

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bavencio 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml concentraat bevat 20 mg avelumab.  
Eén injectieflacon van 10 ml bevat 200 mg avelumab.

Avelumab is een humaan monoklonaal IgG1-antilichaam gericht tegen het immunomodulatoire celoppervlak-ligandeiwit PD-L1 en wordt vervaardigd in ovariumcellen van Chinese hamsters met recombinant DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing. De pH van de oplossing varieert van 5,0 tot 5,6 en de osmolaliteit ligt tussen 270 en 330 mOsm/kg.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Bavencio is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd merkelcelcarcinoom (MCC).

Bavencio is geïndiceerd als monotherapie voor de eerstelijnsonderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC) die progressievrij zijn na platina-gebaseerde chemotherapie.

Bavencio in combinatie met axitinib is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (RCC) (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden gestart door, en onder toezicht te staan van, een arts met ervaring in de behandeling van kanker.

#### Dosering

De aanbevolen dosis Bavencio als monotherapie is 800 mg, om de 2 weken intraveneus toegediend gedurende een periode van 60 minuten.

Toediening van Bavencio dient te worden voortgezet volgens het aanbevolen schema tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De aanbevolen dosis Bavencio in combinatie met axitinib is 800 mg, om de 2 weken intraveneus toegediend gedurende een periode van 60 minuten, en 5 mg axitinib via tweemaal daagse orale inname (met een tussenperiode van 12 uur) met of zonder voedsel, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Raadpleeg de productinformatie van axitinib voor informatie over de dosering van axitinib.

#### Premedicatie

Voorafgaand aan de eerste 4 infusies van Bavencio moeten patiënten premedicatie krijgen met een antihistaminicum en met paracetamol. Als de vierde infusie voltooid is zonder infusiegerelateerde reactie, kan premedicatie voor volgende doses worden toegediend volgens het oordeel van de arts.

#### Aanpassingen van behandeling

Verhoging of verlaging van de dosis wordt niet aanbevolen. Toediening uitstellen of staken kan noodzakelijk zijn op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid; zie tabel 1.

Gedetailleerde richtlijnen voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.4.

**Tabel 1: Richtlijnen voor het onderbreken of stopzetten van Bavencio**

<b>Behandelinggerelateerde bijwerking</b>	<b>Ernst*</b>	<b>Aanpassing van behandeling</b>
Infusiegerelateerde reacties	Infusiegerelateerde reactie van graad 1	Infusiesnelheid verminderen met 50%
	Infusiegerelateerde reactie van graad 2	Onderbreken tot bijwerkingen herstellen tot graad 0-1; infusie hervatten met een 50% lagere infusiesnelheid
	Infusiegerelateerde reactie van graad 3 of graad 4	Definitief stopzetten
Pneumonitis	Pneumonitis van graad 2	Onderbreken tot bijwerkingen herstellen tot graad 0-1
	Pneumonitis van graad 3 of graad 4 of recidief van pneumonitis van graad 2	Definitief stopzetten
Hepatitis Voor Bavencio in combinatie met axitinib, zie hieronder	Aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) hoger dan 3 keer en tot 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine hoger dan 1,5 keer en tot 3 keer ULN	Onderbreken tot bijwerkingen herstellen tot graad 0-1
	ASAT of ALAT hoger dan 5 keer ULN of totaal bilirubine hoger dan 3 keer ULN	Definitief stopzetten
Colitis	Colitis of diarree van graad 2 of graad 3	Onderbreken tot bijwerkingen herstellen tot graad 0-1
	Colitis of diarree van graad 4 of recidief van colitis van graad 3	Definitief stopzetten
Pancreatitis	Vermoeden van pancreatitis	Onderbreken
	Bevestigde pancreatitis	Definitief stopzetten
Myocarditis	Vermoeden van myocarditis	Onderbreken
	Bevestigde myocarditis	Definitief stopzetten

Behandelinggerelateerde bijwerking	Ernst*	Aanpassing van behandeling
Endocrinopathieën (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, bijnierinsufficiëntie, hyperglykemie)	Endocrinopathieën van graad 3 of graad 4	Onderbreken tot bijwerkingen herstellen tot graad 0-1
Nefritis en nierdisfunctie	Serumcreatinine hoger dan 1,5 keer en tot 6 keer ULN	Onderbreken tot bijwerkingen herstellen tot graad 0-1
	Serumcreatinine hoger dan 6 keer ULN	Definitief stopzetten
Huidreacties	Uitslag van graad 3	Onderbreken tot bijwerkingen herstellen tot graad 0-1
	Uitslag van graad 4 of recidiverende uitslag van graad 3 of bevestigd Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN)	Definitief stopzetten
Andere immuungerelateerde bijwerkingen (waaronder myositis, hypopituitarisme, uveïtis, myasthenia gravis, myasthenisch syndroom, Guillain-Barrésyndroom)	Voor een van de volgende: <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinische klachten of verschijnselen van graad 2 of graad 3 van een immuungerelateerde bijwerking die hierboven niet is vermeld</li> </ul>	Onderbreken tot bijwerkingen herstellen tot graad 0-1
	Voor een van de volgende: <ul style="list-style-type: none"> <li>Levensbedreigende bijwerking of bijwerking van graad 4 (met uitzondering van endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie therapie)</li> <li>Recidief van immuungerelateerde bijwerking van graad 3</li> <li>Behoefte aan 10 mg of meer prednison of equivalent middel per dag gedurende meer dan 12 weken</li> <li>Persisterende immuungemedieerde bijwerkingen van graad 2 of graad 3 die 12 weken of langer duren</li> </ul>	Definitief stopzetten

\* Toxiciteit werd ingedeeld in overeenstemming met *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* versie 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

*Aanpassingen van de behandeling wanneer Bavencio in combinatie met axitinib wordt gebruikt*

Als ALAT of ASAT  $\geq 3$  keer ULN, maar  $< 5$  keer ULN bedraagt of totaal bilirubine  $\geq 1,5$  keer ULN, maar  $< 3$  keer ULN bedraagt, dienen zowel Bavencio als axitinib te worden onderbroken totdat deze bijwerkingen zijn hersteld tot graad 0-1. Als de bijwerkingen aanhouden (langer dan 5 dagen), dient een corticosteroidenbehandeling met prednison of equivalent middel overwogen te worden, waarna moet worden afgebouwd. Hervatten van toediening van Bavencio of axitinib of hervatten van opeenvolgende toediening van zowel Bavencio als axitinib na herstel, dient te worden overwogen. Dosisverlaging in overeenstemming met de productinformatie van axitinib dient overwogen te worden bij hervatten van toediening van axitinib.

Als ALAT of ASAT  $\geq 5$  keer ULN of  $> 3$  keer ULN bedraagt met een gelijktijdig totaal bilirubine  $\geq 2$  keer ULN of totaal bilirubine  $\geq 3$  keer ULN, dienen zowel Bavencio als axitinib definitief te worden stopgezet en dient een behandeling met corticosteroiden te worden overwogen.

### *Aanbeveling voor dosisaanpassing van axitinib bij gebruik in combinatie met Bavencio*

Wanneer Bavencio in combinatie met axitinib wordt toegediend, raadpleeg dan de productinformatie van axitinib voor de aanbevolen dosisaanpassingen voor axitinib.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) (zie rubriek 5.1 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Bavencio bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

#### *Nierfunctiestoornis*

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met ernstige nierfunctiestoornis om doseringsadviezen te geven.

#### *Leverfunctiestoornis*

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis om een doseringsadvies te geven.

### Wijze van toediening

Bavencio dient uitsluitend voor intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

Bavencio moet worden verdund met ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie. Het wordt over een periode van 60 minuten toegediend als een intraveneuze infusie met een steriel, niet-pyrogeen *in-line* of *add-on* filter van 0,2 micrometer met lage eiwitbinding.

Voor instructies over de bereiding en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties, die ernstig kunnen zijn, zijn gemeld bij patiënten die avelumab kregen (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties, waaronder pyrexie, koude rillingen, blozen, hypotensie, dyspneu, piepende ademhaling, rugpijn, buikpijn en urticaria.

Voor infusiegerelateerde reacties van graad 3 of graad 4 moet de infusie worden gestaakt en moet avelumab definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Voor infusiegerelateerde reacties van graad 1 moet de infusiesnelheid van de huidige infusie worden vertraagd met 50%. Voor patiënten met infusiegerelateerde reacties van graad 2 moet de infusie

tijdelijk worden gestaakt tot de reacties zijn hersteld tot graad 1 of verdwenen zijn, waarna de infusie wordt hervat met een 50% lagere infusiesnelheid (zie rubriek 4.2).

In geval van recidief van een infusiegerelateerde reactie van graad 1 of graad 2 kan de patiënt avelumab blijven krijgen onder nauwlettend toezicht, na de aangewezen aanpassing van de infusiesnelheid en premedicatie met paracetamol en een antihistaminicum (zie rubriek 4.2).

In klinische onderzoeken had 98,6% (433/439) van de patiënten met infusiegerelateerde reacties een eerste infusiegerelateerde reactie tijdens de eerste 4 infusies, waarvan 2,7% (12/439) van graad  $\geq 3$  was. Bij de overige 1,4% (6/439) van de patiënten kwamen infusiegerelateerde infusies voor na de eerste 4 infusies; alle infusiegerelateerde reacties waren van graad 1 of graad 2.

#### Immuungerelateerde bijwerkingen

De meeste immuungerelateerde bijwerkingen met avelumab waren omkeerbaar en waren onder controle met tijdelijke of definitieve stopzetting van avelumab, toediening van corticosteroïden en/of ondersteunende zorg.

Voor vermoedelijke immuungerelateerde bijwerkingen dient een adequate evaluatie plaats te vinden om de etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet avelumab worden onderbroken en moeten corticosteroïden worden toegediend. Als corticosteroïden worden gebruikt om een bijwerking te behandelen, moet bij verbetering het gebruik worden afgebouwd over een periode van ten minste 1 maand.

Bij patiënten bij wie immuungerelateerde bijwerkingen niet onder controle konden worden gebracht met het gebruik van corticosteroïden, kan toediening van andere systemische immunosuppressiva worden overwogen.

#### Immuungerelateerde pneumonitis

Immuungerelateerde pneumonitis kwam voor bij patiënten die werden behandeld met avelumab. Bij patiënten die avelumab kregen, is één geval met fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van immuungerelateerde pneumonitis, en andere oorzaken dan immuungerelateerde pneumonitis moeten worden uitgesloten. Vermoeden van pneumonitis moet worden bevestigd met radiografische beeldvorming.

Corticosteroïden moeten worden toegediend voor voorvallen van graad  $\geq 2$  (initiële dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent middel, waarna de corticosteroïden moeten worden afgebouwd).

Avelumab moet worden onderbroken voor immuungerelateerde pneumonitis van graad 2 tot die verdwenen is, en moet definitief worden stopgezet voor immuungerelateerde pneumonitis van graad 3, graad 4 of recidief van graad 2 (zie rubriek 4.2).

#### Immuungerelateerde hepatitis

Immuungerelateerde hepatitis kwam voor bij patiënten die werden behandeld met avelumab. Bij patiënten die avelumab kregen, zijn twee gevallen met fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op veranderingen in leverfunctie en symptomen van immuungerelateerde hepatitis, en andere oorzaken dan immuungerelateerde hepatitis moeten worden uitgesloten.

Corticosteroïden moeten worden toegediend voor voorvallen van graad  $\geq 2$  (initiële dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent middel, waarna de corticosteroïden moeten worden afgebouwd).

Avelumab moet worden onderbroken voor immuungerelateerde hepatitis van graad 2 tot die verdwenen is, en moet definitief worden stopgezet voor immuungerelateerde hepatitis van graad 3 of graad 4 (zie rubriek 4.2).

#### Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die avelumab kregen, is immuungerelateerde colitis gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van immuungerelateerde colitis, en andere oorzaken dan immuungerelateerde colitis moeten worden uitgesloten. Corticosteroiden moeten worden toegediend voor voorvallen van graad  $\geq 2$  (initiële dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent middel, waarna de corticosteroiden moeten worden afgebouwd).

Avelumab moet worden onderbroken voor immuungerelateerde colitis van graad 2 of graad 3 tot die verdwenen is, en moet definitief worden stopgezet voor immuungerelateerde colitis van graad 4 of recidief van graad 3 (zie rubriek 4.2).

#### Immuungerelateerde pancreatitis

Bij patiënten die avelumab kregen, is immuungerelateerde pancreatitis gemeld. Bij patiënten die avelumab in combinatie met axitinib kregen, zijn twee gevallen met fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van immuungerelateerde pancreatitis. Zorg er bij symptomatische patiënten voor dat er gastro-enterologisch advies wordt ingewonnen en dat er laboratoriumonderzoeken (inclusief beeldvorming) worden gedaan om te garanderen dat in een vroeg stadium passende maatregelen worden genomen. Corticosteroiden moeten worden toegediend voor immuungerelateerde pancreatitis (initiële dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent middel, waarna de corticosteroiden moeten worden afgebouwd).

Avelumab moet worden onderbroken bij een vermoeden van immuungerelateerde pancreatitis. Avelumab moet definitief worden stopgezet als immuungerelateerde pancreatitis wordt bevestigd (zie rubriek 4.2).

#### Immuungerelateerde myocarditis

Bij patiënten die avelumab kregen, is immuungerelateerde myocarditis gemeld. Bij patiënten die avelumab in combinatie met axitinib kregen, zijn twee gevallen met fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van immuungerelateerde myocarditis. Zorg er bij symptomatische patiënten voor dat er cardiologisch advies wordt ingewonnen en dat er laboratoriumonderzoeken worden gedaan om te garanderen dat in een vroeg stadium passende maatregelen worden genomen. Corticosteroiden moeten worden toegediend voor immuungerelateerde myocarditis (initiële dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent middel, waarna de corticosteroiden moeten worden afgebouwd). Als er met corticosteroiden binnen 24 uur geen verbetering wordt bewerkstelligd, dient aanvullende immuunsuppressie (bijv. mycofenolaat, infliximab, antithymocytenglobuline) te worden overwogen.

Avelumab moet worden onderbroken bij een vermoeden van immuungerelateerde myocarditis. Avelumab moet definitief worden stopgezet als immuungerelateerde myocarditis wordt bevestigd (zie rubriek 4.2).

#### Immuungerelateerde endocrinopathieën

Bij patiënten die avelumab kregen, zijn immuungerelateerde schildklierstoornissen, immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie en type 1-diabetes mellitus gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van endocrinopathieën. Avelumab moet worden onderbroken voor endocrinopathieën van graad 3 of graad 4 tot ze verdwenen zijn (zie rubriek 4.2).

#### *Schildklierstoornissen (hypothyroïdie/hyperthyroïdie)*

Schildklierstoornissen kunnen zich op elk moment tijdens de behandeling voordoen (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op veranderingen in de schildklierfunctie (bij aanvang van de behandeling, regelmatig tijdens de behandeling en indien aangewezen op basis van klinische evaluatie) alsook op klinische klachten en verschijnselen van schildklierstoornissen. Zo nodig moet hypothyroïdie worden behandeld met substitutietherapie en hyperthyroïdie met een antischilddkliergeneesmiddel.

Avelumab moet worden onderbroken voor schildklierstoornissen van graad 3 of graad 4 (zie rubriek 4.2).

#### *Bijnierinsufficiëntie*

Tijdens en na behandeling moeten patiënten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van bijnierinsufficiëntie. Corticosteroïden moeten worden toegediend (1 tot 2 mg/kg/dag prednison intraveneus of oraal equivalent) voor bijnierinsufficiëntie van graad  $\geq 3$ , waarna moet worden afgebouwd tot een dosis van  $\leq 10$  mg/dag is bereikt.

Avelumab moet worden onderbroken voor symptomatische bijnierinsufficiëntie van graad 3 of graad 4 (zie rubriek 4.2).

#### *Type 1-diabetes mellitus*

Avelumab kan type 1-diabetes mellitus, waaronder diabetische ketoacidose, veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op hyperglykemie of andere klachten en verschijnselen van diabetes. Behandeling met insuline moet worden ingesteld voor type 1-diabetes mellitus. Bij patiënten met hyperglykemie van  $\geq$  graad 3 moet avelumab worden onderbroken en moeten antihyperglykemische middelen worden toegediend. Behandeling met avelumab moet worden hervat wanneer het metabolisme onder controle is met substitutietherapie met insuline.

#### *Immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie*

Avelumab kan immuungerelateerde nefritis veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Vóór en regelmatig tijdens de behandeling moeten patiënten worden gemonitord op verhoogde serumcreatininewaarden. Corticosteroïden (initiële dosis van 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent middel, waarna de corticosteroïden moeten worden afgebouwd) moeten worden toegediend voor nefritis van  $\geq$  graad 2. Avelumab moet worden onderbroken voor nefritis van graad 2 of graad 3 tot die is hersteld tot  $\leq$  graad 1, en moet definitief worden stopgezet voor nefritis van graad 4.

#### *Andere immuungerelateerde bijwerkingen*

Andere klinisch belangrijke, immuungerelateerde bijwerkingen zijn gemeld bij minder dan 1% van de patiënten: myositis, hypopituïtarisme, uveïtis, myasthenia gravis, myasthenisch syndroom en Guillain-Barrésyndroom (zie rubriek 4.8).

Bij een vermoeden van immuungerelateerde bijwerkingen moet een geschikte evaluatie plaatsvinden om de etiologie te bevestigen of om andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet avelumab worden onderbroken en moeten corticosteroïden worden toegediend. Avelumab moet worden hervat wanneer de immuungerelateerde bijwerking weer graad 1 of lager is na het afbouwen van de corticosteroïden. Avelumab moet definitief worden stopgezet voor een immuungerelateerde bijwerking van graad 3 die opnieuw optreedt en voor een immuungerelateerde bijwerking van graad 4 (zie rubriek 4.2).

#### *Hepatotoxiciteit (in combinatie met axitinib)*

Hepatotoxiciteit deed zich voor bij patiënten die waren behandeld met avelumab in combinatie met axitinib met hoger dan verwachte frequenties van ALAT- en ASAT-verhogingen van graad 3 en graad 4 in vergelijking met avelumab alleen (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen vaker te worden gemonitord op veranderingen in de leverfunctie en leversymptomen dan wanneer avelumab als monotherapie wordt gebruikt.



Behandeling met avelumab moet worden onderbroken voor hepatotoxiciteit van graad 2 tot die verdwenen is, en moet definitief worden stopgezet voor hepatotoxiciteit van graad 3 of graad 4. Corticosteroïden dienen overwogen te worden voor voorvallen van graad  $\geq 2$  (zie rubriek 4.2).

#### Patiënten die werden uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten met de volgende aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken: actieve metastase van het centrale zenuwstelsel (CZS); actieve auto-immuunziekte of een voorgeschiedenis ervan; een voorgeschiedenis van andere maligniteiten in de laatste 5 jaar; orgaantransplantatie; aandoeningen waarvoor therapeutische immunosuppressie noodzakelijk is, of actieve infectie met HIV, of hepatitis B of C.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met avelumab.

Avelumab wordt voornamelijk gemetaboliseerd via katabole routes. Daarom wordt niet verwacht dat avelumab farmacokinetische geneesmiddeleninteracties vertoont.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen dat ze een zwangerschap moeten vermijden tijdens behandeling met avelumab en effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling met avelumab en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis van avelumab.

#### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van avelumab bij zwangere vrouwen.

Er is geen dieronderzoek naar de reproductie uitgevoerd met avelumab. In diermodellen met drachtige muizen is echter gebleken dat een blokkade van PD-L1-signalering de tolerantie voor de foetus verstoort en leidt tot een verhoogd foetaal verlies (zie rubriek 5.3). Deze resultaten duiden op basis van het werkingsmechanisme op een potentieel risico dat toediening van avelumab tijdens de zwangerschap schadelijk kan zijn voor de foetus, waaronder verhoogde percentages voor abortus of doodgeboorte.

Van humane IgG1-immunoglobulines is bekend dat ze de placenta passeren. Daarom kan avelumab van de moeder op de in ontwikkeling zijnde foetus worden overgedragen. Het wordt niet aanbevolen om avelumab te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met avelumab noodzakelijk maakt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of avelumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien bekend is dat antilichamen in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten.

Vrouwen die borstvoeding geven, moeten het advies krijgen dat ze geen borstvoeding mogen geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

#### Vruchtbaarheid

Het effect van avelumab op de vruchtbaarheid bij de man en bij de vrouw is niet bekend.

Hoewel er geen onderzoeken zijn uitgevoerd voor evaluatie van het effect van avelumab op de vruchtbaarheid, waren er op basis van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende 1 maand en 3 maanden geen opmerkelijke effecten in de vrouwelijke voortplantingsorganen bij apen (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Avelumab heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is gemeld na toediening van avelumab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten het advies krijgen dat ze voorzichtig moeten zijn wanneer ze een voertuig besturen of machines bedienen totdat ze zeker zijn dat ze geen nadelige invloed ondervinden van avelumab.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Avelumab wordt in verband gebracht met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste ervan, inclusief ernstige bijwerkingen, verdwenen na het starten van een geschikte medicamenteuze therapie of na onderbreking van avelumab (zie hieronder “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”).

De meest voorkomende bijwerkingen met avelumab waren vermoeidheid (30,0%), misselijkheid (23,6%), diarree (18,5%), obstipatie (18,1%), verminderde eetlust (17,6%), infusiegerelateerde reacties (15,9%), braken (15,6%) en gewichtsverlies (14,5%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad  $\geq 3$  waren anemie (5,6%), hypertensie (3,9%), hyponatriëmie (3,6%), dyspneu (3,5%) en abdominale pijn (2,6%). Ernstige bijwerkingen waren immuungerelateerde bijwerkingen en infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van avelumab als monotherapie is geëvalueerd bij 2.082 patiënten met solide tumoren, waaronder gemetastaseerd MCC of lokaal gevorderd of gemetastaseerd UC, die 10 mg/kg avelumab om de 2 weken kregen in klinische onderzoeken (zie tabel 2).

Deze bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met avelumab als monotherapie**

Frequentie	Bijwerkingen
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Anemie
Vaak	Lymfopenie, trombocytopenie
Soms	Eosinofilie <sup>§</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	Overgevoeligheid, geneesmiddelenovergevoeligheid
Zelden	Anafylactische reactie, type I-overgevoeligheid
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak	Hypothyroïdie*, hyperthyroïdie*
Soms	Bijnierinsufficiëntie*, auto-immuun thyreoïditis*, thyreoïditis*, auto-immuun hypothyroïdie*
Zelden	Acute bijnierschorsinsufficiëntie*, hypopituïtarisme*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Hyponatriëmie
Soms	Hyperglykemie*

<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Zelden	Diabetes mellitus*, type 1-diabetes mellitus*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid, perifere neuropathie
Soms	Myasthenia gravis†, myasthenisch syndroom†
Zelden	Guillain-Barré-syndroom*, Miller-Fisher-syndroom*
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden	Uveïtis*
<b>Hartaandoeningen</b>	
Zelden	Myocarditis*
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypertensie
Soms	Hypotensie, overmatig blozen
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoesten, dyspneu
Vaak	Pneumonitis*
Zelden	Interstitiële longziekte*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Misselijkheid, diarree, obstipatie, braken, abdominale pijn
Vaak	Droge mond
Soms	Ileus, colitis*
Zelden	Pancreatitis*, auto-immuuncolitis*, enterocolitis*, auto-immuunpancreatitis*, enteritis*, proctitis*
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms	Auto-immuunhepatitis*
Zelden	Acuut leverfalen*, leverfalen*, hepatitis*, hepatotoxiciteit*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Pruritus*, uitslag*, droge huid, maculopapuleuze uitslag*
Soms	Eczeem, dermatitis, jeukende uitslag*, psoriasis*, erytheem*, erythemateuze uitslag*, gegeneraliseerde uitslag*, vlekkerige uitslag*, papuleuze uitslag*
Zelden	Erythema multiforme*, purpura*, vitiligo*, gegeneraliseerde pruritus*, exfoliatieve dermatitis*, pemfigoïd*, psoriasiforme dermatitis*, geneesmiddeleneruptie*, lichen planus*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Rugpijn, artralgie
Vaak	Myalgie
Soms	Myositis*, reumatoïde artritis*
Zelden	Artritis*, polyartritis*, oligoartritis*
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms	Nierfalen*, nefritis*
Zelden	Tubulo-interstitiële nefritis*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid, koorts, perifeer oedeem
Vaak	Asthenie, koude rillingen, influenza-achtige ziekte
Zelden	Systemisch ontstekingsreactiesyndroom*
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	Gewichtsverlies
Vaak	Creatinine in bloed verhoogd, alkalische fosfatase in bloed verhoogd, lipase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, amylase verhoogd
Soms	Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd*, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd*, creatinefosfokinase* verhoogd
Zelden	Transaminasen verhoogd*, vrij thyroxine verlaagd*, thyroïdstimulerend hormoon in bloed verhoogd*

Frequentie	Bijwerkingen
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Zeer vaak	Infusiegerelateerde reactie

\* Immuungerelateerde bijwerking op basis van medische controle

† Bijwerkingen kwamen voor bij naar schatting 4.000 patiënten die werden blootgesteld aan avelumab als monotherapie nadat de gepoolde analyse had plaatsgevonden

§ Reactie alleen waargenomen in onderzoek EMR100070-003 (deel B) na cut-off van de gegevens van de gepoolde analyse en bijgevolg frequentie geschat

### Niercelcarcinoom

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van avelumab in combinatie met axitinib is geëvalueerd bij 489 patiënten met gevorderd RCC in twee klinische onderzoeken, waar patiënten 10 mg/kg avelumab kregen om de 2 weken en 5 mg axitinib tweemaal daags oraal.

Bij deze patiëntenpopulatie waren de meest voorkomende bijwerkingen diarree (62,8%), hypertensie (49,3%), vermoeidheid (42,9%), misselijkheid (33,5%), dysfonie (32,7%), verminderde eetlust (26,0%), hypothyroïdie (25,2%), hoesten (23,7%), hoofdpijn (21,3%), dyspneu (20,9%) en artralgie (20,9%).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen gemeld voor 489 patiënten met gevorderd RCC die in twee klinische onderzoeken behandeld werden met avelumab in combinatie met axitinib worden weergegeven in tabel 3.

Deze bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 3: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met avelumab in combinatie met axitinib in de klinische onderzoeken B9991002 en B9991003**

Frequentie	Bijwerkingen
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Soms	Pustuleuze uitslag
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	Anemie, trombocytopenie
Soms	Lymfopenie, eosinofilie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	Overgevoeligheid
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hypothyroïdie
Vaak	Hyperthyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, thyreoïditis
Soms	Auto-immuun thyreoïditis, hypofysitis
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Verminderde eetlust
Vaak	Hyperglykemie
Soms	Diabetes mellitus, type 1-diabetes mellitus
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Perifere neuropathie
Soms	Myasthenia gravis, myasthenisch syndroom
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Myocarditis

<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hypertensie
Vaak	Hypotensie, overmatig blozen
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Dysfonie, hoesten, dyspneu
Vaak	Pneumonitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, obstipatie, braken, abdominale pijn
Vaak	Droge mond, colitis
Soms	Auto-immune colitis, auto-immune pancreatitis, enterocolitis, ileus, necrotiserende pancreatitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	Afwijkende leverfunctie
Soms	Hepatitis, hepatotoxiciteit, immuungemedieerde hepatitis, leveraandoening
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Uitslag, pruritus
Vaak	Jeukende uitslag, maculopapuleuze uitslag, gegeneraliseerde pruritus, acneïforme dermatitis, erytheem, vlekkerige uitslag, papuleuze uitslag, erythemateuze uitslag, dermatitis, eczeem, gegeneraliseerde uitslag
Soms	Geneesmiddeleneruptie, erythema multiforme, psoriasis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Artralgie, rugpijn, myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Acuut nierletsel
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid, koude rillingen, asthenie, koorts
Vaak	Perifeer oedeem, influenza-achtige ziekte
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak	Gewichtsverlies, alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd
Vaak	Creatinine in bloed verhoogd, amylase verhoogd, lipase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, alkalische fosfatase in bloed verhoogd, creatinefosfokinase in bloed verhoogd, bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verlaagd, transaminasen verhoogd
Soms	Leverfunctietest verhoogd
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Zeer vaak	Infusiegerelateerde reactie

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens voor immuungerelateerde bijwerkingen voor avelumab als monotherapie zijn gebaseerd op 2.082 patiënten, waaronder 1.650 patiënten in het fase I-onderzoek EMR100070-001 naar solide tumoren, 88 patiënten in onderzoek EMR100070-003 naar MCC en 344 patiënten in onderzoek B9991001 naar UC, en gegevens voor avelumab in combinatie met axitinib zijn gebaseerd op 489 patiënten in onderzoek B9991002 en B9991003 naar RCC (zie rubriek 5.1).

De richtlijnen voor behandeling van deze bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.4.

#### Immuungerelateerde pneumonitis

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, ontwikkelde 1,3% (28/2.082) van de patiënten immuungerelateerde pneumonitis. Van deze patiënten was er 1 patiënt (minder dan 0,1%) met fatale afloop, 1 patiënt (minder dan 0,1%) met immuungerelateerde pneumonitis van graad 4 en waren er 6 patiënten (0,3%) met immuungerelateerde pneumonitis van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde pneumonitis was 2,5 maanden (spreiding: 3 dagen tot 13,8 maanden). De mediane duur bedroeg 8,1 weken (spreiding: 4 dagen tot meer dan 4,9 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,4% (9/2.082) van de patiënten vanwege immuungerelateerde pneumonitis. Alle 28 patiënten met immuungerelateerde pneumonitis werden behandeld met corticosteroiden en 21 (75%) van de 28 patiënten werden behandeld met hooggedoseerde corticosteroiden gedurende een mediane periode van 9 dagen (spreiding: 1 dag tot 2,3 maanden). Immuungerelateerde pneumonitis was verdwenen bij 18 (64,3%) van de 28 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab in combinatie met axitinib, ontwikkelde 0,6% (3/489) van de patiënten immuungerelateerde pneumonitis. Van deze patiënten was er geen enkele patiënt met immuungerelateerde pneumonitis van graad  $\geq 3$ .

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde pneumonitis was 3,7 maanden (spreiding: 2,7 maanden tot 8,6 maanden). De mediane duur bedroeg 2,6 maanden (spreiding: 3,3 weken tot meer dan 7,9 maanden).

Immuungerelateerde pneumonitis leidde bij geen enkele patiënt tot stopzetting van avelumab. Alle 3 patiënten met immuungerelateerde pneumonitis werden behandeld met hooggedoseerde corticosteroiden gedurende een mediane periode van 3,3 maanden (spreiding: 3 weken tot 22,3 maanden). Immuungerelateerde pneumonitis was verdwenen bij 2 (66,7%) van de 3 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

#### Immuungerelateerde hepatitis

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, ontwikkelde 1,0% (21/2.082) van de patiënten immuungerelateerde hepatitis. Van deze patiënten waren er 2 (0,1%) patiënten met fatale afloop en 16 (0,8%) patiënten met immuungerelateerde hepatitis van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde hepatitis was 3,3 maanden (spreiding: 9 dagen tot 14,8 maanden). De mediane duur bedroeg 2,5 maanden (spreiding: 1 dag tot meer dan 7,4 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,6% (13/2.082) van de patiënten vanwege immuungerelateerde hepatitis. Alle 21 patiënten met immuungerelateerde hepatitis werden behandeld met corticosteroiden en 20 (95,2%) van de 21 patiënten kregen hooggedoseerde corticosteroiden gedurende een mediane periode van 17 dagen (spreiding: 1 dag tot 4,1 maanden). Immuungerelateerde hepatitis was verdwenen bij 12 (57,1%) van de 21 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab in combinatie met axitinib, ontwikkelde 6,3% (31/489) van de patiënten immuungerelateerde hepatitis. Van deze patiënten waren er 18 patiënten (3,7%) met immuungerelateerde hepatitis van graad 3 en 3 patiënten (0,6%) met immuungerelateerde hepatitis van graad 4.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde hepatitis was 2,3 maanden (spreiding: 2,1 weken tot 14,5 maanden). De mediane duur bedroeg 2,1 weken (spreiding: 2 dagen tot 8,9 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 4,7% (23/489) van de patiënten vanwege immuungerelateerde hepatitis. Alle 31 patiënten met immuungerelateerde hepatitis werden voor hepatitis behandeld waaronder 30 (96,8%) patiënten die werden behandeld met corticosteroiden en 1 patiënt met een niet-steroïde immunosuppressief middel. Achtentwintig (90,3%) van de 31 patiënten kregen hooggedoseerde corticosteroiden gedurende een mediane periode van 2,4 weken (spreiding: 1 dag tot 10,2 maanden). Immuungerelateerde hepatitis was verdwenen bij 27 (87,1%) van de 31 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

### Immuungerelateerde colitis

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, ontwikkelde 1,5% (31/2.082) van de patiënten immuungerelateerde colitis. Van deze patiënten waren er 10 patiënten (0,5%) met immuungerelateerde colitis van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde colitis was 2,0 maanden (spreiding: 2 dagen tot 11,5 maanden). De mediane duur bedroeg 5,9 weken (spreiding: 1 dag tot meer dan 14 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,5% (11/2.082) van de patiënten vanwege immuungerelateerde colitis. Alle 31 patiënten met immuungerelateerde colitis werden behandeld met corticosteroïden en 19 (61,3%) van de 31 patiënten kregen hooggedoseerde corticosteroïden gedurende een mediane periode van 19 dagen (spreiding: 1 dag tot 2,3 maanden). Immuungerelateerde colitis was verdwenen bij 22 (71%) van de 31 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab in combinatie met axitinib, ontwikkelde 2,7% (13/489) van de patiënten immuungerelateerde colitis. Van deze patiënten waren er 9 patiënten (1,8%) met immuungerelateerde colitis van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde colitis was 5,1 maanden (spreiding: 2,3 weken tot 14 maanden). De mediane duur bedroeg 1,6 weken (spreiding: 1 dag tot meer dan 9 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,4% (2/489) van de patiënten vanwege immuungerelateerde colitis. Alle 13 patiënten met immuungerelateerde colitis werden behandeld met corticosteroïden en 12 (92,3%) van de 13 patiënten kregen hooggedoseerde corticosteroïden gedurende een mediane periode van 2,3 weken (spreiding: 5 dagen tot 4,6 maanden). Immuungerelateerde colitis was verdwenen bij 10 (76,9%) van de 13 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

### Immuungerelateerde pancreatitis

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, trad immuungerelateerde pancreatitis op bij minder dan 1% (1/4.000) van de patiënten verspreid over klinische onderzoeken met meerdere tumortypes en bij 0,6% (3/489) van de patiënten die avelumab in combinatie met axitinib kregen, waaronder 2 patiënten (0,4%) met fatale afloop.

### Immuungerelateerde myocarditis

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, trad immuungerelateerde myocarditis op bij minder dan 1% (5/4.000) van de patiënten verspreid over klinische onderzoeken met meerdere tumortypes en bij 0,6% (3/489) van de patiënten die avelumab in combinatie met axitinib kregen, waaronder 2 patiënten (0,4%) met fatale afloop.

### Immuungerelateerde endocrinopathieën

#### Schildklierstoornissen

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, ontwikkelde 6,7% (140/2.082) van de patiënten immuungerelateerde schildklierstoornissen, waaronder 127 patiënten (6,1%) met hypothyroïdie, 23 (1,1%) met hyperthyroïdie en 7 (0,3%) met thyreoïditis. Van deze patiënten waren er 4 patiënten (0,2%) met immuungerelateerde schildklierstoornissen van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde schildklierstoornissen was 2,8 maanden (spreiding: 2 weken tot 12,8 maanden). De mediane duur kon niet worden geschat (spreiding: 3 dagen tot langer dan 27,6 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,2% (4/2.082) van de patiënten vanwege immuungerelateerde schildklierstoornissen. Schildklierstoornissen waren verdwenen bij 14 (10%) van de 140 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab in combinatie met axitinib, ontwikkelde 24,7% (121/489) van de patiënten immuungerelateerde schildklierstoornissen, waaronder 111 patiënten (22,7%) met hypothyroïdie, 17 (3,5%) met hyperthyroïdie en 7 (1,4%) met thyreoïditis.

Van deze patiënten waren er 2 patiënten (0,4%) met immuungerelateerde schildklierstoornissen van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van schildklierstoornissen was 2,8 maanden (spreiding: 3,6 weken tot 19,3 maanden). De mediane duur was niet schatbaar (spreiding: 8 dagen tot meer dan 23,9 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,2% (1/489) van de patiënten vanwege immuungerelateerde schildklierstoornissen. Schildklierstoornissen waren verdwenen bij 15 (12,4%) van de 121 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

#### *Bijnierinsufficiëntie*

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, ontwikkelde 0,5% (11/2.082) van de patiënten immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie. Van deze patiënten was er 1 patiënt (minder dan 0,1%) met immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie was 3,3 maanden (spreiding: 1 dag tot 7,6 maanden). De mediane duur kon niet worden geschat (spreiding: 2 dagen tot langer dan 10,4 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,1% (2/2.082) van de patiënten vanwege immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie. Alle 11 patiënten met immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie werden behandeld met corticosteroiden en 5 (45,5%) van de 11 patiënten kregen hooggedoseerde systemische corticosteroiden ( $\geq 40$  mg prednison of equivalent) gedurende een mediane periode van 2 dagen (spreiding: 1 dag tot 24 dagen). Bij 3 (27,3%) van de patiënten was bijnierinsufficiëntie verdwenen op het tijdstip van cut-off van de gegevens.

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab in combinatie met axitinib, ontwikkelde 1,8% (9/489) van de patiënten immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie. Van deze patiënten waren er 2 patiënten (0,4%) met immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie was 5,5 maanden (spreiding: 3,6 weken tot 8,7 maanden). De mediane duur was 2,8 maanden (spreiding: 3 dagen tot meer dan 15,5 maanden).

Immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie leidde bij geen enkele patiënt tot stopzetting van avelumab. Acht patiënten (88,9%) met immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie werden behandeld met corticosteroiden en 2 (25%) van de 8 patiënten met hooggedoseerde corticosteroiden ( $\geq 40$  mg prednison of equivalent) gedurende een mediane periode van 8 dagen (spreiding: 5 dagen tot 11 dagen). Bijnierinsufficiëntie was verdwenen bij 4 (44,4%) van de 9 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

#### *Type 1-diabetes mellitus*

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, deed zich type 1-diabetes mellitus zonder een alternatieve etiologie voor bij 0,2% (5/2.082) van de patiënten. Alle 5 patiënten hadden type 1-diabetes mellitus van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van type 1-diabetes mellitus was 3,3 maanden (spreiding: 1 dag tot 18,7 maanden). De mediane duur kon niet worden geschat (spreiding: 14 dagen tot meer dan 4,8 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,1% (2/2.082) van de patiënten vanwege type 1-diabetes mellitus. Type 1-diabetes mellitus was verdwenen bij 2 (40%) van de patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab in combinatie met axitinib, deed zich type 1-diabetes mellitus zonder een alternatieve etiologie voor bij 1,0% (5/489) van de patiënten. Van deze patiënten was er 1 patiënt (0,2%) met type 1-diabetes mellitus van graad 3.



De mediane tijd tot optreden van type 1-diabetes mellitus was 1,9 maanden (spreiding: 1,1 maanden tot 7,3 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,2% (1/489) van de patiënten vanwege type 1-diabetes mellitus. Alle 5 patiënten met type 1-diabetes mellitus werden behandeld met insuline. Type 1-diabetes mellitus was bij geen van de patiënten verdwenen op het moment van cut-off van de gegevens.

#### Immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, deed zich immuungerelateerde nefritis voor bij 0,3% (7/2.082) van de patiënten. Er was 1 patiënt (minder dan 0,1%) met immuungerelateerde nefritis van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde nefritis was 2,4 maanden (spreiding: 7,1 weken tot 21,9 maanden). De mediane duur was 6,1 maanden (spreiding: 9 dagen tot 6,1 maanden).

Avelumab werd stopgezet bij 0,2% (4/2.082) van de patiënten vanwege immuungerelateerde nefritis. Alle 7 patiënten met immuungerelateerde nefritis werden behandeld met corticosteroiden. 6 (85,7%) van die 7 patiënten met immuungerelateerde nefritis werden behandeld met hooggedoseerde corticosteroiden gedurende een mediane periode van 2,5 weken (spreiding: 6 dagen tot 2,8 maanden). Immuungerelateerde nefritis was verdwenen bij 4 (57,1%) van de patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab in combinatie met axitinib, deed zich immuungerelateerde nefritis voor bij 0,4% (2/489) van de patiënten. Van deze patiënten waren er 2 patiënten (0,4%) met immuungerelateerde nefritis van graad 3.

De mediane tijd tot optreden van immuungerelateerde nefritis was 1,2 maanden (spreiding: 2,9 weken tot 1,8 maanden). De mediane duur was 1,3 weken (spreiding: meer dan 4 dagen tot 1,3 weken).

Immuungerelateerde nefritis leidde bij geen enkele patiënt tot stopzetting van avelumab. Alle 2 patiënten met immuungerelateerde nefritis werden behandeld met hooggedoseerde corticosteroiden gedurende een mediane periode van 1,1 weken (spreiding: 3 dagen tot 1,9 weken). Immuungerelateerde nefritis was verdwenen bij 1 (50%) van de 2 patiënten op het moment van cut-off van de gegevens.

#### Hepatotoxiciteit (in combinatie met axitinib)

Bij patiënten die werden behandeld met avelumab in combinatie met axitinib, werden een verhoogde ALAT en een verhoogde ASAT van graad 3 en graad 4 gemeld bij respectievelijk 9% en 7% van de patiënten.

Bij patiënten met een ALAT  $\geq$  3 keer ULN (graad 2-4, n=82), herstelde de ALAT tot graad 0-1 bij 92% van de patiënten.

Van de 73 patiënten bij wie ofwel avelumab (59%) ofwel axitinib (85%) als monotherapie, ofwel beide (55%) werden hervat, had 66% geen recidief van ALAT  $\geq$  3 keer ULN.

#### Immunogeniciteit

Van de 1.738 patiënten die werden behandeld met 10 mg/kg avelumab als een intraveneuze infusie om de 2 weken konden er 1.627 worden geëvalueerd voor antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) die tijdens de behandeling waren ontstaan, en testten er 96 (5,9%) positief. Bij patiënten die positief zijn voor ADA kan er een verhoogd risico zijn op infusiegerelateerde reacties (ongeveer 40% en 25% van de patiënten die ooit respectievelijk positief en negatief waren voor ADA).

Een gevoeliger ADA-assay voor de evaluatie van ADA die tijdens de behandeling waren ontstaan bij patiënten die werden behandeld met avelumab als monotherapie, werd gebruikt voor onderzoek B9991001 bij de UC-populatie. Van de 344 patiënten die werden behandeld met 10 mg/kg

avelumab als een intraveneuze infusie om de 2 weken plus BSC, konden er 325 worden geëvalueerd voor ADA die tijdens de behandeling waren ontstaan en testten er 62 (19,1%) positief.

De gevoeliger ADA-assay werd ook gebruikt voor onderzoek B9991002 en onderzoek B9991003 bij de RCC-populatie. Van de 480 patiënten met ten minste één geldig ADA-resultaat op een willekeurig tijdstip die werden behandeld met 10 mg/kg avelumab als een intraveneuze infusie om de 2 weken in combinatie met 5 mg axitinib tweemaal daags konden er 453 worden geëvalueerd voor ADA die tijdens de behandeling waren ontstaan, en testten er 66 (14,6%) positief.

Over het geheel genomen was er geen bewijs van gewijzigd farmacokinetisch profiel, verhoogde incidentie van infusiegerelateerde reacties of effecten op de werkzaamheid met ontwikkeling van antilichamen tegen avelumab. De invloed van neutraliserende antilichamen (nAb) is niet bekend.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het [nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Van drie patiënten werd gemeld dat ze een overdosering hadden gekregen met 5% tot 10% boven de aanbevolen dosis van avelumab. De patiënten hadden geen symptomen, hadden geen behandeling nodig voor de overdosering en zetten de therapie met avelumab voort.

In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op klachten of verschijnselen van bijwerkingen. De behandeling is gericht op het onder controle brengen van de verschijnselen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC31.

#### Werkingsmechanisme

Avelumab is een humaan immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam dat gericht is tegen *programmed death* ligand-1 (PD-L1). Avelumab bindt aan PD-L1 en blokkeert de interactie tussen PD-L1 en de *programmed death*-1 (PD-1)-receptoren en B7.1-receptoren. Dit heft de onderdrukkende effecten van PD-L1 op cytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-cellen op, hetgeen resulteert in het herstel van antitumor-T-celresponsen. Het is ook aangetoond dat avelumab door *natural killer*-cellen (NK-cellen) gemedieerde directe tumorcellulys induceert via antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Merkelcelcarcinoom (onderzoek EMR100070-003)

De werkzaamheid en veiligheid van avelumab werden onderzocht in multicenter onderzoek EMR100070-003 met een enkele arm, bestaande uit twee delen. Deel A werd uitgevoerd bij patiënten met histologisch bevestigd gemetastaseerd MCC, bij wie de ziekte progressie vertoonde tijdens of na chemotherapie die werd toegediend voor ziekte met metastasen op afstand en die een levensverwachting hadden van meer dan 3 maanden. In deel B werden patiënten met histologisch bevestigd gemetastaseerd MCC opgenomen die niet eerder voor metastasen waren behandeld met systemische therapie.

Patiënten met actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) of een voorgeschiedenis ervan; actieve auto-immuunziekte of een voorgeschiedenis ervan; een voorgeschiedenis van andere maligniteiten in de laatste 5 jaar; orgaantransplantatie; aandoeningen waarvoor therapeutische immunosuppressie noodzakelijk was of actieve infectie met HIV, of hepatitis B of C werden uitgesloten van het onderzoek.

Patiënten kregen avelumab in een dosis van 10 mg/kg om de 2 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten met radiologische ziekteprogressie die niet gepaard ging met een significante klinische achteruitgang (gedefinieerd als afwezigheid van nieuwe of verergering van bestaande symptomen), zonder verandering in performance status gedurende meer dan twee weken en geen noodzaak van salvage therapie, mochten de behandeling voortzetten.

Om de 6 weken vonden beoordelingen van de tumorrespons plaats, zoals beoordeeld door een *Independent Endpoint Review Committee* (IERC) met behulp van *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1.

#### *Onderzoek 003 deel A – eerder behandelde patiënten*

De belangrijkste uitkomstmaat voor werkzaamheid was bevestigde beste algehele respons (BOR, *best overall response*); secundaire uitkomstmaten voor de werkzaamheid bestonden uit duur van respons (DOR, *duration of response*), progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*) en totale overleving (OS, *overall survival*).

Na een opvolging van ten minste 36 maanden werd een werkzaamheidsanalyse uitgevoerd bij alle 88 patiënten. Patiënten kregen een mediaan aantal van 7 doses avelumab (spreiding: 1 dosis tot 95 doses) en de mediane duur van behandeling bedroeg 17 weken (spreiding: 2 weken tot 208 weken).

Van de 88 patiënten waren er 65 mannen (74%); de mediane leeftijd bedroeg 73 jaar (spreiding: 33 jaar tot 88 jaar); 81 patiënten (92%) waren van het Kaukasische ras en 49 patiënten (56%) en 39 patiënten (44%) hadden een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiestatus van respectievelijk 0 en 1.

In totaal werd gemeld dat 52 patiënten (59%) 1 voorafgaande antikankertherapie hadden gehad voor MCC, 26 (30%) hadden 2 voorafgaande therapieën gehad en 10 (11%) hadden 3 of meer voorafgaande therapieën gehad. Zevenenveertig patiënten (53%) hadden viscerale metastasen.

Tabel 4 geeft een samenvatting van de werkzaamheidseindpunten bij patiënten die avelumab in de aanbevolen dosis kregen voor onderzoek EMR100070-003, deel A, met een opvolging van ten minste 36 maanden. Totale overleving werd geëvalueerd in een analyse met een opvolging van ten minste 44 maanden. De mediane OS was 12,6 maanden (95%-BI 7,5; 17,1).

**Tabel 4: Respons op 10 mg/kg avelumab om de 2 weken bij patiënten met gemetastaseerd MCC in onderzoek EMR10070-003 (deel A)\***

<b>Werkzaamheidseindpunten (deel A) (volgens RECIST v1.1, IERC)</b>	<b>Resultaten (N=88)</b>
<b>Objectief responspercentage (ORR)</b> Responspercentage, CR+PR** n (%) (95%-BI)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
<b>Bevestigde beste algehele respons (BOR)</b> Complete respons (CR)** n (%) Partiële respons (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
<b>Duur van respons (DOR)<sup>a</sup></b> Mediaan, maanden (95%-BI) Minimum, maximum (maanden) ≥ 6 maanden volgens K-M, (95%-BI) ≥ 12 maanden volgens K-M, (95%-BI) ≥ 24 maanden volgens K-M, (95%-BI) ≥ 36 maanden volgens K-M, (95%-BI)	40,5 (18, niet schatbaar) 2,8; 41,5+ 93% (75, 98) 71% (51, 85) 67% (47, 82) 52% (26, 73)
<b>Progressievrije overleving (PFS)</b> Mediane PFS, maanden (95%-BI) Percentage PFS na 6 maanden volgens K-M, (95%-BI) Percentage PFS na 12 maanden volgens K-M, (95%-BI) Percentage PFS na 24 maanden volgens K-M, (95%-BI) Percentage PFS na 36 maanden volgens K-M, (95%-BI)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29, 50) 29% (19, 39) 26% (17, 36) 21% (12, 32)

BI: betrouwbaarheidsinterval; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: *Independent Endpoint Review Committee*; K-M: Kaplan-Meier; +duidt op een gecensureerde waarde

\* Werkzaamheidsgegevens met een opvolging van ten minste 36 maanden (datum van cut-off 14 september 2018)

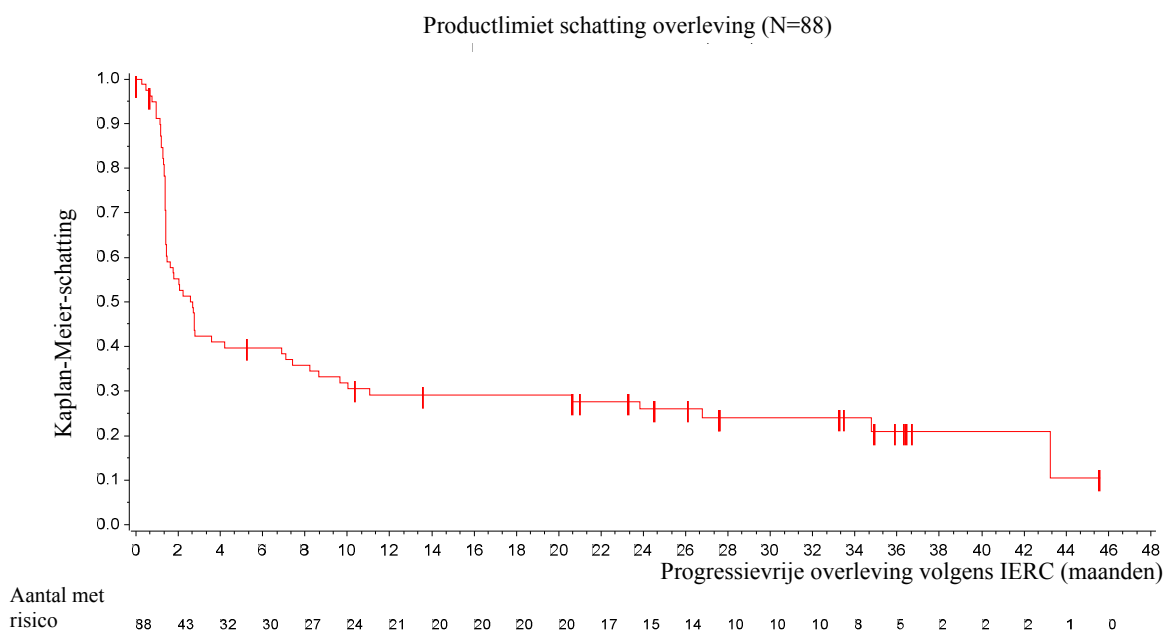
\*\* CR of PR werd bevestigd bij een volgende tumorbeoordeling

<sup>a</sup> Gebaseerd op het aantal patiënten met bevestigde respons (CR of PR)

De mediane tijd tot respons bedroeg 6 weken (spreiding: 6 weken tot 36 weken) na de eerste dosis avelumab. Van 22 van de 29 patiënten (76%) met een respons werd gemeld dat ze reageerden binnen 7 weken na de eerste dosis avelumab.

De Kaplan-Meier-schattingen van PFS van de 88 patiënten (deel A) met gemetastaseerd MCC worden weergegeven in afbeelding 1.

**Afbeelding 1: Kaplan-Meier-schattingen van progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST v1.1, IERC (deel A, opvolging van ten minste 36 maanden)**



Tumormonsters werden met een immunohistochemisch onderzoeksassay (IHC) geëvalueerd voor PD-L1-expressie op tumorcellen en voor merkelcelpolyomavirus (MCV). Tabel 5 geeft een samenvatting van de objectieve responspercentages volgens de PD-L1-expressie en MCV-status van patiënten met gemetastaseerd MCC in onderzoek EMR100070-003 (deel A).

**Tabel 5: Objectieve responspercentages volgens PD-L1-expressie en MCV-tumorstatus bij patiënten met gemetastaseerd MCC in onderzoek EMR100070-003 (deel A)**

	<b>Avelumab ORR (95%-BI)*</b>
<b>PD-L1-expressie van <math>\geq 1\%</math> bij cut-off</b>	N=74 <sup>a</sup>
Positief (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Negatief (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
<b>IHC-MCV-tumorstatus</b>	N=77 <sup>b</sup>
Positief (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Negatief (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: immunohistochemie; MCV: merkelcelpolyomavirus; ORR: objectief responspercentage

\* ORR (datum van cut-off 14 september 2018)

<sup>a</sup> Gebaseerd op gegevens van patiënten van wie PD-L1 kon worden geëvalueerd

<sup>b</sup> Gebaseerd op gegevens van patiënten van wie MCV met immunohistochemie (IHC) kon worden geëvalueerd

*Onderzoek 003 deel B – patiënten die niet eerder voor metastasen waren behandeld met systemische therapie*

De belangrijkste uitkomstmaat voor werkzaamheid was duurzame respons, gedefinieerd als objectieve respons (complete respons (CR) of partiële respons (PR)) met een duur van ten minste 6 maanden; secundaire uitkomstmaten omvatten BOR, DOR, PFS en OS.

De primaire analyse voor deel B omvatte 116 patiënten die ten minste één dosis avelumab kregen met een opvolging van ten minste 15 maanden op het moment van de cut-off van de gegevens (datum van cut-off 02 mei 2019).

Van de 116 patiënten waren er 81 mannen (70%); de mediane leeftijd bedroeg 74 jaar (spreiding: 41 jaar tot 93 jaar); 75 patiënten (65%) waren blank, en 72 patiënten (62%) en 44 patiënten (38%) hadden een ECOG-prestatiestatus van respectievelijk 0 en 1.

Tabel 6 geeft een samenvatting van de primaire analyse van werkzaamheidseindpunten, waaronder een schatting van de percentages voor DOR en PFS na 24 maanden volgens Kaplan-Meier, bij patiënten die avelumab in de aanbevolen dosis kregen voor onderzoek EMR100070-003, deel B.

**Tabel 6: Primaire analyse van respons op 10 mg/kg avelumab om de 2 weken bij patiënten met gemetastaseerd MCC in onderzoek EMR100070-003 (deel B)\***

Werkzaamheidseindpunten (deel B) (volgens RECIST v1.1, IERC)	Resultaten (N=116)
<b>Duurzame respons</b> ≥ 6 maanden (95%-BI)	30,2% (22,0; 39,4)
<b>Objectief responspercentage (ORR)</b> Responspercentage, CR+PR** n (%) (95%-BI)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
<b>Bevestigde beste algehele respons (BOR)</b> Complete respons (CR)** n (%) Partiële respons (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
<b>Duur van respons (DOR)<sup>a</sup></b> Mediaan, maanden (95%-BI) Minimum; maximum (maanden) ≥ 3 maanden volgens K-M, (95%-BI) ≥ 6 maanden volgens K-M, (95%-BI) ≥ 12 maanden volgens K-M, (95%-BI) ≥ 18 maanden volgens K-M, (95%-BI) ≥ 24 maanden volgens K-M, (95%-BI)	18,2 (11,3; niet schatbaar) 1,2; 28,3 89% (75, 95) 78% (63, 87) 66% (50, 78) 52% (34, 67) 45% (25, 63)
<b>Progressievrije overleving (PFS)</b> Mediane PFS, maanden (95%-BI) Percentage PFS na 3 maanden volgens K-M, (95%-BI) Percentage PFS na 6 maanden volgens K-M, (95%-BI) Percentage PFS na 12 maanden volgens K-M, (95%-BI) Percentage PFS na 24 maanden volgens K-M, (95%-BI)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42, 60) 41% (32, 50) 31% (23, 40) 20% (12, 30)

BI: betrouwbaarheidsinterval; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: *Independent Endpoint Review Committee*; K-M: Kaplan-Meier

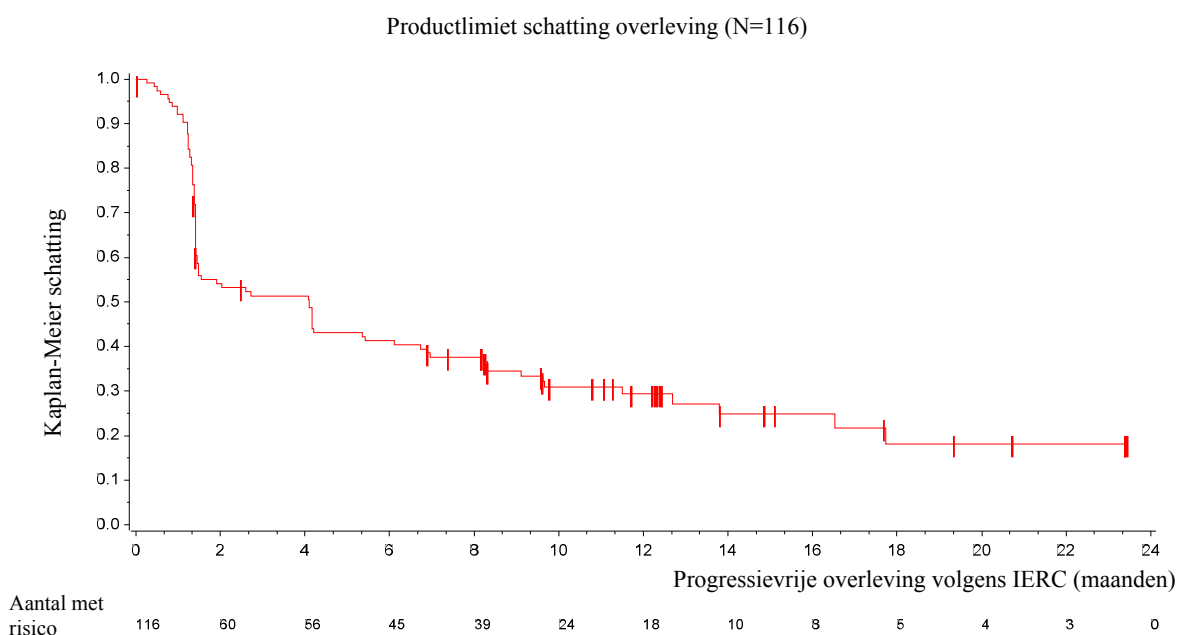
\* Werkzaamheidsgegevens met een opvolging van ten minste 15 maanden (datum van cut-off 02 mei 2019)

\*\* CR of PR werd bevestigd bij een volgende tumorbeoordeling

<sup>a</sup> Gebaseerd op het aantal patiënten met bevestigde respons (CR of PR)

De Kaplan-Meier-schattingen van PFS van de primaire analyse met 116 patiënten, opgenomen in deel B met een opvolging van ten minste 15 maanden worden weergegeven in afbeelding 2.

**Afbeelding 2: Kaplan-Meier-schattingen van progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST v1.1, IERC (deel B, N=116)**



Tumormonsters werden met een IHC-onderzoeksassay geëvalueerd voor PD-L1-expressie op tumorcellen en voor MCV. Tabel 7 geeft een samenvatting van de objectieve responspercentages volgens de PD-L1-expressie en MCV-status van patiënten met gemetastaseerd MCC in onderzoek EMR100070-003 (deel B).

**Tabel 7: Objectieve responspercentages volgens PD-L1-expressie en MCV-tumorstatus bij patiënten met gemetastaseerd MCC in onderzoek EMR100070-003 (deel B)**

	<b>Avelumab ORR (95%-BI)*</b>
<b>PD-L1-expressie van <math>\geq 1\%</math> bij cut-off</b>	N=108 <sup>a</sup>
Positief (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Negatief (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
<b>IHC-MCV-tumorstatus</b>	N=107 <sup>b</sup>
Positief (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Negatief (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: immunohistochemie; MCV: merkelcelpolyomavirus; ORR: objectief responspercentage

\* ORR (datum van cut-off 02 mei 2019)

<sup>a</sup> Gebaseerd op gegevens van patiënten van wie PD-L1 kon worden geëvalueerd

<sup>b</sup> Gebaseerd op gegevens van patiënten van wie MCV met IHC kon worden geëvalueerd

Lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (onderzoek B9991001)

De werkzaamheid en veiligheid van avelumab zijn aangetoond in onderzoek B9991001, een gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek dat is uitgevoerd bij 700 patiënten met niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij wie de ziekte geen progressie vertoonde met 4-6 cycli van op platina gebaseerde eerstelijnsinductiechemotherapie. Patiënten met een auto-immuunziekte of een medische aandoening waarvoor immunosuppressie noodzakelijk was, werden uitgesloten van het onderzoek.

De randomisatie werd gestratificeerd volgens beste respons op chemotherapie (CR/PR versus stabiele ziekte [SD, *stable disease*]) en plaats van metastase (visceraal versus niet-visceraal) op het moment van starten van de eerstelijnsinductiechemotherapie. De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar ofwel 10 mg/kg avelumab als intraveneuze infusie om de 2 weken plus beste ondersteunende zorg (BSC, *best supportive care*) of alleen BSC.

Toediening van avelumab werd toegestaan buiten de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1-gedefinieerde ziekteprogressie door een *Blinded Independent Central Review* (BICR) als de patiënt klinisch stabiel was en volgens de onderzoeker geacht werd er klinisch voordeel bij te hebben. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd in de uitgangssituatie (baseline), 8 weken na randomisatie, vervolgens elke 8 weken tot 12 maanden na randomisatie, en daarna elke 12 weken tot gedocumenteerde bevestigde ziekteprogressie op basis van de BICR-beoordeling volgens RECIST v1.1.

Over het algemeen waren de demografische kenmerken en kenmerken in de uitgangssituatie (baseline) gelijk verdeeld tussen de groep met avelumab plus BSC en de groep met alleen BSC. De kenmerken in de uitgangssituatie (baseline) waren een mediane leeftijd van 69 jaar (spreiding: 32 tot 90), 66% van de patiënten was 65 jaar of ouder, 77% was man, 67% was blank en de ECOG-prestatiescore was voor beide groepen 0 (61%) of 1 (39%).

Als eerstelijnsinductiechemotherapie kreeg 56% van de patiënten cisplatine plus gemcitabine, 38% van de patiënten kreeg carboplatine plus gemcitabine en 6% van de patiënten kreeg cisplatine plus gemcitabine en carboplatine plus gemcitabine (d.w.z. deze patiënten kregen een of meer cycli van elke combinatie). De beste respons op de eerstelijnsinductiechemotherapie was CR of PR (72%) of SD (28%). De plaatsen van metastasen vóór chemotherapie waren visceraal (55%) of niet-visceraal (45%). Eenenvijftig procent van de patiënten had PD-L1-positieve tumoren. Zes procent van de patiënten in de groep met avelumab plus BSC en 44% van de patiënten in de groep met alleen BSC kreeg na stopzetting van de behandeling nog een andere PD-1/PD-L1-checkpointremmer.

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was totale overleving (OS, *overall survival*) bij alle gerandomiseerde patiënten en bij patiënten met PD-L1-positieve tumoren. Progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*) op basis van een BICR-beoordeling volgens RECIST v1.1 was een aanvullende uitkomstmaat voor werkzaamheid. Werkzaamheidsuitkomsten werden gemeten ten opzichte van het moment van randomisatie na 4 tot 6 cycli met op platina gebaseerde inductiechemotherapie.

De PD-L1-status van de tumor werd beoordeeld met behulp van de Ventana PD-L1 (SP263)-assay. PD-L1-positiviteit werd gedefinieerd als  $\geq 25\%$  van de tumorcellen gekleurd voor PD-L1, of  $\geq 25\%$  van de immuuncellen gekleurd voor PD-L1 als  $> 1\%$  van de tumorzone immuuncellen bevatte, of  $100\%$  van de immuuncellen gekleurd voor PD-L1 als  $= 1\%$  van de tumorzone immuuncellen bevatte.

Bij de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse (datum van cut-off: 21 oktober 2019) voldeed onderzoek B9991001 aan het primaire eindpunt voor OS bij beide coprimaire populaties: bij alle gerandomiseerde patiënten met een mediane OS van 21,4 maanden (95%-BI: 18,9; 26,1; HR 0,69; 95%-BI: 0,556; 0,863) in de groep van avelumab plus BSC en met een mediane OS van 14,3 maanden (95%-BI: 12,9; 17,8) in de groep met alleen BSC. Voor patiënten met PD-L1-positieve tumoren werd de mediane OS niet bereikt (95%-BI: 20,3; niet bereikt; HR 0,56; 95%-BI: 0,404; 0,787) in de groep van avelumab plus BSC en de mediane OS in de groep met alleen BSC bedroeg 17,1 maanden (95%-BI: 13,5; 23,7). Bijgewerkte resultaten voor OS-gegevens met 19 januari 2020 als datum van cut-off en PFS-gegevens met 21 oktober 2019 als datum van cut-off worden hieronder gegeven in tabel 8 en in afbeelding 3 en afbeelding 4.



**Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten volgens PD-L1-expressie in onderzoek B9991001**

Werkzaamheids-eindpunten	Avelumab plus BSC (N = 350)	BSC (N = 350)	Avelumab plus BSC (N = 189)	BSC (N = 169)	Avelumab plus BSC (N = 139)	BSC (N = 131)
	Alle gerandomiseerde patiënten		PD-L1-positieve tumoren		PD-L1-negatieve tumoren <sup>c</sup>	
<b>Totale overleving (OS)<sup>a</sup></b>						
Voorvallen (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediaan in maanden (95%-BI)	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	NS (20,6; NS)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
Hazard ratio (95%-BI)	0,70 (0,564; 0,862)		0,60 (0,439; 0,833)		0,83 (0,603; 1,131)	
2-zijdige p-waarde <sup>d</sup>	0,0008		0,0019		-	
<b>Progressievrije overleving (PFS)<sup>b, e, f</sup></b>						
Voorvallen (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediaan in maanden (95%-BI)	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)
Hazard ratio (95%-BI)	0,62 (0,519; 0,751)		0,56 (0,431; 0,728)		0,63 (0,474; 0,847)	
2-zijdige p-waarde <sup>d</sup>	< 0,0001		< 0,0001		-	

BI: betrouwbaarheidsinterval; K-M: Kaplan-Meier, NS: niet schatbaar

Opmerking: 72 patiënten (22 patiënten in de groep met avelumab plus BSC en 50 patiënten in de groep met alleen BSC) hadden een tumor met onbekende PD-L1-status

<sup>a</sup> Datum van cut-off voor OS: 19 januari 2020

<sup>b</sup> Datum van cut-off voor PFS: 21 oktober 2019

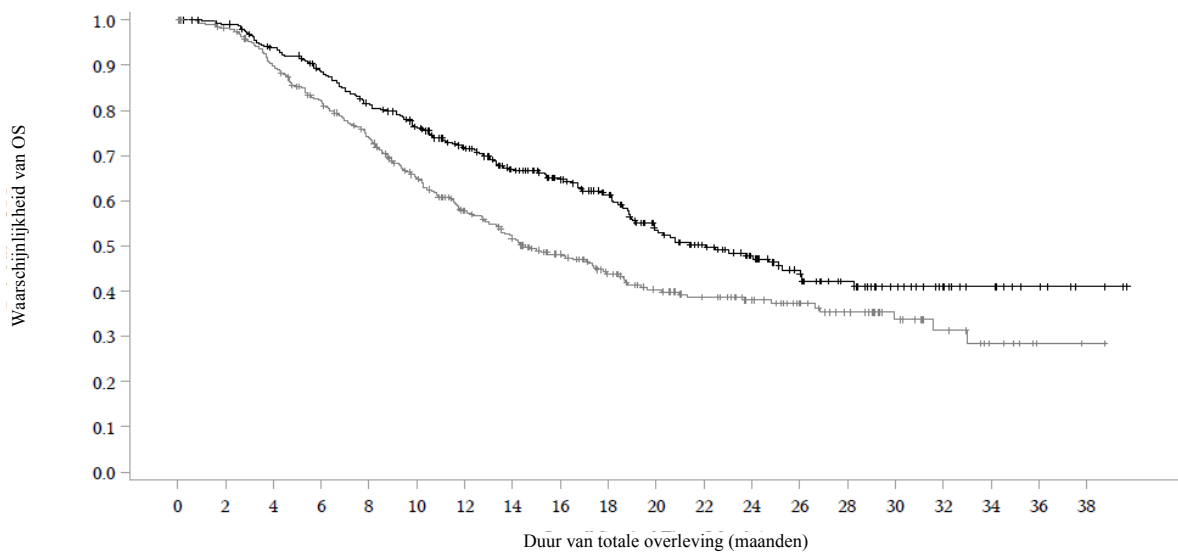
<sup>c</sup> PD-L1-negatieve populatieanalyses waren verkennend; er werd geen formele test uitgevoerd

<sup>d</sup> p-waarde gebaseerd op gestratificeerde log-rank

<sup>e</sup> Gebaseerd op BICR-beoordeling volgens RECIST v1.1

<sup>f</sup> Redenen voor censureren van PFS volgen de hiërarchie in sequentiële volgorde: geen adequate beoordeling in de uitgangssituatie (baseline), start van een nieuwe antikankertherapie, voorval na 2 of meer ontbrekende beoordelingen, intrekken van de toestemming, geen follow-up meer mogelijk, geen adequate tumorbeoordeling na de uitgangssituatie (baseline), voortzetting zonder voorval

**Afbeelding 3: Kaplan-Meier-schattingen voor totale overleving (OS) naar PD-L1-expressie (datum van cut-off: 19 januari 2020) – volledige analyseset**

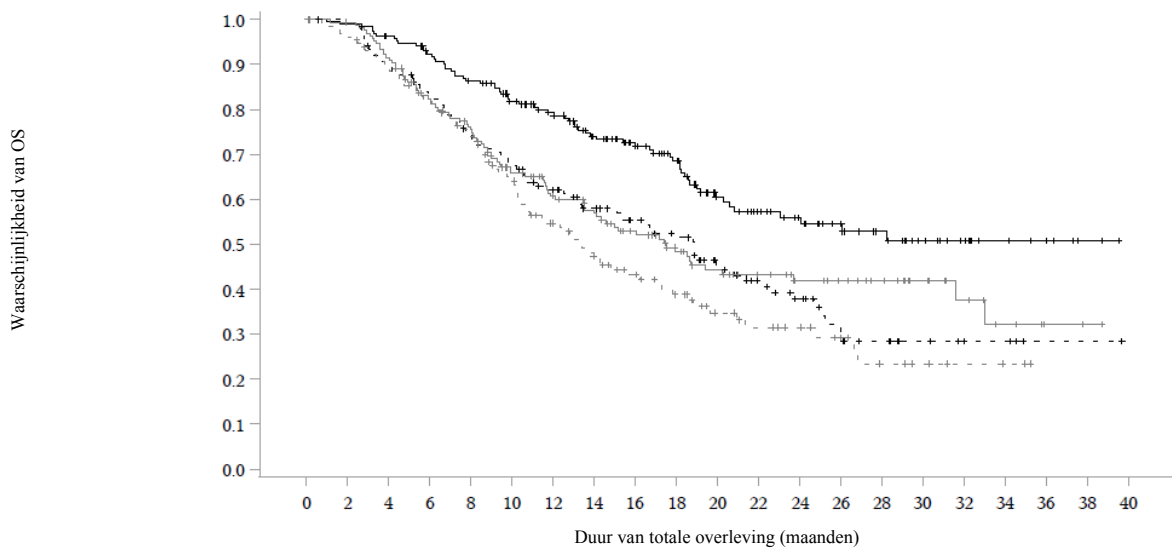


Aantal met risico

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): Alle gerandomiseerde patiënten



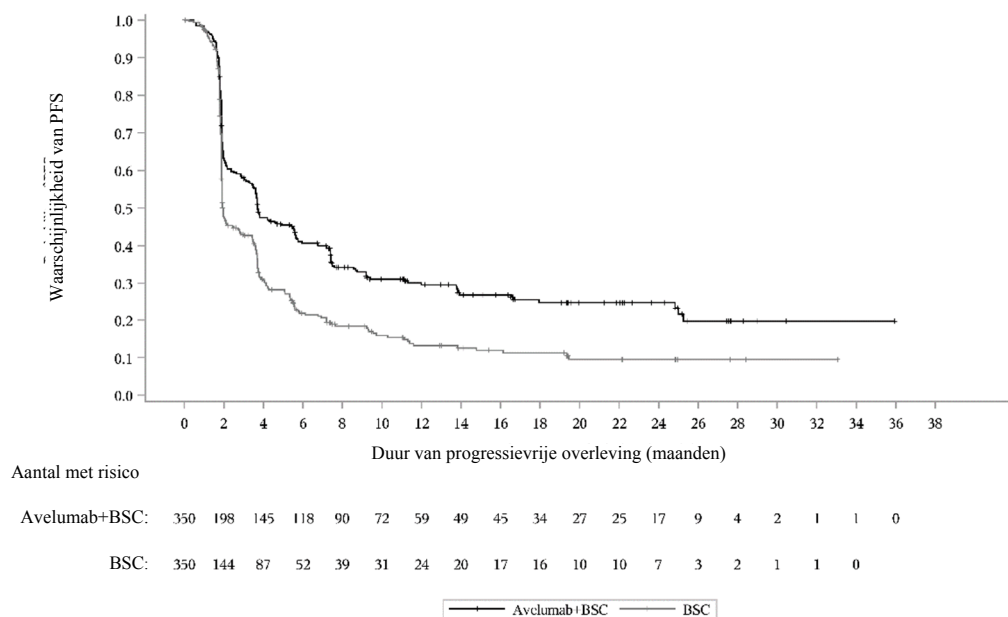
Aantal met risico

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

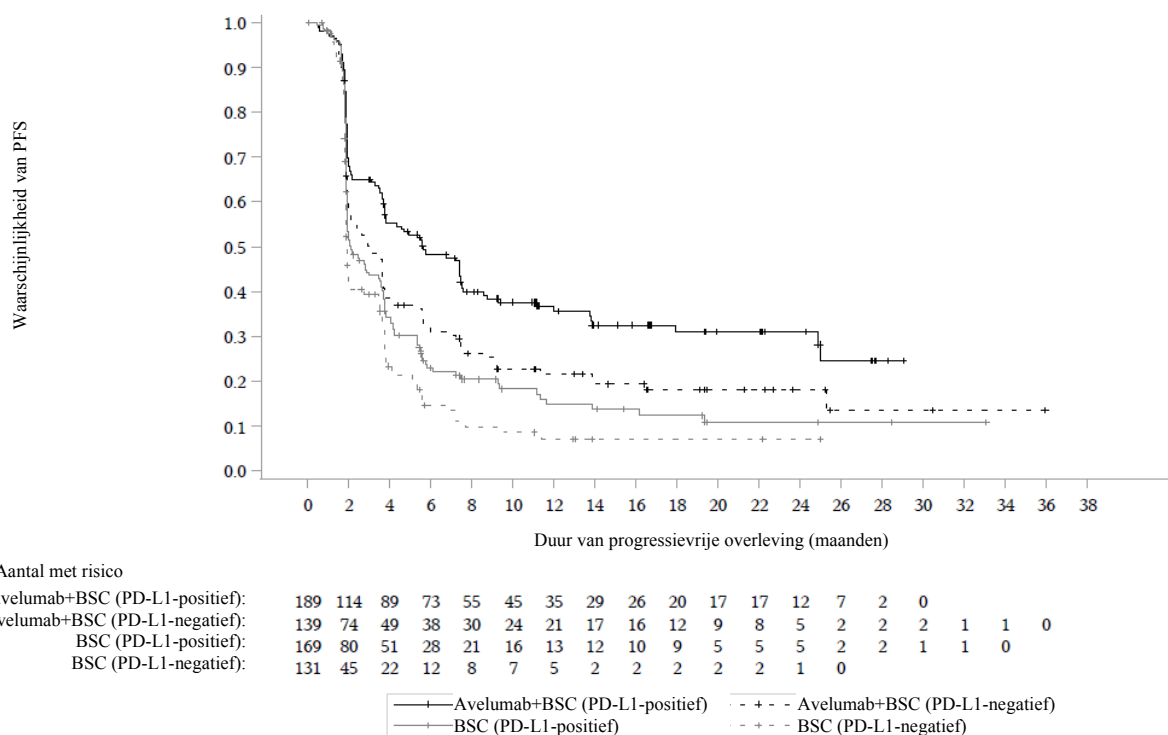
—+— Avelumab+BSC (PD-L1-positief)    + - - Avelumab+BSC (PD-L1-negatief)  
 - - - BSC (PD-L1-positief)                    + - - BSC (PD-L1-negatief)

(B): Patiënten naar PD-L1-expressie

**Afbeelding 4: Kaplan-Meier-schattingen voor progressievrije overleving (PFS) naar PD-L1-expressie gebaseerd op BICR-beoordeling (RECIST v1.1) (datum van cut-off: 21 oktober 2019) – volledige analyseset**



(A): Alle gerandomiseerde patiënten



(B): Patiënten naar PD-L1-expressie

Niercelcarcinoom (onderzoek B9991003)

De werkzaamheid en veiligheid van avelumab in combinatie met axitinib zijn aangetoond in onderzoek B9991003, een gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek met avelumab in combinatie met axitinib bij 886 patiënten met nog niet behandeld gevorderd of gemetastaseerd RCC met heldercellige component.

Patiënten werden in het onderzoek opgenomen, ongeacht de prognostische risicogroepen of PD-L1-expressie op de tumor, en moesten ten minste één meetbare laesie hebben, zoals gedefinieerd door de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1, die niet eerder is bestraald. Patiënten die eerder waren behandeld met systemische therapie die gericht was op gevorderd of gemetastaseerd RCC; die eerder waren behandeld met systemische immunotherapie met IL-2-, IFN- $\alpha$ -, anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-CTLA-4-antilichamen, of patiënten met actieve hersenmetastasen; actieve auto-immuunziekte die zou kunnen verergeren door behandeling met een immunostimulerend middel; een voorgeschiedenis van andere maligniteiten in de afgelopen 5 jaar; een orgaantransplantaat werden uitgesloten van het onderzoek.

De randomisatie werd gestratificeerd volgens de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* (PS) (0 versus 1) en regio (Verenigde Staten versus Canada/West-Europa versus de rest van de wereld). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar een van de volgende behandelingsgroepen:

- intraveneuze infusie van 10 mg/kg avelumab om de 2 weken in combinatie met 5 mg axitinib tweemaal daags oraal (n=442). Bij patiënten die 5 mg axitinib tweemaal daags gedurende 2 opeenvolgende weken goed verdroegen zonder axitinib-gerelateerde bijwerkingen van graad 2 of hoger, kon de dosis worden verhoogd tot 7 mg en vervolgens tot 10 mg tweemaal daags. Axitinib zou kunnen worden onderbroken of verlaagd tot 3 mg tweemaal daags en vervolgens tot 2 mg tweemaal daags om toxiciteit te behandelen.
- 50 mg sunitinib eenmaal daags oraal gedurende 4 weken gevolgd door 2 weken rust (n=444) tot radiografische of klinische progressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De behandeling met avelumab en axitinib werd voortgezet tot RECIST v1.1-gedefinieerde ziekteprogressie zoals beoordeeld door een *Blinded Independent Central Review* (BICR) of onaanvaardbare toxiciteit. Toediening van avelumab en axitinib werd toegestaan buiten de RECIST-gedefinieerde ziekteprogressie op basis van de beoordeling door de onderzoeker van de voordelen en risico's en de klinische toestand van de patiënt, waaronder performance status, klinische symptomen, bijwerkingen en laboratoriumgegevens. De meeste (n=160; 71,4%) van de patiënten met progressieve ziekte zetten hun behandeling met beide geneesmiddelen voort na progressie. Beoordeling van de tumorstatus werd uitgevoerd in de uitgangssituatie (baseline), na randomisatie op 6 weken, en vervolgens elke 6 weken daarna tot 18 maanden na randomisatie, en elke 12 weken daarna tot gedocumenteerde bevestigde ziekteprogressie door BCIR.

De primaire eindpunten voor de werkzaamheid waren progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*), zoals beoordeeld door BICR met behulp van RECIST v1.1 en totale overleving (OS, *overall survival*) bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd RCC die PD-L1-positieve tumoren (PD-L1-expressieniveau  $\geq 1\%$ ) hebben. De belangrijkste secundaire eindpunten waren PFS op basis van de BICR-beoordeling volgens RECIST v1.1 en OS, ongeacht de PD-L1-expressie. De PD-L1-status werd bepaald met immunohistochemie. Bijkomende secundaire eindpunten bestonden uit objectieve respons (OR, *objective response*), tijd tot respons (TTR, *time to response*) en duur van respons (DOR, *duration of response*).

Kenmerken van de onderzoekspopulatie: mediane leeftijd van 61 jaar (spreiding: 27,0 tot 88,0); 38% van de patiënten was 65 jaar of ouder, 75% was man, 75% was blank en de ECOG-prestatiescore was 0 (63%) of 1 (37%).

De distributie van patiënten volgens *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC)-risicogroepen was 21% gunstig, 62% middelmatig en 16% slecht. De distributie van patiënten volgens *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)-risicogroepen was 22% gunstig, 65% middelmatig en 11% slecht.

De resultaten voor de werkzaamheid worden weergegeven in tabel 9 en afbeelding 5, gebaseerd op een cut-off-datum van de gegevens van 28 januari 2019. Met een mediane opvolging van de OS van 19 maanden, waren de OS-gegevens onvolledig met 27% sterfgevallen. De waargenomen *hazard ratio* (HR) voor OS was 0,80 (95%-BI: 0,616; 1,027) voor avelumab in combinatie met axitinib in vergelijking met sunitinib.

**Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten van onderzoek B9991003 bij patiënten, ongeacht PD-L1-expressie**

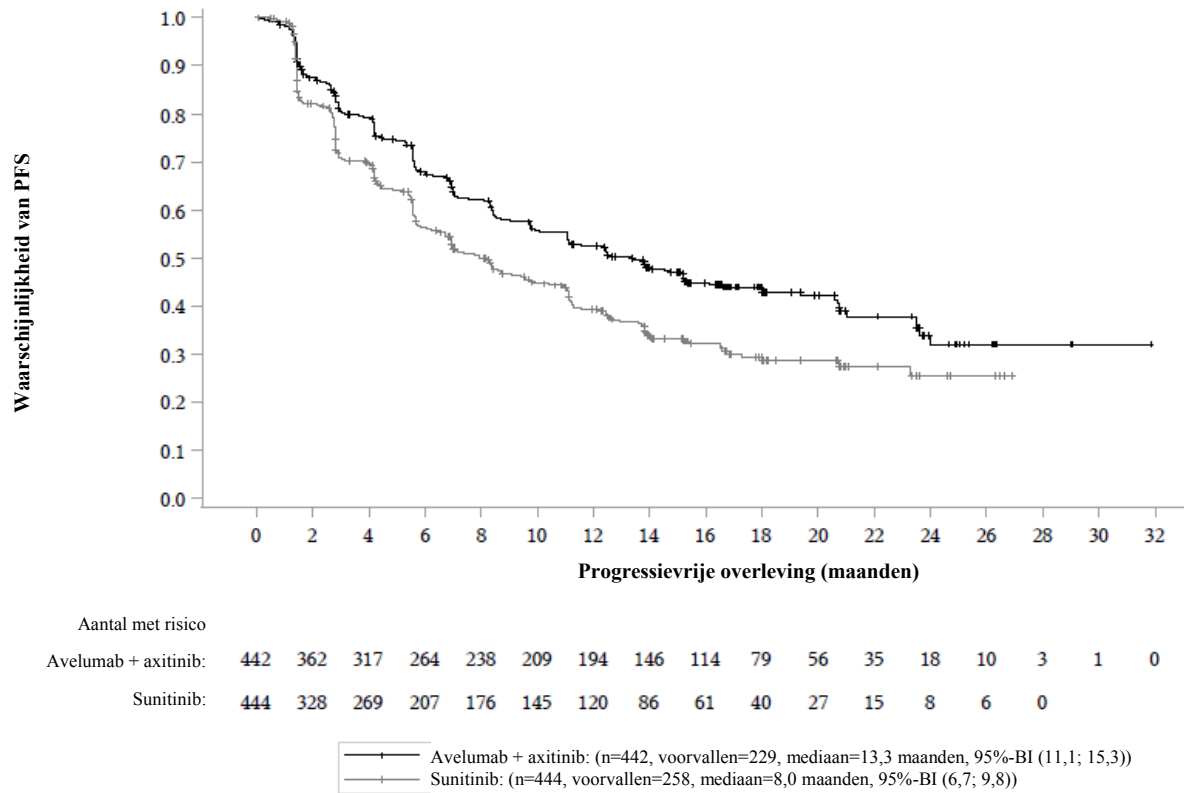
<b>Werkzaamheidseindpunten (op basis van BICR-beoordeling)</b>	<b>Avelumab plus axitinib (N=442)</b>	<b>Sunitinib (N=444)</b>
<b>Progressievrije overleving (PFS)</b>		
Voorvallen (%)	229 (52)	258 (58)
Mediaan in maanden (95%-BI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
<i>Hazard ratio</i> (95%-BI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-waarde*	< 0,0001	
Percentage PFS na 12 maanden volgens K-M, (95%-BI)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
Percentage PFS na 18 maanden volgens K-M, (95%-BI)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
<b>Bevestigd objectief responspercentage (ORR)</b>		
Objectief responspercentage (ORR) n (%) (95%-BI)	232 (52,5) 47,7; 57,2	121 (27,3) 23,2; 31,6
Complete respons (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Partiële respons (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
<b>Tijd tot respons (TTR)</b>		
Mediaan, maanden (spreiding)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
<b>Duur van respons (DOR)</b>		
Mediaan, maanden (95%-BI)	18,5 (17,8; NS)	NS (16,4; NS)

BICR: *Blinded Independent Central Review*; BI: betrouwbaarheidsinterval; K-M: Kaplan-Meier; NS: niet schatbaar

\*1-zijdige p-waarde gebaseerd op gestratificeerde log-rank

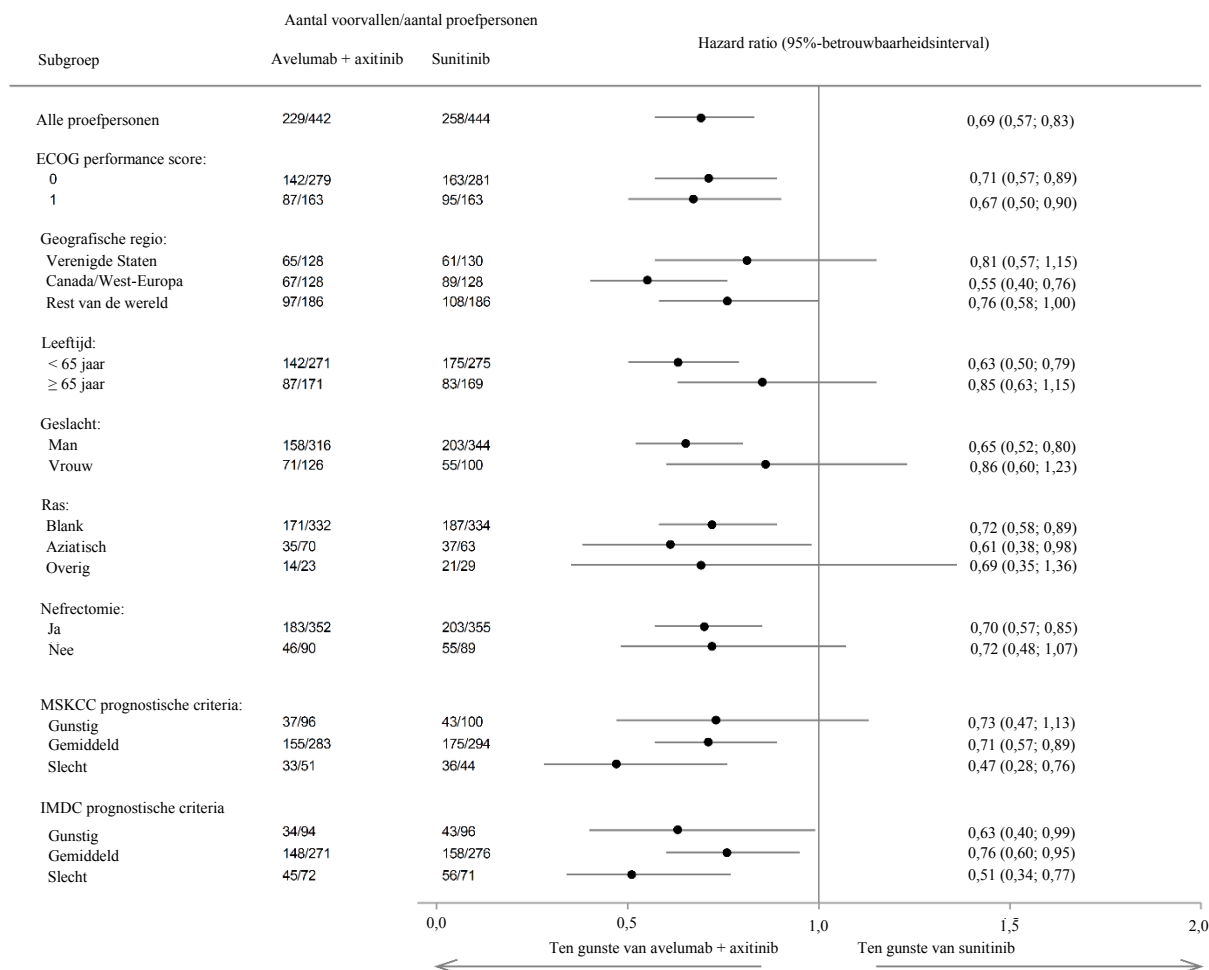
\*\* BI's zijn afgeleid met behulp van de transformatie log-log met terugtransformatie tot ongetransformeerde schaal

**Afbeelding 5: Kaplan-Meier-schattingen van progressievrije overleving op basis van de BICR-beoordeling bij patiënten, ongeacht PD-L1-expressie**



Een verbetering van PFS werd waargenomen bij vooraf gespecificeerde subgroepen.

## Afbeelding 6: Boomdiagram van progressievrije overleving op basis van de BICR-beoordeling bij patiënten, ongeacht PD-L1-expressie



### Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Bavencio in alle subgroepen van pediatriese patiënten voor de behandeling van merkelcelcarcinoom, urotheelcarcinoom en niercelcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (FK) van avelumab werd beoordeeld met een FK-benadering van de populatie voor avelumab als monotherapie en avelumab in combinatie met axitinib.

Op basis van een FK-analyse van de populatie voor avelumab als monotherapie en in combinatie met axitinib worden geen klinisch betekenisvolle verschillen verwacht in de blootstelling aan avelumab bij toediening van 800 mg of 10 mg/kg om de 2 weken.

### Distributie

De verwachting is dat avelumab wordt gedistribueerd in de systemische circulatie en in mindere mate in de extracellulaire ruimte. Het distributievolume bij *steady-state* bedroeg 4,72 l.

Overeenkomend met een beperkte extravasculaire distributie is het distributievolume van avelumab bij *steady-state* klein. Zoals verwacht van een antilichaam bindt avelumab niet op specifieke wijze aan plasma-eiwitten.

### Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bij 1.629 patiënten is de waarde van totale systemische klaring (CL) 0,59 l/dag. In de aanvullende analyse bleek de CL van avelumab in de loop van de tijd af te nemen: de grootste gemiddelde maximale daling (% variatiecoëfficiënt [CV%]) ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg bij verschillende tumortypes ongeveer 32,1% (CV 36,2%).

*Steady-state* concentraties van avelumab werden bereikt na ongeveer 4 tot 6 weken (2 tot 3 cycli) bij herhaalde dosering van 10 mg/kg om de 2 weken, terwijl de systemische stapeling ongeveer het 1,25-voudige bedroeg.

De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) bij de aanbevolen dosis is 6,1 dagen op basis van de farmacokinetische populatieanalyse.

### Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan avelumab steeg evenredig met de dosis in het dosisbereik van 10 mg/kg tot 20 mg/kg om de 2 weken.

Wanneer 10 mg/kg avelumab werd toegediend in combinatie met 5 mg axitinib, waren de respectieve blootstellingen aan avelumab en axitinib ongewijzigd in vergelijking met toediening van de middelen als monotherapie. Er waren geen aanwijzingen die erop duiden dat er bij patiënten met gevorderd RCC een klinisch relevante wijziging is in de klaring van avelumab in de loop van de tijd.

### Speciale populaties

Een farmacokinetische populatieanalyse toonde geen verschil in de totale systemische klaring van avelumab op basis van leeftijd, geslacht, ras, PD-L1-status, tumorlast, nierfunctiestoornis en lichte of matige leverfunctiestoornis.

Totale systemische klaring stijgt met het lichaamsgewicht. *Steady-state* blootstelling was ongeveer gelijk over een grote spreiding van lichaamsgewichten (30 tot 204 kg) voor een dosering genormaliseerd voor het lichaamsgewicht.

### Nierfunctiestoornis

Er werden geen klinisch belangrijke verschillen in de klaring van avelumab gevonden tussen patiënten met lichte nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) 60 tot 89 ml/min, Cockcroft-Gault creatinineklaring (CrCL); n=623), matige nierfunctiestoornis (GFR 30 tot 59 ml/min; n=320) en patiënten met normale (GFR  $\geq$  90 ml/min; n=671) nierfunctie.

Avelumab is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (GFR 15 tot 29 ml/min).

### Leverfunctiestoornis

Er werden geen klinisch belangrijke verschillen in de klaring van avelumab gevonden tussen patiënten met lichte leverfunctiestoornis (bilirubine  $\leq$  ULN en ASAT  $>$  ULN of bilirubine tussen 1 en 1,5 keer ULN; n=217) en normale leverfunctie (bilirubine en ASAT  $\leq$  ULN; n=1.388) in een farmacokinetische populatieanalyse. Leverfunctiestoornis werd gedefinieerd volgens de criteria voor leverdisfunctie van het *National Cancer Institute* (NCI).

Avelumab is niet onderzocht bij patiënten met matige leverfunctiestoornis (bilirubine tussen 1,5 en 3 keer ULN) of ernstige leverfunctiestoornis (bilirubine  $>$  3 keer ULN).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij cynomolgusapen die intraveneuze doses van 20, 60 of 140 mg/kg eenmaal per week kregen toegediend gedurende 1 maand en 3 maanden, waarbij een herstelperiode van 2 maanden volgde na de doseringsperiode van 3 maanden. Perivasculaire *cuffing* met mononucleaire cellen werd waargenomen in de hersenen en het ruggenmerg van apen die werden behandeld met  $\geq$  20 mg/kg avelumab gedurende 3 maanden. Hoewel



er geen duidelijk verband tussen dosis en respons was, kan niet worden uitgesloten dat deze bevinding verband hield met de behandeling met avelumab.

Er is geen dieronderzoek naar de reproductie uitgevoerd met avelumab. Men denkt dat de route van PD-1/PD-L1 een rol speelt bij de handhaving van de tolerantie voor de foetus gedurende de dracht. In diermodellen met drachtige muizen is gebleken dat een blokkade van PD-L1-signalering de tolerantie voor de foetus verstoort en leidt tot een verhoogd foetaal verlies. Deze resultaten duiden op een potentieel risico dat toediening van avelumab tijdens de zwangerschap schadelijk kan zijn voor de foetus, waaronder verhoogde percentages voor abortus of doodgeboorte.

Er is geen onderzoek uitgevoerd voor beoordeling van de potentiële carcinogeniciteit of genotoxiciteit van avelumab.

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met avelumab. In onderzoeken van 1 maand en 3 maanden naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij apen waren er geen opmerkelijke effecten in de vrouwelijke voortplantingsorganen. Vele van de mannelijke apen die in deze onderzoeken werden gebruikt, waren geslachtsonrijp en bijgevolg kunnen geen duidelijke conclusies worden getrokken met betrekking tot de effecten op mannelijke voortplantingsorganen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
IJsazijn  
Polysorbaat 20  
Natriumhydroxide  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon  
3 jaar

#### Na opening

Vanuit microbiologisch standpunt moet het geneesmiddel, na opening, worden verdund en onmiddellijk als infusie worden toegediend.

#### Na bereiding van infusie

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik van de verdunde oplossing is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 °C tot 25 °C en kamerlicht. Tenzij de methode voor verdunning het risico van microbiële contaminatie uitsluit, moet vanuit microbiologisch standpunt de verdunde oplossing onmiddellijk als infusie worden toegediend. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml concentraat in een injectieflacon (type I-glas) met een halobutylrubber stop en een aluminium verzegeling aangebracht met een verwijderbare plastic dop.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bavencio is verenigbaar met infusiezakken van polyethyleen, polypropyleen en ethyleenvinylacetaat, glazen flessen, infusiesets van polyvinylchloride en *in-line* filters met membranen van polyethersulfon die een poriegrootte hebben van 0,2 micrometer.

### Instructies voor hantering

Voor de bereiding van de oplossing voor infusie moet een aseptische techniek worden gebruikt.

- De injectieflacon moet visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. Bavencio is een heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing. Als de oplossing troebel of verkleurd is, of deeltjes bevat, moet de injectieflacon worden weggegooid.
- Een infusiezak van geschikte grootte (bij voorkeur 250 ml) die ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie bevat, moet worden gebruikt. Het vereiste volume van Bavencio moet uit de injectieflacon(s) worden opgetrokken en worden overgebracht naar de infusiezak. Alle gedeeltelijk gebruikte of lege injectieflacons moeten worden weggegooid.
- De verdunde oplossing moet worden gemengd door de zak voorzichtig om te keren om schuimvorming of overmatige schuifkrachten in de oplossing te vermijden.
- De oplossing moet worden geïnspecteerd om zeker te zijn dat die helder en kleurloos is en geen zichtbare deeltjes bevat. De verdunde oplossing moet onmiddellijk na de bereiding worden gebruikt.
- Niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn toedienen. Dien de oplossing voor infusie toe met een steriele, niet-pyrogene, *in-line* of *add-on* filter van 0,2 micrometer met lage eiwitbinding, zoals beschreven in rubriek 4.2.

Na toediening van Bavencio moet de lijn worden doorgespoeld met ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie.

De verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren en niet schudden. Bij bewaring in de koelkast moet de verdunde oplossing in de intraveneuze zakken vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

### Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1214/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2017

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN)VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het in de handel brengen van Bavencio in elke lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, overeen te komen met de nationale bevoegde instantie.

Het voorlichtingsprogramma is bedoeld om het bewustzijn te bevorderen en informatie te verstrekken over de tekenen en symptomen van bepaalde belangrijke vastgestelde risico's van avelumab, waaronder immuungerelateerde pneumonitis, hepatitis, colitis, pancreatitis, myocarditis, schildklierstoornissen, bijnierinsufficiëntie, type 1-diabetes mellitus, nefritis en nierdisfunctie, myositis, hypopituïtarisme, uveïtis, Guillain-Barrésyndroom en infusiegerelateerde reacties, en hoe die te behandelen.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Bavencio in de handel wordt gebracht alle patiënten/verzorgers van wie wordt verwacht dat ze Bavencio gebruiken, toegang hebben tot het volgende voorlichtingspakket of het krijgen:

- Brochure met patiënteninformatie
- Waarschuwingskaart voor patiënten

**Het voorlichtingsmateriaal voor patiënten** dient het volgende te bevatten:

- Bijsluiter
- Brochure met patiënteninformatie
- Waarschuwingskaart voor patiënten

**De brochure met patiënteninformatie** dient de volgende essentiële boodschappen te bevatten:

- Korte inleiding tot het hulpmiddel en het doel ervan
- Korte inleiding tot behandeling met Bavencio
- Aanbeveling om de bijsluiter te raadplegen
- Informatie dat avelumab ernstige bijwerkingen kan veroorzaken tijdens of na behandeling, die onmiddellijk moeten worden behandeld, en een waarschuwende boodschap over het belang van het zich bewust zijn van tekenen en symptomen tijdens behandeling met avelumab
- Herinnering aan het belang om hun arts te raadplegen voordat de behandeling wordt gewijzigd of in geval van een bijwerking

**De waarschuwingskaart voor patiënten** dient de volgende essentiële boodschappen te bevatten:

- Korte inleiding tot avelumab (indicatie en doel van dit hulpmiddel)
- Beschrijving van de belangrijkste tekenen en symptomen van de volgende veiligheidskwesties en herinnering aan het belang om hun behandelend arts onmiddellijk te informeren indien symptomen optreden, aanhouden of verergeren:
  - Immuungerelateerde pneumonitis
  - Immuungerelateerde hepatitis
  - Immuungerelateerde colitis
  - Immuungerelateerde pancreatitis
  - Immuungerelateerde myocarditis
  - Immuungerelateerde endocrinopathieën (diabetes mellitus, schildklierstoornissen, bijnierinsufficiëntie)
  - Immuungerelateerde nefritis en nierdisfunctie
  - Andere immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder myositis, hypopituïtarisme, uveïtis en Guillain-Barrésyndroom
  - Infusiegerelateerde reacties
- Waarschuwende boodschap voor patiënten over het belang dat ze hun arts onmiddellijk raadplegen ingeval ze een van de vermelde tekenen en symptomen ontwikkelen en over het belang ze niet zelf trachten te behandelen.
- Herinnering dat ze de waarschuwingskaart voor patiënten altijd bij zich moeten hebben en moeten tonen aan alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die hen mogelijk behandelen.

- Op de kaart moeten ook de contactgegevens van de arts worden ingevuld en de kaart moet ook een waarschuwende boodschap vermelden voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, met inbegrip van spoedeisende situaties, dat de patiënt Bavencio gebruikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bavencio 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
avelumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml concentraat bevat 20 mg avelumab.  
Eén injectieflacon van 10 ml bevat 200 mg avelumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: mannitol, ijsazijn, polysorbaat 20, natriumhydroxide, water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

200 mg/10 ml

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik na verdunning  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1214/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Bavencio 20 mg/ml steriel concentraat  
avelumab  
IV na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

200 mg/10 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## Bijsluiter: informatie voor de patiënt

### Bavencio 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie avelumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bavencio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Bavencio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bavencio bevat de werkzame stof avelumab, een monoklonaal antilichaam (een type eiwit) dat zich bindt aan een specifiek doel in het lichaam, PD-L1 genaamd.

PD-L1 wordt aangetroffen op het oppervlak van bepaalde tumorcellen en helpt ze beschermen tegen het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam). Bavencio bindt zich aan PD-L1 en blokkeert dit beschermende effect ervan, waardoor het immuunsysteem de tumorcellen kan aanvallen.

Bavencio wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- Merkelcelcarcinoom (MCC), **een zeldzaam type huidkanker**, wanneer dat is uitgezaaid (zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam);
- Urotheelcarcinoom (UC), **een kanker die ontstaat in de urinewegen**, wanneer dat in een gevorderd stadium is of uitgezaaid is (zich heeft verspreid buiten de blaas of naar andere delen van het lichaam). Bavencio wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling als de tumor niet is gegroeid na een zogenaamde chemotherapie op basis van platina als de eerste behandeling;
- Niercelcarcinoom (RCC), **een type nierkanker**, wanneer dat in een gevorderd stadium is (zich heeft verspreid buiten de nier of naar andere delen van het lichaam).

Voor niercelkanker moet Bavencio in combinatie met axitinib worden gebruikt.

Het is belangrijk dat u ook de bijsluiter voor het geneesmiddel dat axitinib bevat, leest. Als u vragen heeft over axitinib, stel ze dan aan uw arts.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

#### Bloedtests en gewichtscontroles:

Uw arts zal uw algehele gezondheid voor en tijdens behandeling met Bavencio controleren.

U ondergaat bloedtests tijdens uw behandeling en uw arts zal uw gewicht voor en tijdens de behandeling controleren.

#### Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt:

Het kan bijwerkingen veroorzaken (zie rubriek 4). Denk eraan dat in sommige gevallen verschijnselen later kunnen optreden en zich na uw laatste dosis kunnen ontwikkelen. Als u een van deze problemen heeft, moet u **dringend medische hulp zoeken**:

- infusiegerelateerde reacties;
- problemen als gevolg van een ontsteking van uw longen (pneumonitis);
- ontsteking van uw lever (hepatitis) of andere leverproblemen;
- ontsteking van uw darmen (colitis), diarree (waterige, dunne of zachte stoelgang), meer keren ontlasting dan gebruikelijk is;
- ontsteking van uw alvleesklier (pancreatitis);
- ontsteking van uw hart (myocarditis);
- problemen met uw klieren die hormonen produceren (de schildklier, bijnieren en hypofyse) die invloed kunnen hebben op de manier waarop deze klieren werken;
- type 1-diabetes, inclusief zuur in het bloed dat wordt veroorzaakt door diabetes (diabetische ketoacidose);
- problemen met uw nieren;
- ontsteking van uw spieren (myositis).

Als u een van deze symptomen heeft wanneer u Bavencio krijgt, tracht ze dan **niet** zelf te behandelen met andere geneesmiddelen. Het is mogelijk dat uw arts

- u andere geneesmiddelen geeft om complicaties te voorkomen en uw symptomen te verminderen,
- de volgende dosis Bavencio uitstelt of
- uw behandeling met Bavencio helemaal stopzet.

#### Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Bavencio krijgt als:

- u een auto-immuunziekte heeft (een aandoening waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- u een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS) heeft;
- u ooit een chronische virusinfectie van de lever gehad heeft, inclusief hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV);
- u geneesmiddelen krijgt om uw immuunsysteem te onderdrukken;
- u een orgaantransplantatie heeft ondergaan.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Bavencio is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Bavencio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

### **Zwangerschap**

Bavencio kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag Bavencio niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij uw arts het specifiek aanbeveelt.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens uw behandeling met Bavencio en gedurende ten minste 1 maand na uw laatste dosis.

### **Borstvoeding**

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts.

Geef **geen** borstvoeding tijdens uw behandeling met Bavencio en gedurende ten minste 1 maand na uw laatste dosis.

Het is niet bekend of Bavencio in uw moedermelk terechtkomt. Risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U mag **geen** voertuigen besturen of machines gebruiken nadat u Bavencio kreeg toegediend als u zich niet goed genoeg voelt. Vermoeidheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking van Bavencio, en kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken.

### **Bavencio heeft een laag natriumgehalte**

Bavencio bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) in elke dosis en is daarom in wezen natriumvrij.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

U krijgt Bavencio in een ziekenhuis of kliniek, onder het toezicht van een ervaren arts.

### **Hoeveel Bavencio krijgt u toegediend?**

De aanbevolen dosis avelumab is 800 mg om de 2 weken. Uw arts zal bepalen hoeveel behandelingen u nodig heeft.

### **Hoe krijgt u Bavencio toegediend?**

U krijgt Bavencio als een infusie (een druppelinfuus) in een ader (intraveneus) over een periode van 1 uur toegediend. Bavencio wordt vóór gebruik toegevoegd aan een infusiezak die een natriumchlorideoplossing bevat.

### **Voordat u Bavencio toegediend krijgt**

Bij ten minste de eerste 4 behandelingen krijgt u paracetamol en een antihistaminicum voordat u Bavencio krijgt, om mogelijke bijwerkingen in verband met de infusie te helpen voorkomen. Afhankelijk van hoe uw lichaam op de behandeling reageert, is het mogelijk dat uw arts beslist om u deze geneesmiddelen te blijven geven voorafgaand aan al uw behandelingen met Bavencio.

### **Heeft u een dosis Bavencio gemist?**

Het is voor u zeer belangrijk dat u al uw afspraken voor toediening van Bavencio nakomt. Als u een afspraak heeft gemist, vraag dan uw arts wanneer uw volgende dosis moet worden gepland.

### **Als bij u met toediening van dit middel wordt gestopt**

Stop de behandeling met Bavencio **niet**, tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Wanneer uw behandeling wordt gestopt, is het mogelijk dat het effect van het geneesmiddel stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.



#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige bijwerkingen kunnen zich tot weken of maanden na uw laatste dosis voordoen.

Bavencio heeft een werking op uw immuunsysteem en kan een ontsteking veroorzaken in delen van uw lichaam (zie rubriek 2). Een ontsteking kan ernstige schade veroorzaken aan uw lichaam. Sommige ontstekingen kunnen tot de dood leiden en moeten worden behandeld of vereisen stopzetting van Bavencio.

**Zoek dringende medische hulp als u ergens in uw lichaam een ontsteking heeft** of als u een van de volgende klachten of verschijnselen heeft, of als ze verergeren.

- Tekenen van infusiegerelateerde reacties kunnen zijn: **kortademigheid of piepende ademhaling, koude rillingen of beven, huiduitslag met bultjes of kwaddels, blozen, lage bloeddruk** (duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid), **koorts, rugpijn en buikpijn**. Deze komen zeer vaak voor.
- Tekenen van ontsteking van hormoonproducerende klieren (waardoor de werking van de klieren kan worden beïnvloed) kunnen zijn: **extreme vermoeidheid, snelle hartslag, meer zweten, veranderingen in stemming of gedrag**, zoals prikkelbaarheid of vergeetachtigheid, **gevoel van koude, zeer lage bloeddruk** (flauwvallen, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid), **gewichtsverandering of hoofdpijn**. Deze komen zeer vaak voor de schildklier, vaak voor de bijnieren en soms voor de hypofyse.
- Tekenen van een ontsteking van de longen (pneumonitis) kunnen zijn: **ademhalingsproblemen of hoesten**. Deze komen vaak voor.
- Tekenen van een ontsteking van de darmen (colitis) kunnen zijn: **diarree** (dunne stoelgang) of **vaker ontlasting hebben dan gebruikelijk is, bloed in uw stoelgang of donkere, teerachtige, kleverige stoelgang**, of **ernstige pijn of gevoeligheid van de buik (abdomen)**. Deze komen vaak voor.
- Tekenen van leverproblemen, waaronder een ontsteking van de lever (hepatitis), kunnen zijn: **gele verkleuring van uw huid** (geelzucht) of van het **wit van uw ogen, ernstige misselijkheid of braken, pijn rechtsboven in de buik** (abdomen), **sufheid, donkere urine** (de kleur van thee), **gemakkelijker een bloeding of blauwe plek krijgen dan normaal, minder hongergevoel dan gebruikelijk, vermoeidheid** of **afwijkende leverfunctiewaarden**. Deze komen vaak voor.
- Tekenen van een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) kunnen zijn: **buikpijn, misselijkheid en braken**. Deze komen soms voor.
- Tekenen van een ontsteking van het hart (myocarditis) kunnen zijn: **ademhalingsproblemen, duizeligheid** of **flauwvallen, koorts, pijn** en **beklemd gevoel op de borst** of **griepachtige verschijnselen**. Deze komen soms voor.
- Tekenen van type 1-diabetes kunnen zijn: een **sterker honger- of dorstgevoel dan gebruikelijk is, vaker moeten plassen, gewichtsverlies** en **gevoel van vermoeidheid**. Deze komen soms voor.
- Tekenen van ontsteking van de nieren kunnen zijn: **afwijkende nierfunctiewaarden, minder plassen dan gebruikelijk is, bloed in uw urine** of **gezwollen enkels**. Deze komen soms voor.

- Tekenen van ontsteking van de spieren (myositis) kunnen zijn: **spierpijn** of **spierzwakte**. Deze komen soms voor.

**Probeer niet uzelf te behandelen met andere geneesmiddelen.**

### **Andere bijwerkingen**

Het is mogelijk dat sommige bijwerkingen geen symptomen hebben en mogelijk pas ontdekt worden met bloedtests.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met alleen avelumab:

#### **Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- Daling van het aantal rode bloedcellen
- Misselijkheid, dunne stoelgang, verstopping (obstipatie), braken
- Buikpijn, rugpijn, gewrichtspijn
- Hoesten, kortademigheid
- Gevoel van vermoeidheid of zwakte
- Koorts
- Zwelling in de armen, voeten of benen
- Gewichtsverlies, minder honger gevoel

#### **Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)**

- Daling van het aantal van een type witte bloedcellen (lymfocyten)
- Daling van het aantal bloedplaatjes in het bloed
- Stijgingen van de bloeddruk
- Laag natriumgehalte
- Hoofdpijn, duizeligheid
- Gevoel van koude
- Droogte in de mond
- Verhoogde leverenzymwaarden in het bloed
- Verhoogde alveesklierenzymwaarden in het bloed
- Huiduitslag, jeuk
- Spierpijn
- Griepachtige ziekte (waaronder een gevoel van koorts, spierpijn)
- Gevoelloosheid, tintelingen, zwakte of branderig gevoel in armen of benen

#### **Soms (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)**

- Roodheid in de huid
- Darmobstructie
- Rode, jeukende, schilferige plekken op de huid, droge huid
- Dalingen van de bloeddruk
- Verhoogde spierenzymwaarde in het bloed
- Stijging van het aantal van een type witte bloedcellen (eosinofielen)
- Ontsteking van de gewrichten (reumatoïde artritis)
- Myasthenia gravis, myasthenisch syndroom, een ziekte die spierzwakte kan veroorzaken

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met avelumab in combinatie met axitinib:

**Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)**

- Dunne stoelgang, misselijkheid, verstopping (obstipatie), braken
- Stijgingen van de bloeddruk
- Gevoel van vermoeidheid of zwakte
- Heesheid, hoesten, kortademigheid
- Minder hongergevoel, gewichtsverlies
- Hoofdpijn, duizeligheid
- Gewrichtspijn, rugpijn, buikpijn, spierpijn
- Verhoogde leverenzymwaarden in het bloed
- Gevoel van koude
- Huiduitslag, jeuk
- Koorts

**Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)**

- Rode, jeukende, schilferige plekjes op de huid, acne-achtige huiduitslag
- Zwelling in de armen, voeten of benen
- Droogte in de mond
- Verhoogde alvleesklierenzymwaarden in het bloed
- Verminderde nierfunctie
- Daling van het aantal rode bloedcellen
- Dalingen van de bloeddruk
- Verhoogde glucosewaarde in het bloed
- Griepachtige ziekte (waaronder een gevoel van koorts, spierpijn)
- Verhoogde spierenzymwaarde in het bloed
- Daling van het aantal bloedplaatjes in het bloed
- Gevoelloosheid, tintelingen, zwakte of branderig gevoel in armen of benen
- Roodheid in de huid

**Soms (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)**

- Daling van het aantal van een type witte bloedcellen (lymfocyten)
- Stijging van het aantal van een type witte bloedcellen (eosinofielen)
- Darmobstructie
- Myasthenia gravis, myasthenisch syndroom, een ziekte die spierzwakte kan veroorzaken

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het van de injectieflacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Een ongebruikt deel van het concentraat of van de verdunde infusieoplossing mag niet worden bewaard voor hergebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is avelumab.

Eén injectieflacon van 10 ml bevat 200 mg avelumab. Elke ml concentraat bevat 20 mg avelumab.

De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, ijszijn, polysorbaat 20, natriumhydroxide, water voor injecties (zie rubriek 2 ‘Bavencio heeft een laag natriumgehalte’).

### **Hoe ziet Bavencio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Bavencio is een helder, kleurloos tot enigszins geel concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

De verpakkingsgrootte is 1 glazen injectieflacon per doos.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Merck Europe B.V.  
Gustav Mahlerplein 102  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

### **Fabrikant**

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

## **Instructies voor hantering**

### Bereiding en toediening

Voor de bereiding van de oplossing voor infusie moet een aseptische techniek worden gebruikt.

- De injectieflacon moet visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. Bavencio is een heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing. Als de oplossing troebel of verkleurd is, of deeltjes bevat, moet de injectieflacon worden weggegooid.
- Een infusiezak van geschikte grootte (bij voorkeur 250 ml) die ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie bevat, moet worden gebruikt. Het vereiste volume van Bavencio moet uit de injectieflacon(s) worden opgetrokken en worden overgebracht naar de infusiezak. Alle gedeeltelijk gebruikte of lege injectieflacons moeten worden weggegooid.
- De verdunde oplossing moet worden gemengd door de zak voorzichtig om te keren om schuimvorming of overmatige schuifkrachten in de oplossing te vermijden.
- De oplossing moet worden geïnspecteerd om zeker te zijn dat die helder en kleurloos is en geen zichtbare deeltjes bevat. De verdunde oplossing moet onmiddellijk na de bereiding worden gebruikt.
- Niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn toedienen. Dien de infusie toe met een steriele, niet-pyrogene, *in-line* of *add-on* filter van 0,2 micrometer met lage eiwitbinding.

Na toediening van Bavencio moet de lijn worden doorgespoeld met ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie.

De verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren en niet schudden. Bij bewaring in de koelkast moet de verdunde oplossing in de intraveneuze zakken vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**BIJLAGE IV**

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING  
TOT HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET  
IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:**

- **beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.