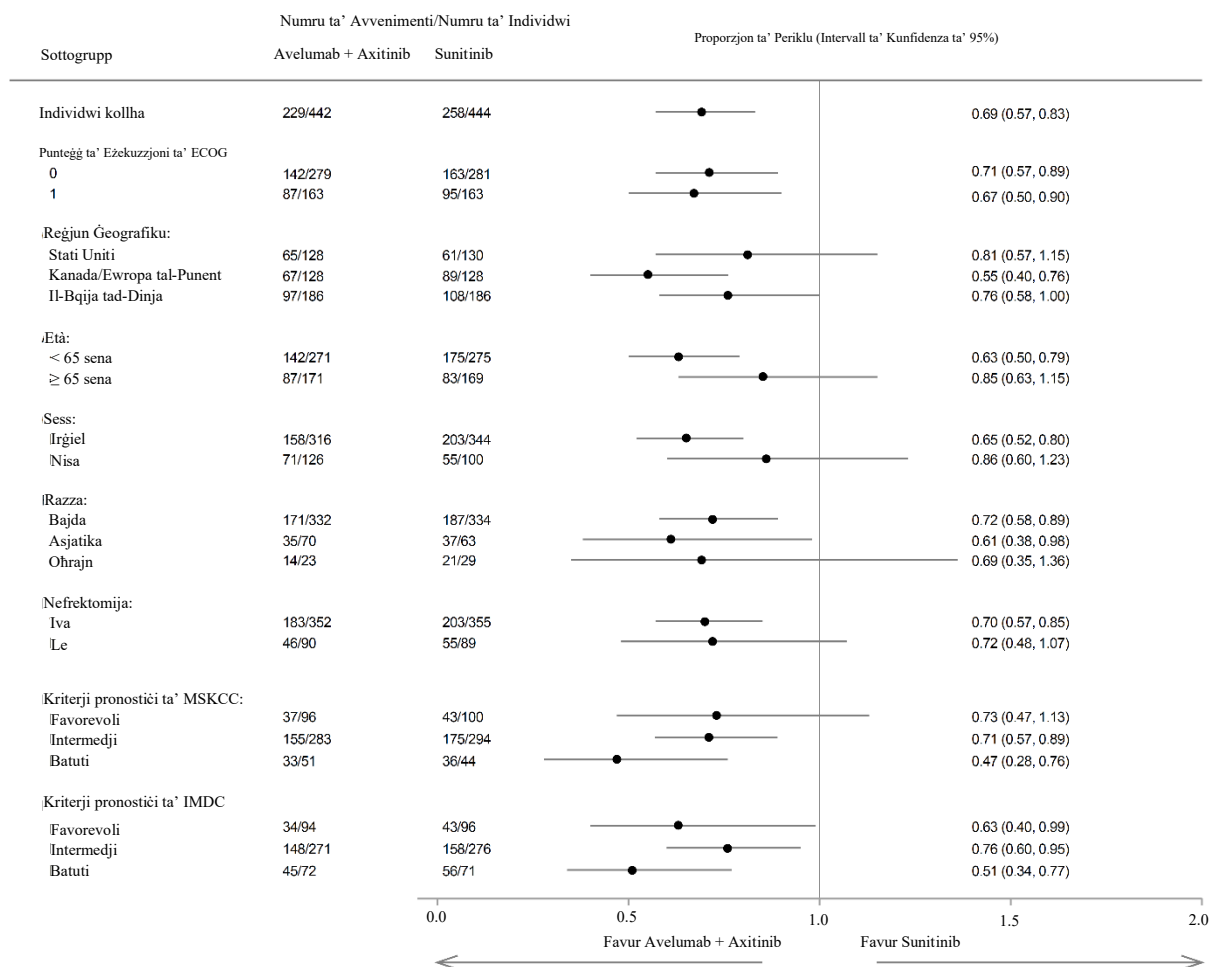
Numru f'riskju

Avelumab + Axitinib:	442	362	317	264	238	209	194	146	114	79	56	35	18	10	3	1	0
Sunitinib:	444	328	269	207	176	145	120	86	61	40	27	15	8	6	0		

—+— Avelumab + Axitinib: (N=442, Avvenimenti =229, Medjan=13.3 xhur, CI ta' 95% (11.1, 15.3))  
 —+— Sunitinib: (N=444, Avvenimenti=258, Medjan=8.0 xhur, CI ta' 95% (6.7, 9.8))

Titjib fil-PFS ġie osservat fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel.

**Figura 6: Forest plot ta' sopravivenza minghajr progressjoni abbażi ta' valutazzjoni ta' BICR fil-pazjenti irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1**



### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' Bavencio f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċelluli Merkel, karċinoma tal-kisja tal-apparat tal-awrina u karċinoma taċ-ċelluli renali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK - *pharmacokinetics*) ta' avelumab ġiet evalwata bl-użu ta' approċċ PK tal-popolazzjoni għal avelumab bħala monoterapija u avelumab flimkien ma' axitininib.

Ibbażat fuq analiżi tal-PK tal-popolazzjoni għal avelumab bħala monoterapija u flimkien ma' axitininib, mhux mistenija differenzi klinikament sinifikanti fl-esponiment għal avelumab bejn issettjar ta' għoti kull ġimagħtejn ta' 800 mg jew 10 mg/kg.

### Distribuzzjoni

Avelumab huwa mistenni li jiġi distribwit fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u b' mod inqas fl-ispazju ekstraċellulari. Il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss kien ta' 4.72 L.

Konsistenti ma' distribuzzjoni ekstravaskulari limitata, il-volum tad-distribuzzjoni ta' avelumab fi stat fiss huwa żgħir. Kif mistenni għal antikorp, avelumab ma jehilx mal-proteini tal-plażma b'mod speċifiku.

#### Eliminazzjoni

Ibbażat fuq analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 1,629 pazjent, il-valur tat-tneħħija (CL - *clearance*) sistemika totali huwa ta' 0.59 L/jum. Fl-analiżi supplimentali, il-CL ta' avelumab instab li tonqos maż-żmien: l-akbar tnaqqis massimu medju (% tal-koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV% - % *coefficient of variation*]) mill-valur fil-linja bażi b'tipi ta' tumuri differenti kien madwar 32.1% (CV 36.2%).

Il-konċentrazzjonijiet ta' avelumab fl-istat fiss intlaħqu wara madwar 4 sa 6 ġimgħat (2 sa 3 ċikli) ta' dożaġġ ripetut ta' 10 mg/kg kull ġimagħtejn, u l-akkumulazzjoni sistemika kienet madwar 1.25 darbiet.

Il-*half-life* ( $t_{1/2}$ ) tal-eliminazzjoni fid-doża rakkomandata hija ta' 6.1 ġranet ibbażata fuq l-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

#### Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment għal avelumab żdied b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda ta' dozi minn 10 mg/kg sa 20 mg/kg kull ġimagħtejn.

Meta avelumab 10 mg/kg ingħata flimkien ma' axitinib 5 mg, l-esponimenti rispettivi għal avelumab u axitinib ma nbidlux meta mqabbla mas-sustanzi waħedhom. Ma kien hemm l-ebda evidenza li tissuggerixxi bidla klinikament rilevanti tat-tneħħija ta' avelumab maż-żmien f'pazjenti b'RCC avvanzata.

#### Popolazzjonijiet speċjali

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma ssuggeriet l-ebda differenza fit-tneħħija sistemika totali ta' avelumab ibbażata fuq l-età, sess, razza, stat ta' PD-L1, piż tat-tumur, indeboliment tal-kliewi u indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied.

It-tneħħija sistemika totali tiżdied mal-piż tal-ġisem. L-esponiment fl-istat fiss kien bejn wieħed u iehor l-istess fuq medda wiesgħa ta' piżijiet tal-ġisem (30 sa 204 kg) għal dożaġġ normalizzat għall-piż tal-ġisem.

#### Indeboliment tal-kliewi

Ma nstabt l-ebda differenza klinikament importanti fit-tneħħija ta' avelumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (GFR - *glomerular filtration rate*) ta' 60 sa 89 mL/min, Tneħħija tal-Kreatinina (CrCL - *Creatinine Clearance*) Cockcroft-Gault; n=623), moderat (GFR 30 sa 59 mL/min, n=320) u f'pazjenti li għandhom funzjoni tal-kliewi normali (GFR  $\geq$  90 mL/min, n=671).

Avelumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (GFR 15 sa 29 mL/min).

#### Indeboliment tal-fwied

F'analizi tal-PK tal-popolazzjoni, ma nstabt l-ebda differenza klinikament importanti fit-tneħħija ta' avelumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina  $\leq$  ULN u AST  $>$  ULN jew bilirubina bejn 1 u 1.5 darbiet l-ULN, n=217) u funzjoni tal-fwied normali (bilirubina u AST  $\leq$  ULN, n=1,388). Indeboliment tal-fwied kien definit permezz ta' kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI - *National Cancer Institute*) ta' disfunzjoni tal-fwied.

Avelumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina bejn 1.5 u 3 darbiet l-ULN) jew b'indeboliment tal-fwied sever (bilirubina  $>$  3 darbiet tal-ULN).

### 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn dożi ripetuti f'xadini *Cynomolgus* mogħtija dożi ġol-vini ta' 20, 60 jew 140 mg/kg darba fil-ġimgħa għal xahar u 3 xhur, segwit minn perjodu ta' rkupru ta' xahrejn wara l-perjodu ta' dożagġ ta' 3 xhur ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Tnaqqis ta' ċelluli mononukleari perivaskulari ġie osservat fil-moħħ u fis-sinsla tad-dahar ta' xadini ttrattati b'avelumab b'≥ 20 mg/kg għal 3 xhur. Għalkemm ma kienx hemm relazzjoni ċara ta' rispons għad-doża, ma jistax jiġi eskluż li din is-sejba ma kinitx relatata ma' trattament b'avelumab.

Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'avelumab. Ir-rotta PD-1/PD-L1 huwa maħsub li hija involuta fiż-żamma ta' tolleranza għall-fetu matul it-tqala. Imblokk tas-sinjallazzjoni PD-L1 ġie muri fil-mudelli ta' ġrieden tqal li jharbat it-tolleranza għall-fetu u li jwassal għal żieda fit-telf tal-fetu. Dawn ir-riżultati jindikaw riskju potenzjali li l-ġhoti ta' avelumab waqt it-tqala jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż żieda fir-rati ta' abort spontanju jew twelid ta' fetu mejjet.

Ma twettqux studji biex jevalwaw il-potenzjal ta' avelumab li jikkawża karcinogeniċità jew ġenotossiċità.

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'avelumab. Fl-istudji ta' xahar u 3 xhur fix-xadini dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti, ma kienx hemm effetti notevoli fl-organi riproduttivi femminili. Ħafna mix-xadini rġiel użati f'dawn l-istudji kienu sesswalment immaturi u għalhekk ma jistgħux isiru konklużjonijiet espliċiti dwar l-effetti fuq organi riproduttivi maskili.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol  
Glacial acetic acid  
Polysorbate 20  
Sodium hydroxide  
Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunnett mhux miftuħ

3 snin

#### Wara li jinfetaħ

Mill-aspett mikrobijologiku, ladarba jinfetaħ, il-prodott mediċinali għandu jiġi dilwit u infuż immedjatament.

#### Wara l-preparazzjoni tal-infużjoni

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C sa 25°C u fid-dawl tal-kamra. Mill-aspett mikrobijologiku, ħlief jekk il-metodu ta' dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni minn mikrobi, is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi infuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

10 mL ta' konċentrat f'kunjett (ħġieġ ta' Tip I) b'tapp tal-lastku tal-halobutyl u sigill tal-aluminju mgħammar b'għatu tal-plastik li jista' jitneħħa.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Bavencio huwa kompatibbli ma' boroż tal-infuzjoni tal-polyethylene, polypropylene, u ethylene vinyl acetate, ma' flieksen tal-ħġieġ, settijiet tal-infuzjoni tal-polyvinyl chloride u filtri fil-pajp b'membrani tal-polyethersulfone b'daqsijiet tal-pori ta' 0.2 mikrometri.

### Istruzzjonijiet għall-immaniġġar

Għandha tintuża teknika asettika għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infuzjoni.

- Il-kunjett għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur. Bavencio huwa soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemmxejn safra. Jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, bidlet il-kulur, jew ikun fiha xi frak, il-kunjett għandu jintrema.
- Għandha tintuża borża tal-infuzjoni ta' daqs xieraq (preferibbilment ta' 250 mL) li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride. Il-volum meħtieġ ta' Bavencio għandu jingibed mill-kunjett(i) u jiġi ttrasferit fil-borża tal-infuzjoni. Kwalunkwe kunjett użat parzjalment jew vojgħandu jintrema.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tithallat billi l-borża tinqaleb bil-mod ta' taht fuq sabiex tiġi evitata ragħwa jew għafis eċċessiv tas-soluzzjoni.
- Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata biex ikun żgurat li hija ċara, bla kulur, u bla frak viżibbli. Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament ladarba tkun ġiet ippreparata.
- Tagħtix prodotti mediċinali oħra fl-istess waqt mill-istess pajp ġol-vini. Agħti s-soluzzjoni għall-infuzjoni permezz ta' filtru fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 mikrometri, sterili, mhux piroġeniku, li jeħel b'mod baxx mal-proteini kif deskritt f'sezzjoni 4.2.

Wara l-ġhoti ta' Bavencio, il-pajp għandu jitlaħlaħ b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride.

Tagħmlux fil-friża u ċċaqlaqx bis-saħħa s-soluzzjoni dilwita. Jekk miżmuma fi friġġ, halli s-soluzzjoni dilwita ġol-boroż għall-ġhoti ġol-vini jilhq t-temperatura tal-kamra qabel l-użu.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĤAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
L-Olanda



**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1214/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Settembru 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Lulju 2020

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U  
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-  
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti erjodiċi ġgornati dwar is-igurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U  
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tqeghid fis-suq ta' Bavencio f'kull Stat Membru id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH - *marketing authorisation holder*) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inkluż mezz ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex iżżid l-għarfien u jipprovi informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ċerti riskji identifikati importanti ta' avelumab, inklużi pulmonite, epatite, kolite, pankreatite, mijokardite, disturbi fit-tirojde, insuffiċjenza adrenali, dijabete mellitus tat-tip 1, nefrite u disfunzjoni tal-kliewi, mijosite, ipopitwitarizmu, uveite u s-Sindrome ta' Guillain-Barre relatati mal-immunità u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, u kif għandhom jiġu immaniġġjati.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Bavencio jitqiegħed fis-suq, il-pazjenti/persuni li jieħdu hsiebhom li huma mistennija jużaw Bavencio ikollhom aċċess għal/huma pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Ktejjeb ta' Tagħrif għall-Pazjent
- Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

**Il-materjal edukattiv għall-pazjent għandu jkun fih**

- Fuljett ta' Tagħrif
- Ktejjeb ta' Tagħrif għall-Pazjent
- Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

**Il-Ktejjeb ta' Tagħrif għall-Pazjent għandu jkun fih il-messaġġi ewlenin li ġejjin:**

- Introduzzjoni qasira għall-għodda u l-għan tagħha
- Introduzzjoni qasira għal trattament b'Bavencio
- Rakkomandazzjoni biex wiehed jikkonsulta l-fuljett ta' tagħrif
- Informazzjoni li avelumab jista' jikkawża effetti sekondarji serji waqt jew wara t-trattament, li jeħtieġ li jiġu ttrattati minnufih u messaġġ ta' twissija dwar l-importanza li wiehed ikun konxju tas-sinjali u s-sintomi waqt li jkun qed jirċievi trattament b'avelumab
- Tfakkira dwar l-importanza li wiehed jikkonsulta lit-tabib tiegħu qabel kwalunkwe bidla fit-trattament jew f'każ ta' effett sekondarju

**Il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:**

- Introduzzjoni qasira għal avelumab (indikazzjoni u l-għan ta' din l-għodda)
- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ewlenin tat-thassib dwar is-sigurtà li ġej u tfakkira dwar l-importanza li l-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib li jkun qed jittrattahom immedjatament jekk isseħħu sintomi, jew jekk is-sintomi jippersistu jew jaggravaw:
  - Pulmonite Relatata mal-Immunità
  - Epatite Relatata mal-Immunità
  - Kolite Relatata mal-Immunità
  - Pankreatite Relatata mal-Immunità
  - Mijokardite Relatata mal-Immunità
  - Endokrinopatiji Relatati mal-Immunità (dijabete mellitus, disturbi fit-tirojde, insuffiċjenza adrenali)
  - Nefrite relatata mal-immunità u disfunzjoni tal-kliewi
  - Reazzjonijiet avversi oħra relatati mal-immunità inkluża mijosite, ipopitwitarizmu, uveite u s-Sindrome ta' Guillain-Barre
  - Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni
- Messaġġ ta' twissija għall-pazjenti dwar l-importanza li jikkonsultaw lit-tabib tagħhom minnufih f'każ li jiżviluppaw xi wiehed mis-sinjali u sintomi elenkati u dwar l-importanza li ma jippruvawx jittrattaw lilhom infushom.
- Tfakkira biex iġġorru l-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent f'kull hin u biex juruwha lill-professionisti tal-kura tas-saħħa kollha li jistgħu jittrattawhom.

- Il-kartuna għandha thegħegħ ukoll li l-pazjent iddahhal id-dettalji tal-kuntatt tat-tabib u tinkludi messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jkunu qed jitrattaw il-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kondizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża Bavencio.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bavencio 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
avelumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull mL ta' konċentrat fih 20 mg ta' avelumab.  
Kunnett wiehed ta' 10 mL fih 200 mg ta' avelumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Mannitol, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

200 mg/10 mL

Kunnett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għall-użu ta' darba biss.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.  
Tagħmlux fil-friza.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1214/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Bavencio 20 mg/mL koncentrat sterili  
avelumab  
IV wara d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

200 mg/10 mL

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Bavencio 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni avelumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Bavencio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bavencio
3. Kif għandek tuża Bavencio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Bavencio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Bavencio u għalxiex jintuża

Bavencio fih is-sustanza attiva avelumab, antikorp monoklonali (tip ta' proteina) li tehel ma' mira speċifika fil-ġisem imsejha PD-L1.

PD-L1 jinstab fuq il-wiċċ ta' ċerti ċelluli tat-tumur, u jgħin biex jiproteġihom mis-sistema immuni (id-difiża naturali tal-ġisem). Bavencio jingħaqad ma' PD-L1, u jimblokka dan l-effett protettiv, u jhalli s-sistema immuni tattakka liċ-ċelluli tat-tumur.

Bavencio jintuża fl-adulti biex jittratta:

- Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (MCC - *Merkel cell carcinoma*), **tip rari ta' kanċer tal-ġilda**, meta tkun metastatika (infirxet għal partijiet oħra tal-ġisem).
- Karċinoma tal-kisja tal-apparat tal-awrina (UC - *urothelial carcinoma*), **kanċer li jibda fl-apparat tal-awrina**, meta tkun avvanzata jew metastatika (infirxet barra mill-bużżieqa tal-awrina jew għal partijiet oħra tal-ġisem). Bavencio jintuża bħala trattament ta' manteniment jekk it-tumur ma jkunx kiber wara trattament imsejjah kimoterapija bbażata fuq il-platinu bħala l-ewwel trattament.
- Karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC - *renal cell carcinoma*), **tip rari ta' kanċer tal-kliewi**, meta tkun avvanzata (infirxet barra mill-kliewi jew għal partijiet oħra tal-ġisem).

Għall-kanċer taċ-ċellula renali, Bavencio għandu jintuża flimkien ma' axitinib.

Huwa importanti li taqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif għall-mediċina li fiha axitinib. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar axitinib, staqsi lit-tabib tiegħek.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bavencio

### Tużax Bavencio

jekk inti allergiku għal avelumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Testijiet tad-demem u ċċekkjar tal-piż:

It-tabib tiegħek se jiċċekkja s-saħħa ġenerali tiegħek qabel u waqt trattament b'Bavencio.

Int se jkollok testijiet tad-demem waqt it-trattament tiegħek u t-tabib tiegħek se jimmonitorja l-piż tiegħek qabel u waqt it-trattament.

#### Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tirċievi Bavencio:

Jista' jikkawża effetti sekondarji (ara sezzjoni 4). Jekk jogħġbok innota li f'xi każijiet is-sintomi jistgħu jdumu ma jseħħu, u jistgħu jiżviluppaw wara l-aħħar doża tiegħek. Jekk tbatì minn xi wiehed minn dawn, għandek **tfittex attenzjoni medika urġenti**:

- reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni;
- problemi minhabba infjammazzjoni tal-pulmun tiegħek (pulmonite);
- infjammazzjoni tal-fwied tiegħek (epatite) jew problemi oħra tal-fwied;
- infjammazzjoni tal-intestini tiegħek (kolite); dijarea (ippurgar mahlul jew artab) jew li tipporga aktar mis-soltu;
- infjammazzjoni tal-frixa tiegħek (pankreatite);
- infjammazzjoni tal-qalb tiegħek (mijokardite);
- problemi fil-glandoli tiegħek li jipproduċu l-ormoni (il-glandoli tat-tirojde, adrenalni u pitwitarja) li jistgħu jaffettwaw kif jaħdmu dawn il-glandoli;
- dijabete ta' Tip 1, inkluż acidu fid-demem magħmul mid-dijabete (ketoacidozi dijabetika);
- problemi fil-kliewi tiegħek;
- infjammazzjoni tal-muskoli tiegħek (mijosite).

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi meta tiehu Bavencio **tippruvax** tittrattahom waħdek b'medicini oħra. It-tabib tiegħek jista'

- jagħtik medicini oħra sabiex jipprevjeni kumplikazzjonijiet u jnaqqas is-sintomi tiegħek,
- ma jagħtik id-doża li jmiss ta' Bavencio,
- jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'Bavencio għal kollox.

#### Iċċekkja mat-tabib jew mal-infermier tiegħek qabel tirċievi Bavencio jekk:

- għandek mard awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka liċ-ċelluli tiegħu stess);
- għandek infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV - *human immunodeficiency virus*) jew sindrome akkwistat tal-immunodeficienza (AIDS - *acquired immune deficiency syndrome*);
- għandek jew xi darba kellek infezzjoni virali kronika tal-fwied, inkluż epatite B (HBV - *hepatitis B*) jew epatite Ċ (HCV - *hepatitis C*);
- tirċievi medicini biex trażżan is-sistema immuni tiegħek;
- kellek trapjant ta' organu.

### Tfal u adolexxenti

Bavencio ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

### Medicini oħra u Bavencio

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

### Tqala

Bavencio jista' jikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

M'għandekx tuża Bavencio jekk inti tqila hlief jekk it-tabib tiegħek ma jirrakkomandax speċifikament.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċettivi effettivi waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Bavencio u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża tiegħek.

### **Treddigh**

Jekk qed tredda', għid lit-tabib tiegħek.

**Treddax** waqt li tkun qed tirċievi Bavencio u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża tiegħek.

Mhux magħruf jekk Bavencio jgħaddix fil-halib tas-sider tiegħek. Riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

**M'għandekx** issuq jew thaddem magni wara li tirċievi Bavencio jekk ma thossokx tajjeb biżżejjed. L-għeja hija effett sekondarju komuni ħafna ta' Bavencio u tista' taffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

### **Bavencio għandu kontenut baxx ta' sodium**

Bavencio fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tuża Bavencio**

Inti se tirċievi Bavencio fi sptar jew klinika, taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza.

### **Kemm se tirċievi Bavencio**

Id-doża rakkomandata ta' avelumab hija ta' 800 mg kull ġimagħtejn. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il trattament għandek bżonn.

### **Kif se tirċievi Bavencio**

Inti se tirċievi Bavencio bħala infużjoni (dripp) ġol-vina fuq perjodu ta' siegħa. Bavencio se jiġi miżjud ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni ta' sodium chloride qabel l-użu.

### **Qabel ma tirċievi Bavencio**

Għal mill-inqas l-ewwel 4 trattamenti, inti se tirċievi paracetamol u mediċina antistamina qabel tingħata Bavencio, biex jgħinu jevitaw effetti sekondarji possibbli relatati mal-infużjoni. Skont kif ġismek jirrispondi għat-trattament, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkompli jagħtik dawn il-mediċini qabel it-trattamenti kollha tiegħek b'Bavencio.

### **Jekk tinsa tiehu doża ta' Bavencio**

Huwa importanti ħafna għalik li żżomm l-appuntamenti kollha tiegħek biex tirċievi Bavencio. Jekk titlef appuntament, staqsi lit-tabib tiegħek meta għandek tagħmel appuntament għad-doża li jmiss tiegħek.

### **Jekk tieqaf tieċievi Bavencio**

**Twaqqafx** it-trattament b'Bavencio sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. It-twaqqif tat-trattament tiegħek jista' jwaqqaf l-effett tal-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Xi effetti sekundarji jistgħu jseħħu ġingħat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

Bavencio jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek u jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet tal-ġisem tiegħek (ara sezzjoni 2). L-infjammazzjoni tista' tikkawża ħsara serja lill-ġisem tiegħek u xi kundizzjonijiet infjammatorji jistgħu jwasslu għal mewt u jeħtiegu trattament jew twaqqif ta' Bavencio.

**Fittex attenzjoni medika urġenti jekk ikollok infjammazzjoni fi kwalunkwe parti tal-ġisem tiegħek** jew jekk ikollok xi wieħed mis-sinjali jew sintomi li ġejjin, jew jekk dawn imorru għall-aġħar.

- Sinjali ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni bhal **qtugh ta' nifs jew tharhir, dehxa ta' bard jew roghda, raxx bil-hotob jew tbenġil fil-ġilda, fwawar, pressjoni baxxa** (sturdament, gheja, dardir), **deni, uġiġh fid-dahar, u wġiġh addominali**. Dan huwa komuni hafna.
- Sinjali ta' infjammazzjoni ta' glandoli li jipproduċu l-ormoni (li jistgħu jaffettwaw kif jaħdmu l-glandoli) jistgħu jinkludu **gheja estrema, taħbit mghaġġel tal-qalb, zieda fl-għaraq, tibdil fil-burdata jew imġiba**, bhal irritabilità jew tinsa, **thoss il-ksieh, pressjoni baxxa hafna** (hass hażin, sturdament, gheja, dardir), **bidla fil-piż jew uġiġh ta' ras**. Dan iseħħ bi frekwenza komuni hafna għall-glandola tat-tirojde, komuni għall-glandoli adrenali, u mhux komuni għall-glandola pitwitarja.
- Sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite) jistgħu jkunu **diffikultajiet fit-tehid tan-nifs** jew **soghla**. Dan huwa komuni.
- Sinjali ta' infjammazzjoni tal-imsaren (kolite) jistgħu jinkludu **dijarea** (ippurgar maħlul) jew **li tipporga aktar mis-soltu, demm fl-ippurgar tiegħek jew ippurgar skur, qisu qatran, u jwahhal**, jew **uġiġh sever** jew **sensittività fl-istonku (addome)**. Dan iseħħ bi frekwenza komuni.
- Sinjali ta' problemi fil-fwied, inklużi infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jistgħu jinkludu **sfurija tal-ġilda tiegħek** (suffejra) jew **tal-abjad ta' għajnejk, dardir sever jew rimettar, uġiġh fin-naha tal-lemm taż-zona tal-istonku tiegħek** (addome), **nghas, awrina skura** (kukur it-tè), **hruġ ta' demm jew titbenġel aktar malajr mis-soltu, thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu, gheja** jew **testijiet tal-funzjoni tal-fwied ma jkunux normali**. Dan iseħħ bi frekwenza komuni.
- Sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) jistgħu jinkludu **uġiġh addominali, dardir u rimettar**. Dan iseħħ bi frekwenza mhux komuni.
- Sinjali ta' infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite) jistgħu jinkludu **diffikultà biex tiehu n-nifs, sturdament** jew **hass hażin, deni, uġiġh fis-sider** u **ghafis fis-sider** jew **sintomi jixbhu lill-influwenza**. Dan iseħħ bi frekwenza mhux komuni.
- Sinjali ta' dijabete ta' tip 1 jistgħu jinkludu **thossok aktar bil-ġuħ** jew **bil-għatx mis-soltu, ħtieġa li tagħmel l-awrina aktar ta' spiss, telf ta' piż** u **thossok għajjen**. Dan iseħħ bi frekwenza mhux komuni.
- Sinjali ta' infjammazzjoni tal-kliewi jistgħu jinkludu **testijiet tal-funzjoni tal-kliewi b'riżultat mhux normali, tagħmel inqas awrina mis-soltu, demm fl-awrina tiegħek** jew **nefha fl-għekiesi tiegħek**. Dan iseħħ bi frekwenza mhux komuni.
- Sinjali ta' infjammazzjoni tal-muskoli (mijosite) jistgħu jinkludu **wġiġh fil-muskoli** jew **dghufija**. Dan iseħħ bi frekwenza mhux komuni.

## **Tippruvax tittratta lilek innifsek b'mediċini ohra.**

### **Effetti sekondarji ohra**

Xi effetti sekondarji jista' ma jkollhomx sintomi u jistgħu jiġu osservati biss permezz ta' testijiet tad-demmm.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati fi provi kliniċi b'avelumab waħdu:

#### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 )**

- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- Dardir, ippurgar maħlul, stitikezza, rimettar
- Uġiġħ ta' żaqq, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-ġogi
- Sogħla, qtugħ ta' nifs
- Thossok għajjen jew dghajjef
- Deni
- Nefha fid-dirgħajn, saqajn jew riġlejn
- Telf ta' piż, thossok inqas bil-ġuħ

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- Tnaqqis fl-ghadd ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfoċiti)
- Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits fid-demmm
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm
- Livell baxx ta' sodium
- Uġiġħ ta' ras, sturdament
- Thossok kiesaħ
- Nixfa fil-ħalq
- Żieda ta' enzimi tal-fwied fid-demmm
- Żieda ta' enzimi tal-frixa fid-demmm
- Raxx tal-ġilda, ħakk
- Uġiġħ fil-muskoli
- Marda li tixbah lill-influenza (li tinkludi sensazzjoni ta' deni, uġiġħ fil-muskoli)
- Tnemnim, tingiż, dghjufija, sensazzjoni ta' ħruq fid-dirgħajn jew fis-saqajn

#### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

- Ħmura fil-ġilda
- Okkluzjoni tal-musrana
- Irqajja ħomor, bil-ħakk u bil-qoxra fuq il-ġilda, ġilda xotta
- Tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm
- Żieda fl-enzimi tal-muskoli fid-demmm
- Żieda fl-ghadd ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (eosinofili)
- Infjammazzjoni tal-ġogi (artrite rewmatika)
- Majastenja gravis, sindrome majasteniku, marda li tista' tikkawża dghjufija fil-muskoli

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati fi provi kliniċi b'avelumab flimkien ma' axitinib:

#### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- Ippurgar maħlul, dardir, stitikezza, rimettar
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm
- Thossok għajjen jew dghajjef
- Ħanqa, sogħla, qtugħ ta' nifs
- Thossok inqas bil-ġuħ, telf ta' piż
- Uġiġħ ta' ras, sturdament
- Uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ ta' dahar, uġiġħ ta' żaqq, uġiġħ fil-muskoli
- Żieda ta' enzimi tal-fwied fid-demmm



- Thossok kiesaħ
- Raxx tal-ġilda, ħakk
- Deni

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- Irqajja ħomor, bil-ħakk u bil-qoxra fuq il-ġilda, raxx simili għall-akne
- Nefħa fid-dirgħajn, saqajn jew riġlejn
- Nixfa fil-ħalq
- Żieda ta' enzimi tal-frixa fid-demmm
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- Tnaqqis fil-pessjoni
- Żieda fil-glucose fid-demmm
- Marda li tixbah lill-influwenza (li tinkludi sensazzjoni ta' deni, uġiġħ fil-muskoli)
- Żieda fl-enzimi tal-muskoli fid-demmm
- Tnaqqis fl-ġhadd ta' plejtlits fid-demmm
- Tnemnim, tingiż, dgħjufija, sensazzjoni ta' hruq fid-dirgħajn jew fis-saqajn
- Ħmura fil-ġilda

#### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

- Tnaqqis fl-ġhadd ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfoċiti)
- Żieda fl-ġhadd ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (eosinofili)
- Okkluzjoni tal-musrana
- Majastenja gravis, sindrome majasteniku, marda li tista' tikkawża dgħjufija fil-muskoli

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen Bavencio**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Taħzinx porzjonijiet mhux użati tal-konċentrat jew tas-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għal użu mill-ġdid.

Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Bavencio

Is-sustanza attiva hi avelumab.

Kunjett wiehed ta' 10 mL fih 200 mg ta' avelumab. Kull mL ta' konċentrat fih 20 mg ta' avelumab.

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Bavencio għandu kontenut baxx ta' sodium").

### Kif jidher Bavencio u l-kontenut tal-pakkett

Bavencio huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) ċar, bla kulur sa kemmxejn isfar.

Id-daqs tal-pakkett huwa ta' kunjett tal-ħġieġ wiehed f'kull kartuna.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
L-Olanda

### Manifattur

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

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

### Istruzzjonijiet għall-immaniġġjar

#### Preparazzjoni u għoti

Għandha tintuża teknika asettika għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni.

- Il-kunjett għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur. Bavencio huwa soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemmxejn safra. Jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, bidlet il-kulur, jew ikun fiha xi frak, il-kunjett għandu jintrema.
- Għandha tintuża borża tal-infużjoni ta' daqs xieraq (preferibbilment ta' 250 mL) li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride. Il-volum meħtieġ ta' Bavencio għandu jingibed mill-kunjett(i) u jiġi ttrasferit fil-borża tal-infużjoni. Kwalunkwe kunjett użat parzjalment jew vojgħandu jintrema.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tithallat billi l-borża tinqaleb bil-mod ta' taħt fuq sabiex tiġi evitata ragħwa jew għafis eċċessiv tas-soluzzjoni.

- Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata biex ikun żgurat li hija ċara, bla kulur, u bla frak viżibbli. Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatement ladarba tkun ġiet ippreparata.
- Tagħtix prodotti mediċinali oħra fl-istess waqt mill-istess pajp ġol-vini. Aġti l-infużjoni permezz ta' filtru fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 mikrometri, sterili, mhux piroġeniku, li jehel b'mod baxx mal-proteini.

Wara l-ġhoti ta' Bavencio, il-pajp għandu jitlaħlaħ b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride.

Tagħmlux fil-friża u ċċaqlaqx bis-saħħa s-soluzzjoni dilwita. Jekk miżmuma fi friġġ, ħalli s-soluzzjoni dilwita ġol-boroż għall-ġhoti ġol-vini jilhqqu t-temperatura tal-kamra qabel l-użu.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġijiet lokali.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET DWAR IT-TALBA GHAL SENA TA' PROTEZZJONI TAL-  
KUMMERĊJALIZZAZZJONI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-  
MEDICINI**

## **Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:**

- **sena waħda ta' protezzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni**

Is-CHMP irrededa d-*data* sottomessa mid-Detentur ta' Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, filwaqt li kkunsidra d-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 14(11) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u jqis li l-indikazzjonijiet terapewtiċi godda jgħibu magħhom benefiċċju kliniku sinifikanti meta mqabbla ma' terapiji eżistenti, kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.