

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bavencio 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrert infusjonsvæske inneholder 20 mg avelumab.
Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 200 mg avelumab.

Avelumab er et humant, monoklonalt IgG1-antistoff rettet mot det immunmodulatoriske celleoverflateligandproteinet PD-L1 og er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. Oppløsningens pH er i området fra 5,0–5,6 og osmolaliteten er på mellom 270 og 330 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bavencio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC).

Bavencio er indisert som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

Bavencio i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av en lege med erfaring innen kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt dose med Bavencio som monoterapi er 800 mg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke.

Administrering av Bavencio skal fortsette i henhold til den anbefalte tidsplanen frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Anbefalt dose med Bavencio i kombinasjon med aksitinib er 800 mg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke og aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig (hver 12. time) med eller uten mat, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Se preparatomtalen for aksitinib for informasjon om dosering av aksitinib.

Premedisinering

Pasienter må premedisineres med et antihistamin og paracetamol før de 4 første infusjonene med Bavencio. Dersom den fjerde infusjonen fullføres uten infusjonsrelaterte reaksjoner, kan premedisineringen av etterfølgende doser administreres etter legens skjønn.

Behandlingsmodifikasjoner

Doseøkning eller dosereduksjon er ikke anbefalt. Det kan være nødvendig å utsette eller seponere doseringen basert på individuell sikkerhet og toleranse. Se tabell 1.

Detaljerte retningslinjer for håndteringen av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabell 1: Retningslinjer for utsettelse eller seponering av Bavencio

Behandlingsrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad*	Behandlingsmodifikasjon
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1 infusjonsrelatert reaksjon	Reduser infusjonshastigheten med 50 %
	Grad 2 infusjonsrelatert reaksjon	Vent til bivirkningen går tilbake til grad 0-1. Start infusjonen på nytt med
	Grad 3 eller grad 4 infusjonsrelatert reaksjon	Seponer permanent
Pneumonitt	Grad 2 pneumonitt	Vent til bivirkningen går tilbake til grad 0-1
	Grad 3 eller grad 4 pneumonitt eller tilbakevendende grad 2 pneumonitt	Seponer permanent
Hepatitt Se nedenfor for Bavencio i kombinasjon med aksitinib	Aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) høyere enn 3 og opptil 5 ganger øvre normalverdi (ULN) eller total bilirubin høyere enn 1,5 og opptil 3 ganger ULN	Vent til bivirkningen går tilbake til grad 0-1
	ASAT eller ALAT høyere enn 5 ganger ULN eller total bilirubin høyere enn 3 ganger ULN	Seponer permanent
Kolitt	Grad 2 eller grad 3 kolitt eller diaré	Vent til bivirkningen går tilbake til grad 0-1
	Grad 4 kolitt eller diaré eller tilbakevendende grad 3 kolitt	Seponer permanent
Pankreatitt	Mistenkt pankreatitt	Vent
	Bekreftet pankreatitt	Seponer permanent
Myokarditt	Mistenkt myokarditt	Vent
	Bekreftet myokarditt	Seponer permanent
Endokrinopatii (hypotyreose, hypertyreose, binyreinsuffisiens, hyperglykemi)	Grad 3 eller grad 4 endokrinopatii	Vent til bivirkningen går tilbake til grad 0-1
Nefritt og nedsatt nyrefunksjon	Serumkreatinin på mer enn 1,5 og opptil 6 ganger ULN	Vent til bivirkningen går tilbake til grad 0-1
	Serumkreatinin på mer enn 6 ganger ULN	Seponer permanent

Behandlingsrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad*	Behandlingsmodifikasjon
Hudreaksjoner	Grad 3 utslett	Vent til bivirkninger går tilbake til grad 0-1
	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3 utslett eller bekreftet Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Seponer permanent
Andre immunrelaterte bivirkninger (inkludert myositt, nedsatt hypofysefunksjon, uveitt, myasthenia gravis, myastenisk syndrom, Guillain-Barré-syndrom)	For enten: <ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 eller grad 3 kliniske tegn eller symptomer på en immunrelatert bivirkning som ikke er beskrevet ovenfor 	Vent til bivirkningen går tilbake til grad 0-1
	For enten: <ul style="list-style-type: none"> • Livstruende eller grad 4 bivirkninger (bortsett fra endokrinopater som er kontrollert med hormonerstatning) • Tilbakevendende grad 3 immunrelaterte bivirkninger • Nødvendig med minst 10 mg prednisolon eller tilsvarende per dag i mer enn 12 uker • Vedvarende grad 2 eller grad 3 immunmedierte bivirkninger som varer i 12 uker eller mer 	Seponer permanent

* Toksisitet ble gradert ifølge NCI-CTCAE v4.03 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 4.0*)

Behandlingsmodifikasjoner når Bavencio brukes i kombinasjon med aksitinib

Hvis ALAT eller ASAT er ≥ 3 ganger ULN, men < 5 ganger ULN eller total bilirubin er $\geq 1,5$ ganger ULN, men < 3 ganger ULN, skal man vente med både Bavencio og aksitinib til disse bivirkningene går tilbake til grad 0–1. Hvis det vedvarer (lenger enn 5 dager), skal man vurdere behandling med kortikosteroider med prednisolon eller tilsvarende etterfulgt av en nedtrapping. Reintroduksjon med Bavencio eller aksitinib eller sekvensiell reintroduksjon med både Bavencio og aksitinib etter bedring bør vurderes. Dosereduksjon i henhold til preparatomtalen for aksitinib bør vurderes dersom aksitinib reintroduseres.

Hvis ALAT eller ASAT er ≥ 5 ganger ULN eller > 3 ganger ULN samtidig med total bilirubin ≥ 2 ganger ULN eller total bilirubin ≥ 3 ganger ULN, bør både Bavencio og aksitinib seponeres permanent og behandling med kortikosteroider bør vurderes.

Råd for dosemodifikasjon av aksitinib ved bruk sammen med Bavencio

Se aksitinibs preparatomtale når Bavencio administreres i kombinasjon med aksitinib, for anbefalte dosemodifikasjoner av aksitinib.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Bavencio hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ikke nok data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til å gi doseringsanbefalinger.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ikke nok data for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon til å gi doseringsanbefalinger.

Administrasjonsmåte

Bavencio er kun til intravenøs infusjon. Det må ikke administreres som en intravenøs trykk- eller bolusinjeksjon.

Bavencio skal fortynnes med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Det administreres over 60 minutter som en intravenøs infusjon ved bruk av et sterilt, ikke-pyrogent, lavt proteinbindende 0,2 mikrometer in-line- eller tilleggsfilter.

For instruksjoner om klargjøring og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner som kan være alvorlige, har vært rapportert hos pasienter som mottar avelumab (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner inkludert feber, erytem, frysninger, hypotensjon, dyspné, hvesende pust, ryggsmarter, abdominalsmerter og urtikaria.

For grad 3 eller grad 4 infusjonsrelaterte reaksjoner skal infusjonen stoppes og avelumab skal seponeres permanent (se pkt. 4.2).

For grad 1 infusjonsrelaterte reaksjoner skal infusjonshastigheten reduseres med 50 % for daværende infusjon. For pasienter med grad 2 infusjonsrelaterte reaksjoner skal infusjonen seponeres midlertidig inntil grad 1 eller til reaksjonen går tilbake, deretter skal infusjonen startes på nytt med en 50 % langsommere infusjonshastighet (se pkt. 4.2).

I tilfelle tilbakefall av grad 1 eller grad 2 infusjonsrelatert reaksjon kan pasienten fortsette å motta avelumab under nøye overvåking, etter hensiktsmessig endring av infusjonshastigheten og premedisinering med paracetamol og antihistamin (se pkt. 4.2).

I kliniske studier fikk 98,6 % (433/439) av pasientene med infusjonsrelaterte reaksjoner første infusjonsrelaterte reaksjon i løpet av de 4 første infusjonene, hvorav 2,7 % (12/439) var grad ≥ 3 . Hos de gjenværende 1,4 % (6/439) av pasientene oppstod infusjonsrelaterte reaksjoner etter de 4 første infusjonene, og alle var grad 1 eller grad 2.

Immunrelaterte bivirkninger

De fleste immunrelaterte bivirkninger med avelumab var reversible og kunne håndteres med midlertidig eller permanent seponering av avelumab, administrering av kortikosteroider og/eller støttebehandling.

For mistenkte immunrelaterte bivirkninger skal en adekvat evaluering gjennomføres for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen skal avelumab

tilbakeholdes og kortikosteroider administreres. Dersom kortikosteroider brukes til å behandle en bivirkning, skal en nedtrappingsperiode på minst 1 måned innledes ved bedring.

For pasienter med immunrelaterte bivirkninger som ikke kan kontrolleres med bruk av kortikosteroider, kan administrering av andre systemiske immunsuppressive legemidler vurderes.

Immunrelatert pneumonitt

Immunrelatert pneumonitt forekom hos pasienter behandlet med avelumab. Det er rapportert om ett dødelig utfall hos pasienter som fikk avelumab (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på immunrelatert pneumonitt, og andre årsaker enn immunrelatert pneumonitt skal utelukkes. Mistenkt pneumonitt skal bekreftes med røntgen.

Kortikosteroider skal administreres for grad ≥ 2 -hendelser (innledende dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping av kortikosteroid).

Videre behandling med avelumab skal utsettes ved grad 2 immunrelatert pneumonitt inntil bedring og seponeres permanent ved grad 3, grad 4 eller tilbakevendende grad 2 immunrelatert pneumonitt (se pkt. 4.2).

Immunrelatert hepatitt

Immunrelatert hepatitt forekom hos pasienter behandlet med avelumab. To dødelige utfall er rapportert hos pasienter som fikk avelumab (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for endringer i leverfunksjonen og symptomer på immunrelatert hepatitt, og andre årsaker enn immunrelatert hepatitt skal utelukkes.

Kortikosteroider skal administreres for grad ≥ 2 -hendelser (innledende dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping av kortikosteroid).

Videre behandling med avelumab skal utsettes ved grad 2 immunrelatert hepatitt inntil bedring og seponeres permanent ved grad 3 eller grad 4 immunrelatert hepatitt (se pkt. 4.2).

Immunrelatert kolitt

Det er rapportert om immunrelatert kolitt hos pasienter som får avelumab (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på immunrelatert kolitt, og andre årsaker enn immunrelatert kolitt skal utelukkes. Kortikosteroider skal administreres for grad ≥ 2 -hendelser (innledende dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping av kortikosteroid).

Videre behandling med avelumab skal utsettes ved grad 2 eller grad 3 immunrelatert kolitt inntil bedring og seponeres permanent ved grad 4 eller tilbakevendende grad 3 immunrelatert kolitt (se pkt. 4.2).

Immunrelatert pankreatitt

Det er rapportert om immunrelatert pankreatitt hos pasienter som får avelumab. To dødelige utfall er rapportert hos pasienter som fikk avelumab i kombinasjon med aksitinib (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på immunrelatert pankreatitt. Hos symptomatiske pasienter skal gastroenterolog konsulteres og laboratorieundersøkelser gjennomføres (inkludert bildediagnostikk) for å sikre igangsetting av passende tiltak på et tidlig tidspunkt. Kortikosteroider skal administreres for immunrelatert pankreatitt (innledende dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping av kortikosteroid).

Ved mistanke om immunrelatert pankreatitt skal behandling med avelumab utsettes. Avelumab skal seponeres permanent hvis immunrelatert pankreatitt bekreftes (se pkt. 4.2).

Immunrelatert myokarditt

Det er rapportert om immunrelatert myokarditt hos pasienter som får avelumab. To dødelige utfall er rapportert hos pasienter som fikk avelumab i kombinasjon med aksitinib (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på immunrelatert myokarditt. Hos symptomatiske pasienter skal kardiolog konsulteres og laboratorieundersøkelser gjennomføres for å sikre igangsetting av passende tiltak på et tidlig tidspunkt. Kortikosteroider skal administreres for immunrelatert myokarditt (innledende dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping av kortikosteroid). Hvis det ikke observeres bedring innen 24 timer på kortikosteroider, skal ytterligere immunsuppresjon (f.eks. mykofenolat, infliksimab, antitymocyttglobulin) vurderes.

Ved mistanke om immunrelatert myokarditt skal behandling med avelumab utsettes. Avelumab skal seponeres permanent hvis immunrelatert myokarditt bekreftes (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte endokrinopater

Det er rapportert om immunrelaterte forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen, immunrelatert binyreinsuffisiens og diabetes mellitus type 1 hos pasienter som får avelumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopater. Videre behandling med avelumab skal utsettes ved grad 3 eller grad 4 endokrinopater inntil bedring (se pkt. 4.2).

Skjoldbruskkjertelforstyrrelser (hypotyreose/hypertyreose)

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen kan forekomme når som helst under behandlingen (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for endringer i skjoldbruskkjertelfunksjonen (ved oppstart av behandlingen, periodevis under behandlingen og ved behov basert på klinisk evaluering) og for tegn og symptomer på forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen. Hypotyreose skal behandles med substitusjonsbehandling og hypertyreose med antityreoide legemidler, etter behov.

Videre behandling med avelumab skal utsettes ved grad 3 eller grad 4 skjoldbruskkjertelforstyrrelser (se pkt. 4.2).

Binyreinsuffisiens

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på binyreinsuffisiens under og etter behandling. Kortikosteroider skal administreres (1 til 2 mg/kg/dag prednisolon intravenøst eller en oral ekvivalent) for grad ≥ 3 binyreinsuffisiens etterfulgt av en nedtrapping til en dose på ≤ 10 mg/dag er nådd.

Videre behandling med avelumab skal utsettes ved grad 3 eller grad 4 symptomatisk binyreinsuffisiens (se pkt. 4.2).

Diabetes mellitus type 1

Avelumab kan forårsake diabetes mellitus type 1, inkludert diabetisk ketoacidose (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for hyperglykemi eller andre tegn og symptomer på diabetes. Start opp behandling med insulin for diabetes mellitus type 1. Videre behandling med avelumab skal utsettes, og antihyperglykemisk behandling skal gis til pasienter med grad ≥ 3 hyperglykemi. Behandling med avelumab skal gjenopptas når metabolsk kontroll er oppnådd med substitusjonsbehandling med insulin.

Immunrelatert nefritt og nedsatt nyrefunksjon

Avelumab kan forårsake immunrelatert nefritt (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for forhøyet serumkreatinin før og regelmessig under behandling. Kortikosteroider (innledende dose på 1 til 2 mg/kg/dag prednisolon eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping av kortikosteroid) skal administreres for nefritt grad ≥ 2 . Videre behandling med avelumab skal utsettes ved grad 2 eller grad 3 nefritt inntil bedring til \leq grad 1 og seponeres permanent for nefritt grad 4.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Andre klinisk viktige immunrelaterte bivirkninger ble rapportert hos færre en 1 % av pasientene: myositt, nedsatt hypofysefunksjon, uveitt, myasthenia gravis, myastenisk syndrom og Guillain-Barré-syndrom (se pkt. 4.8).

Ved mistenkte immunrelaterte bivirkninger må det sørges for adekvat evaluering for å bekrefte etiologien eller for å utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen skal videre behandling med avelumab utsettes og kortikosteroider skal administreres. Avelumab skal gjenopptas når den immunrelaterte bivirkningen går tilbake til grad 1 eller mindre etter en nedtrapping av kortikosteroid. Avelumab skal seponeres permanent for alle grad 3 immunrelaterte bivirkninger som oppstår på nytt, og for grad 4 immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.2).

Levertoksisitet (i kombinasjon med aksitinib)

Levertoksisitet forekom hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib, med høyere frekvens enn forventet av grad 3 og grad 4 av forhøyet ALAT og ASAT, sammenlignet med avelumab alene (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes hyppigere for endringer i leverfunksjon og symptomer sammenlignet med når avelumab brukes som monoterapi.

Avelumab skal utsettes ved grad 2 levertoksisitet inntil bedring og seponeres permanent ved grad 3 eller grad 4 levertoksisitet. Kortikosteroider bør vurderes for tilfeller av grad ≥ 2 (se pkt. 4.2).

Pasienter ekskludert fra kliniske studier

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: aktiv metastase i sentralnervesystemet (CNS), aktiv eller tidligere autoimmun sykdom, en sykehistorie med andre maligniteter i løpet av de siste 5 årene, organtransplantasjon, tilstander som krever terapeutisk immunsuppresjon eller aktiv infeksjon med hiv, hepatitt B eller C.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med avelumab.

Avelumab metaboliseres hovedsakelig gjennom katabolisme, derfor forventes det ikke at avelumab kommer til å ha farmakokinetiske interaksjoner med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner i fertil alder skal rådes til å unngå å bli gravide mens de får avelumab. De skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 1 måned etter den siste dosen med avelumab.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av avelumab hos gravide kvinner.

Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr med avelumab. I murine dyremodeller har det imidlertid blitt vist at en blokkering av PD-L1-signalveien forstyrrer toleransen til fosteret, og fører til økt fosterdød (se pkt. 5.3). Disse resultatene indikerer en potensiell risiko, basert på virkningsmekanismen, for at administrering av avelumab under graviditet kan forårsake fosterskader, inkludert økt hyppighet av abort eller dødfødsel.

Humane IgG1-immunglobuliner er kjent for å krysse placentabarrieren. Derfor kan avelumab potensielt overføres fra moren til fosteret. Det er ikke anbefalt å bruke avelumab hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med avelumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om avelumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes, ettersom det er kjent at antistoffer kan bli skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Kvinner som ammer skal rådes til å ikke amme under behandlingen og i minst 1 måned etter den siste dosen på grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Fertilitet

Effekten av avelumab på mannlig og kvinnelig fertilitet er ikke kjent.

Selv om det ikke er utført studier for å evaluere effekten av avelumab på fertilitet, var det ingen merkbare effekter på kjønnsorganer hos hunnaper, basert på én måneds og tre måneders gjentatte toksisitetstudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Avelumab har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert om fatigue etter administrering av avelumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal rådes til å utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner til de er sikre på at avelumab ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Avelumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige reaksjoner, gikk tilbake etter at egnet medisinsk behandling ble igangsatt eller etter seponering av avelumab (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

De vanligste bivirkningene var fatigue (30,0 %), kvalme (23,6 %), diaré (18,5 %), forstoppelse (18,1 %), nedsatt appetitt (17,6 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (15,9 %), oppkast (15,6 %) og vekttap (14,5 %).

De vanligste grad ≥ 3 bivirkningene var anemi (5,6 %), hypertensjon (3,9 %), hyponatremi (3,6 %), dyspné (3,5 %) og abdominalsmerter (2,6 %). Alvorlige bivirkninger var immunrelaterte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Sikkerheten av avelumab som monoterapi har blitt evaluert hos 2082 pasienter med solide tumorer, inkludert metastatisk MCC og lokalavansert eller metastatisk UC, som fikk avelumab 10 mg/kg hver 2. uke i kliniske studier (se tabell 2).

Disse reaksjonene er angitt etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad i hver frekvensgruppe.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi

Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Anemi
Vanlige	Lymfopeni, trombocytopeni
Mindre vanlige	Eosinofili [§]
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Overfølsomhet, overfølsomhet mot legemidlet
Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet type I
Endokrine sykdommer	
Vanlige	Hypotyreose*, hypertyreose*
Mindre vanlige	Binyreinsuffisiens*, autoimmun tyreoiditt*, tyreoiditt*, autoimmun hypotyreose*
Sjeldne	Akutt binyrebarkinsuffisiens*, nedsatt hypofysefunksjon*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Redusert appetitt
Vanlige	Hyponatremi
Mindre vanlige	Hyperglykemi*
Sjeldne	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus type 1*
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine, svimmelhet, perifer nevropati
Mindre vanlige	Myasthenia gravis [†] , myastenisk syndrom [†]
Sjeldne	Guillain-Barré-syndrom*, Miller Fisher-syndrom*
Øyesykdommer	
Sjeldne	Uveitt*
Hjertesykdommer	
Sjeldne	Myokarditt*
Karsykdommer	
Vanlige	Hypertensjon
Mindre vanlige	Hypotensjon, flushing
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Hoste, dyspné
Vanlige	Pneumonitt*
Sjeldne	Interstitiell lungesykdom*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast, abdominalsmerter
Vanlige	Tørr munn
Mindre vanlige	Ileus, kolitt*
Sjeldne	Pankreatitt*, autoimmun kolitt*, enterokolitt*, autoimmun pankreatitt*, enteritt*, proktitt*
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	Autoimmun hepatitt*
Sjeldne	Akutt leversvikt*, leversvikt*, hepatitt*, hepatotoksisitet*
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Kløe*, utslett*, tørr hud, makulopapulært utslett*
Mindre vanlige	Eksem, dermatitt, kløende utslett*, psoriasis*, erytem*, erytematøst utslett*, generalisert utslett*, makuløst utslett*, papuløst utslett*
Sjeldne	Erythema multiforme*, purpura*, vitiligo*, generalisert kløe*, eksfoliativ dermatitt*, pemfigoid*, dermatitis psoriasiform*, legemiddelerupsjon*, lichen planus*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Ryggsmerter, artralgi
Vanlige	Myalgi
Mindre vanlige	Myositt*, leddgikt*

Frekvens	Bivirkninger
Sjeldne	Artritt*, polyartritt*, oligoartritt*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Nyresvikt*, nefritt*
Sjeldne	Tubulointerstitiell nefritt*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue, pyreksi, perifert ødem
Vanlige	Asteni, frysninger, influensalignende sykdom
Sjeldne	Systemisk inflammatorisk responsyndrom*
Undersøkelser	
Svært vanlige	Vekttap
Vanlige	Økt kreatinin i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt lipase, økt gamma-glutamyltransferase, økt amylase
Mindre vanlige	Økt alaninaminotransferase (ALAT)*, økt aspartataminotransferase (ASAT)*, økt blodkreatininfosfokinase*
Sjeldne	Økte transaminaser*, redusert tyroksinfri*, økt tyroidstimulerende hormon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Svært vanlige	Infusjonsrelaterte reaksjoner

*Immunrelatert bivirkning basert på medisinsk evaluering.

† Bivirkninger forekom hos ca. 4000 pasienter eksponert for avelumab-monoterapi utover den samlede analysen.

§ Reaksjon kun observert fra studien EMR100070-003 (del B) etter data-cutoff av den samlede analysen.

Frekvensen er derfor estimert.

Nyrecellekarsinom

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av avelumab i kombinasjon med aksitinib er evaluert hos 489 pasienter med avansert RCC som fikk 10 mg/kg avelumab hver 2. uke og aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig i to kliniske studier.

I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene diaré (62,8 %), hypertensjon (49,3 %), fatigue (42,9 %), kvalme (33,5 %), dysfoni (32,7 %), nedsatt appetitt (26,0 %), hypotyrose (25,2 %), hoste (23,7 %), hodepine (21,3 %), dyspné (20,9 %) og artralgi (20,9 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert for 489 pasienter med avansert RCC behandlet i to kliniske studier med avelumab i kombinasjon med aksitinib, er angitt i tabell 3.

Disse reaksjonene er angitt etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad i hver frekvensgruppe.

Tabell 3: Bivirkninger hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib i kliniske studier B9991002 og B9991003

Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	Pustuløst utslett
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Anemi, trombocytopeni
Mindre vanlige	Lymfopeni, eosinofili
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Overfølsomhet

Frekvens	Bivirkninger
Endokrine sykdommer	
Svært vanlige	Hypotyreose
Vanlige	Hypertyreose, binyreinsuffisiens, tyreoiditt
Mindre vanlige	Autoimmun tyreoiditt, hypofysitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Redusert appetitt
Vanlige	Hyperglykemi
Mindre vanlige	Diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Vanlige	Perifer nevropati
Mindre vanlige	Myasthenia gravis, myastenisk syndrom
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Myokarditt
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hypertensjon
Vanlige	Hypotensjon, flushing
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Dysfoni, hoste, dyspné
Vanlige	Pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Diaré, kvalme, forstoppelse, oppkast, abdominalsmerter
Vanlige	Tørr munn, kolitt
Mindre vanlige	Autoimmun kolitt, autoimmun pankreatitt, enterokolitt, ileus, nekrotiserende pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Unormal leverfunksjon
Mindre vanlige	Hepatitt, levertoksisitet, immunmediert hepatitt, leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett, kløe
Vanlige	Kløende utslett, makulopapuløst utslett, generalisert kløe, dermatitis acneiform, erytem, makuløst utslett, papuløst utslett, erytematøst utslett, dermatitt, eksem, generalisert utslett
Mindre vanlige	Legemiddelutslett, erythema multiforme, psoriasis
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi, ryggmerter, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Akutt nyreskade
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue, frysninger, asteni, pyreksi
Vanlige	Perifert ødem, influensalignende sykdom
Undersøkelser	
Svært vanlige	Vekttap, økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT)
Vanlige	Økt kreatinin i blodet, økt amylase, økt lipase, økt gamma-glutamyltransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt blodkreatininfosfokinase, redusert tyroideastimulerende hormon i blodet, økte transaminaser
Mindre vanlige	Økt leverfunksjonstest
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Svært vanlige	Infusjonsrelaterte reaksjoner

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Data for immunrelaterte bivirkninger for avelumab som monoterapi er basert på 2082 pasienter, inkludert 1650 pasienter i fase I-studien EMR100070-001 med solide tumorer, 88 pasienter i studie EMR100070-003 ved MCC og 344 pasienter i studie B9991001 ved UC, og for avelumab i kombinasjon med aksitinib basert på 489 pasienter i studiene B9991002 og B9991003 ved RCC (se pkt. 5.1).

Retningslinjer for behandling av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Immunrelatert pneumonitt

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, utviklet 1,3 % (28/2082) av pasientene immunrelatert pneumonitt. Av disse pasientene hadde 1 (mindre enn 0,1 %) pasient dødelig utfall, 1 (mindre enn 0,1 %) pasient hadde grad 4, og 6 (0,3 %) pasienter hadde grad 3 immunrelatert pneumonitt.

Median tid til immunrelatert pneumonitt oppsto var 2,5 måneder (variasjonsbredde: 3 dager til 13,8 måneder). Median varighet var 8,1 uker (variasjonsbredde: 4 dager til mer enn 4,9 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,4 % (9/2082) av pasientene på grunn av immunrelatert pneumonitt. Alle de 28 pasientene med immunrelatert pneumonitt ble behandlet med kortikosteroider, og 21 (75 %) av de 28 pasientene ble behandlet med høydose kortikosteroider i median 9 dager (variasjonsbredde: 1 dag til 2,3 måneder). Av de 28 pasientene med immunrelatert pneumonitt var 18 (64,3 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib utviklet 0,6 % (3/489) av pasientene immunrelatert pneumonitt. Av disse pasientene opplevde ingen immunrelatert pneumonitt av grad ≥ 3 .

Median tid til immunrelatert pneumonitt oppsto var 3,7 måneder (variasjonsbredde: 2,7 måneder til 8,6 måneder). Median varighet var 2,6 måneder (variasjonsbredde: 3,3 uker til mer enn 7,9 måneder).

Immunrelatert pneumonitt førte ikke til seponering av avelumab hos noen pasienter. Alle de 3 pasientene med immunrelatert pneumonitt ble behandlet med høydose kortikosteroider i median 3,3 måneder (variasjonsbredde: 3 uker til 22,3 måneder). Av de 3 pasientene med immunrelatert pneumonitt var 2 (66,7 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Immunrelatert hepatitt

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, utviklet 1,0 % (21/2082) av pasientene immunrelatert hepatitt. Av disse pasientene hadde 2 (0,1 %) pasienter dødelig utfall, og 16 (0,8 %) pasienter hadde grad 3 immunrelatert hepatitt.

Median tid til immunrelatert hepatitt oppsto var 3,3 måneder (variasjonsbredde: 9 dager til 14,8 måneder). Median varighet var 2,5 måneder (variasjonsbredde: 1 dag til mer enn 7,4 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,6 % (13/2082) av pasientene på grunn av immunrelatert hepatitt. Alle de 21 pasientene med immunrelatert hepatitt ble behandlet med kortikosteroider, og 20 (95,2 %) av de 21 pasientene fikk høydose kortikosteroider i median 17 dager (variasjonsbredde: 1 dag til 4,1 måneder). Av de 21 pasientene med immunrelatert hepatitt var 12 (57,1 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib utviklet 6,3 % (31/489) av pasientene immunrelatert hepatitt. Av disse pasientene hadde 18 (3,7 %) pasienter grad 3, og 3 (0,6 %) pasienter grad 4 immunrelatert hepatitt.

Median tid til immunrelatert hepatitt oppsto var 2,3 måneder (variasjonsbredde: 2,1 uke til 14,5 måneder). Median varighet var 2,1 uker (variasjonsbredde: 2 dager til 8,9 måneder).

Avelumab ble seponert hos 4,7 % (23/489) av pasientene på grunn av immunrelatert hepatitt. Alle de 31 pasientene med immunrelatert hepatitt ble behandlet for hepatitt inkludert 30 (96,8 %) pasienter behandlet med kortikosteroider, og 1 pasient med et ikke-steroid immunsuppressiv. 28 (90,3 %) av de 31 pasientene fikk høydose kortikosteroider i median 2,4 uker (variasjonsbredde: 1 dag til 10,2 måneder). Av de 31 pasientene med immunrelatert hepatitt var 27 (87,1 %) pasienter friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Immunrelatert kolitt

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, utviklet 1,5 % (31/2082) av pasientene immunrelatert kolitt. Av disse pasientene hadde 10 (0,5 %) grad 3 immunrelatert kolitt.

Median tid til inntreden av immunrelatert kolitt 2,0 måneder (variasjonsbredde: 2 dager til 11,5 måneder). Median varighet var 5,9 uker (variasjonsbredde: 1 dag til mer enn 14 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,5 % (11/2082) av pasientene på grunn av immunrelatert kolitt. Alle de 31 pasientene med immunrelatert kolitt ble behandlet med kortikosteroider, og 19 (61,3 %) av de 31 pasientene fikk høydose kortikosteroider i median 19 dager (variasjonsbredde: 1 dag til 2,3 måneder). Av de 31 pasientene med immunrelatert kolitt var 22 (71 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib utviklet 2,7 % (13/489) immunrelatert kolitt. Av disse pasientene hadde 9 (1,8 %) grad 3 immunrelatert kolitt.

Median tid til inntreden av immunrelatert kolitt var 5,1 måneder (variasjonsbredde: 2,3 uker til 14 måneder). Median varighet var 1,6 uker (variasjonsbredde: 1 dag til mer enn 9 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,4 % (2/489) av pasientene på grunn av immunrelatert kolitt. Alle de 13 pasientene med immunrelatert kolitt ble behandlet med kortikosteroider, og 12 (92,3 %) av de 13 pasientene fikk høydose kortikosteroider i median 2,3 uker (variasjonsbredde: 5 dager til 4,6 måneder). Av de 13 pasientene med immunrelatert kolitt var 10 (76,9 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Immunrelatert pankreatitt

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, forekom immunrelatert pankreatitt hos færre enn 1 % (1/4000) av pasientene på tvers av kliniske studier for flere tumortyper og hos 0,6 % (3/489) av pasientene som fikk avelumab i kombinasjon med aksitinib, inkludert 2 (0,4 %) pasienter med dødelig utfall.

Immunrelatert myokarditt

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, forekom immunrelatert myokarditt hos færre enn 1 % (5/4000) av pasientene på tvers av kliniske studier for flere tumortyper og hos 0,6 % (3/489) av pasientene som fikk avelumab i kombinasjon med aksitinib, inkludert 2 (0,4 %) pasienter med dødelig utfall.

Immunrelaterte endokrinopater

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, utviklet 6,7 % (140/2082) av pasientene immunrelaterte forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen, inkludert 127 (6,1 %) pasienter hadde hypotyreose, 23 (1,1 %) hadde hypertyreose og 7 (0,3 %) hadde tyreoiditt. Av disse pasientene hadde 4 (0,2 %) grad 3 immunrelaterte forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen.

Median tid til forekomst av forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen var 2,8 måneder (variasjonsbredde: 2 uker til 12,8 måneder). Median varighet kunne ikke estimeres (variasjonsbredde: 3 dager til mer enn 27,6 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,2 % (4/2082) av pasientene på grunn av immunrelaterte forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen. Av de 140 pasientene med forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen var 14 (10 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib, utviklet 24,7 % (121/489) av pasientene immunrelaterte forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen, inkludert 111 (22,7 %) pasienter med hypotyreose, 17 (3,5 %) med hypertyreose og 7 (1,4 %) med tyreoiditt. Av disse pasientene hadde 2 (0,4 %) grad 3 immunrelaterte forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen.

Median tid til forekomst av forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen var 2,8 måneder (variasjonsbredde: 3,6 uker til 19,3 måneder). Median varighet kunne ikke estimeres (variasjonsbredde: 8 dager til mer enn 23,9 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,2 % (1/489) av pasientene på grunn av immunrelaterte forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen. Av de 121 pasientene med forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen var 15 (12,4 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Binyreinsuffisiens

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, utviklet 0,5 % (11/2082) av pasientene immunrelatert binyreinsuffisiens. Av disse pasientene hadde 1 (mindre enn 0,1 %) pasient grad 3 immunrelatert binyreinsuffisiens.

Median tid til immunrelatert binyreinsuffisiens oppsto var 3,3 måneder (variasjonsbredde: 1 dag til 7,6 måneder). Median varighet kunne ikke estimeres (variasjonsbredde: 2 dager til mer enn 10,4 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,1 % (2/2082) av pasientene på grunn av immunrelatert binyreinsuffisiens. Alle de 11 pasientene med immunrelatert binyreinsuffisiens ble behandlet med kortikosteroider, og 5 (45,5 %) av de 11 pasientene fikk høydose systemiske kortikosteroider (≥ 40 mg prednisolon eller tilsvarende) i median 2 dager (variasjonsbredde: 1 dag til 24 dager). 3 (27,3 %) av pasientene med binyreinsuffisiens var friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib, utviklet 1,8 % (9/489) av pasientene immunrelatert binyreinsuffisiens. Av disse pasientene hadde 2 (0,4 %) grad 3 immunrelatert binyreinsuffisiens.

Median tid til immunrelatert binyreinsuffisiens oppsto var 5,5 måneder (variasjonsbredde: 3,6 uker til 8,7 måneder). Median varighet var 2,8 måneder (variasjonsbredde: 3 dager til mer enn 15,5 måneder).

Immunrelatert binyreinsuffisiens førte ikke til seponering av avelumab hos noen pasienter. 8 (88,9 %) pasienter med immunrelatert binyreinsuffisiens ble behandlet med kortikosteroider og 2 (25 %) av de 8 pasientene fikk høydose kortikosteroider (≥ 40 mg prednisolon eller tilsvarende) i median 8 dager (variasjonsbredde: 5 dager til 11 dager). Av de 9 pasientene med binyreinsuffisiens var 4 (44,4 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Diabetes mellitus type 1

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, forekom diabetes mellitus type 1 uten en alternativ etiologi hos 0,2 % (5/2082) av pasientene. Alle de 5 pasientene opplevde grad 3 diabetes mellitus type 1.

Median tid til forekomst av diabetes mellitus type 1 var 3,3 måneder (variasjonsbredde: 1 dag til 18,7 måneder). Median varighet kunne ikke estimeres (variasjonsbredde: 14 dager til mer enn 4,8 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,1 % (2/2082) av pasientene på grunn av diabetes mellitus type 1. 2 (40 %) av pasientene med diabetes mellitus type 1 var friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib, forekom diabetes mellitus type 1 uten en alternativ etiologi hos 1,0 % (5/489) av pasientene. Av disse pasientene hadde 1 (0,2 %) pasient diabetes mellitus type 1 grad 3.

Median tid til forekomst av diabetes mellitus type 1 var 1,9 måneder (variasjonsbredde: 1,1 måneder til 7,3 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,2 % (1/489) pasienter på grunn av diabetes mellitus type 1. Alle de 5 pasientene med diabetes mellitus type 1 ble behandlet med insulin. Diabetes mellitus type 1 var ikke ferdigbehandlet ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Immunrelatert nefritt og nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, forekom immunrelatert nefritt hos 0,3 % (7/2082) av pasientene. Det var 1 (mindre enn 0,1 %) pasient med grad 3 immunrelatert nefritt.

Median tid til forekomst av immunrelatert nefritt var 2,4 måneder (variasjonsbredde: 7,1 uker til 21,9 måneder). Median varighet var 6,1 måneder (variasjonsbredde: 9 dager til 6,1 måneder).

Avelumab ble seponert hos 0,2 % (4/2082) av pasientene på grunn av immunrelatert nefritt. Alle de 7 pasientene med immunrelatert nefritt ble behandlet med kortikosteroider. 6 (85,7 %) av de 7 pasientene med immunrelatert nefritt ble behandlet med høydose kortikosteroider i median 2,5 uker (variasjonsbredde: 6 dager til 2,8 måneder). 4 (57,1 %) av pasientene med immunrelatert nefritt var friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib, forekom immunrelatert nefritt hos 0,4 % (2/489) av pasientene. Av disse pasientene hadde 2 (0,4 %) pasienter immunrelatert nefritt grad 3.

Median tid til forekomst av immunrelatert nefritt var 1,2 måneder (variasjonsbredde: 2,9 uker til 1,8 måneder). Median varighet var 1,3 uker (variasjonsbredde: mer enn 4 dager til 1,3 uker).

Immunrelatert nefritt førte ikke til seponering av avelumab hos noen pasienter. Begge de 2 pasientene med immunrelatert nefritt ble behandlet med høydose kortikosteroider i median 1,1 uker (variasjonsbredde: 3 dager til 1,9 uker). Av de 2 pasientene med immunrelatert nefritt var 1 (50 %) friske ved tidspunktet for avslutning av datainnhenting.

Levertoksisitet (i kombinasjon med aksitinib)

Hos pasienter behandlet med avelumab i kombinasjon med aksitinib, ble det rapportert om grad 3 og grad 4 økning i ALAT og ASAT hos henholdsvis 9 % og 7 % av pasientene.

Hos pasienter med ALAT \geq 3 ganger ULN (grad 2–4, n=82) ble ALAT redusert til grad 0–1 hos 92 %.

Blant de 73 pasientene som fikk reintrodusert enten avelumab (59 %) eller aksitinib (85 %) som monoterapi eller begge (55 %), hadde 66 % ingen tilbakefall av ALAT \geq 3 ganger ULN.

Immunogenitet

Av 1738 pasienter behandlet med avelumab 10 mg/kg som en intravenøs infusjon hver 2. uke, var 1627 evaluerbare for behandlingsrelaterte anti-legemiddel-antistoffer (ADA, *anti-drug antibodies*) og 96 (5,9 %) testet positivt. Hos ADA-positive pasienter kan det være en økt risiko for infusjonsrelaterte reaksjoner (omkring henholdsvis 40 % og 25 % hos alltid positive ADA-pasienter og alltid negative ADA-pasienter).

En mer sensitiv ADA-analyse for evaluering av behandlingsrelatert ADA hos pasienter behandlet med avelumab som monoterapi, ble brukt for studie B9991001 hos UC-populasjonen. Av de 344 pasientene behandlet med avelumab 10 mg/kg som en intravenøs infusjon hver 2. uke pluss beste

støttende behandling (BSC), var 325 evaluerbare for behandlingsrelatert ADA og 62 (19,1 %) testet positivt.

En mer sensitiv ADA-analyse ble også brukt for studie B9991002 og studie B9991003 hos RCC-populasjonen. Av de 480 pasientene med minst ett gyldig ADA-resultat når som helst under behandlingen med avelumab 10 mg/kg som intravenøs infusjon hver 2. uke i kombinasjon med aksitinib 5 mg to ganger daglig, var 453 evaluerbare for behandlingsrelatert ADA og 66 (14,6 %) testet positivt.

Det var totalt sett ingen bevis for endret farmakokinetisk profil, økt forekomst av infusjonsrelaterte reaksjoner eller virkninger på effekt med utvikling av anti-avelumab-antistoff. Innvirkningen av nøytraliserende antistoffer (nAb) er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tre pasienter ble rapportert som overdosert med 5 % til 10 % over den anbefalte dosen med avelumab. Pasientene hadde ingen symptomer, trengte ingen behandling for overdoseringen og fortsatte behandlingen med avelumab.

I tilfelle overdosering skal pasienter overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger. Behandlingen skal rettes mot håndtering av symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC31.

Virkningsmekanisme

Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab binder PD-L1 og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1) og B7-1. Dette fjerner de suppressive effektene av PD-L1 på cytotoxisk CD8⁺ T-celler og potenserer antitumor T-cellerespons. Avelumab er også påvist å indukere naturlige drepeceller (NK)-cellemediert direkte tumorcellemedbrytning via antistoffavhengig cellemediert cytotoxiskitet (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Klinisk effekt og sikkerhet

Merkelcellekarsinom (studie EMR100070-003)

Effekt og sikkerhet av avelumab ble undersøkt i studie EMR100070-003, en énarmet, multisenterstudie med to deler. Del A var utført med pasienter med histologisk bekreftet metastatisk MCC, med sykdomsprogresjon på eller etter kjemoterapi administrert for fjernmetastaser, med en forventet levetid på mer enn 3 måneder. Del B inkluderte pasienter med histologisk bekreftet metastatisk MCC som var behandlingsnaive overfor systemisk behandling i en metastasesetting.

Pasienter med aktiv eller tidligere metastase i sentralnervesystemet (CNS), aktiv eller tidligere autoimmun sykdom, en sykehistorie med andre maligniteter i løpet av de siste 5 årene, organtransplantasjon, tilstander som krever terapeutisk immunsuppresjon, eller aktiv infeksjon med HIV, hepatitt B eller C, ble ekskludert.

Pasienter fikk avelumab i en dose på 10 mg/kg hver 2. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med radiologisk sykdomsprogresjon som ikke var assosiert med signifikant klinisk forverring, definert som ingen nye eller forverrede symptomer, ingen endring i prestasjonsstatus i mer enn to uker, og ingen behov for annen behandling, kunne fortsette behandlingen.

En vurdering av tumorrespons ble gjennomført hver 6. uke, i henhold til IERC (*Independent Endpoint Review Committee*) ved bruk av RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versjon 1.1.

Studie 003 del A – tidligere behandlede pasienter

BOR (beste totalrespons) var den viktigste målingen av effektdata. Den sekundære målingen av effektdata inkluderte DOR (responsvarighet), PFS (progresjonsfri overlevelse) og total overlevelse (OS).

En effektanalyse ble gjennomført hos alle 88 pasienter etter en oppfølgingstid på minimum 36 måneder. Pasienter fikk i median 7 doser med avelumab (variasjonsbredde: 1 dose til 95 doser), og median behandlingsvarighet var 17 uker (variasjonsbredde: 2 uker til 208 uker).

Av de 88 pasientene var 65 (74 %) menn, median alder var 73 år (variasjonsbredde 33 år til 88 år), 81 (92 %) pasienter var kaukasiske og henholdsvis 49 (56 %) pasienter og 39 (44 %) pasienter hadde funksjonsstatus 0 og 1 på ECOG-funksjonsskala (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Totalt 52 (59 %) pasienter ble rapportert å ha fått 1 tidligere kreftbehandling for MCC, 26 (30 %) hadde fått 2 tidligere behandlinger, og 10 (11 %) hadde fått 3 eller flere tidligere behandlinger. 47 (53 %) av pasientene hadde viscerale metastaser.

Tabell 4 oppsummerer effektendepunkter for pasienter som får den anbefalte dosen med avelumab for studie EMR100070-003, del A, med en oppfølgingstid på minimum 36 måneder. Total overlevelse ble evaluert i en analyse med en oppfølgingstid på minimum 44 måneder. Median OS var 12,6 måneder (95 % KI 7,5, 17,1).

Tabell 4: Respons på avelumab 10 mg/kg hver 2. uke hos pasienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del A)*

Effektendepunkter (del A) (per RECIST v1.1, IERC)	Resultater (N=88)
Objektiv responsrate (ORR) Responsrate, CR+PR** n (%) (95 % KI)	29 (33,0 %) (23,3, 43,8)
Bekreftet beste totalrespons (BOR) Komplett respons (CR)** n (%) Partiell respons (PR)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
Responsvarighet (DOR)^a Median, måneder (95 % KI) Minimum, maksimum (måneder) ≥ 6 måneder med KM (95 % KI) ≥ 12 måneder med KM (95 % KI) ≥ 24 måneder med KM (95 % KI) ≥ 36 måneder med KM (95 % KI)	40,5 (18, ikke estimerbart) 2,8, 41,5+ 93 % (75, 98) 71 % (51, 85) 67 % (47, 82) 52 % (26, 73)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) Median PFS, måneder (95 % KI) 6 måneder PFS-rate med KM (95 % KI) 12 måneder PFS-rate med KM (95 % KI) 24 måneder PFS-rate med KM (95 % KI) 36 måneder PFS-rate med KM (95 % KI)	2,7 (1,4, 6,9) 40 % (29, 50) 29 % (19, 39) 26 % (17, 36) 21 % (12, 32)

KI: Konfidensintervall, RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, IERC: *Independent Endpoint Review Committee*, KM: Kaplan-Meier; + angir en sensurert verdi

*Effektdata med en oppfølgingstid på minimum 36 måneder (cut-off-dato 14. september 2018)

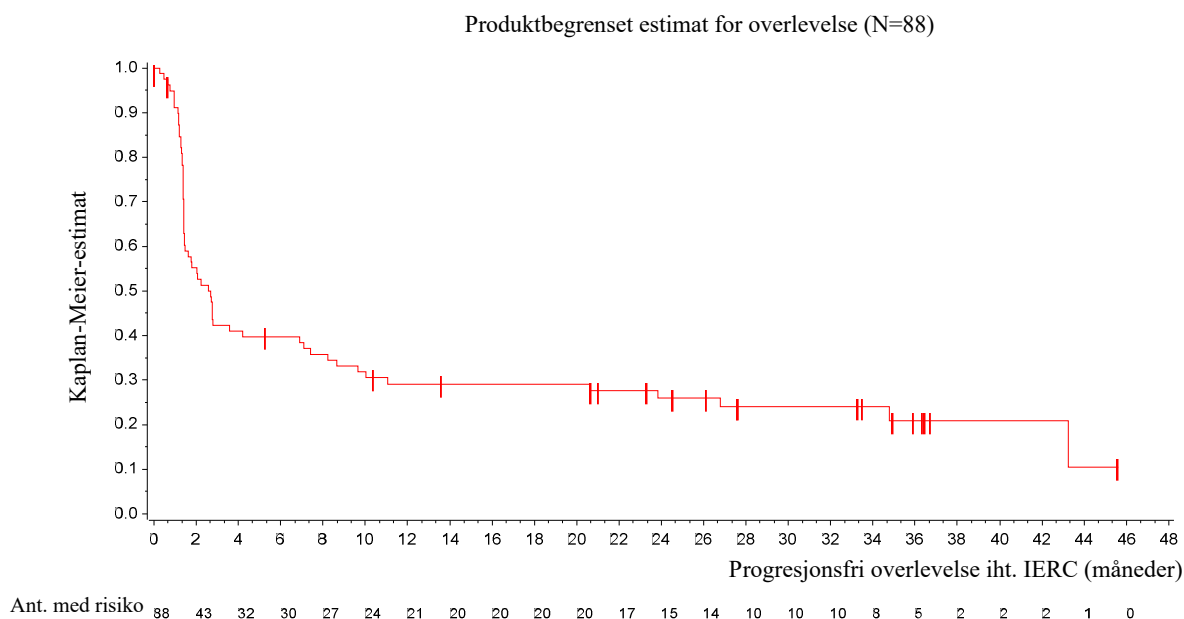
**CR eller PR ble bekreftet ved en senere tumorvurdering

^a Basert på antall pasienter med bekreftet respons (CR eller PR)

Median tid til respons var 6 uker (variasjonsbredde: 6 uker til 36 uker) etter den første dosen med avelumab. Det ble rapportert at av 29 pasienter med respons, responderte 22 (76 %) innen 7 uker etter den første dosen med avelumab.

Kaplan-Meier-estimer over PFS hos de 88 pasientene (del A) med metastatisk MCC er angitt i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-estimer for progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST v1.1, IERC (del A, oppfølgingstid på minimum 36 måneder)



Tumorprøver ble evaluert for PD-L1-tumorcelleekspresjon og for merkelcellepolyomavirus (MCV) ved bruk av en utprøvende immunhistokjemisk (IHC) analyse. Tabell 5 oppsummerer de objektive responsratene av PD-L1-uttrykk og MCV-status for pasienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del A).

Tabell 5: Objektive responsrater av PD-L1-uttrykk og MCV-tumorstatus hos pasienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del A)

	Avelumab ORR (95 % KI)*
PD-L1-uttrykk ved avslutning på ≥ 1 %	N=74 ^a
Positiv (n=58)	36,2 % (24,0, 49,9)
Negativ (n=16)	18,8 % (4,0, 45,6)
IHC-MCV-tumorstatus	N=77 ^b
Positiv (n=46)	28,3 % (16,0, 43,5)
Negativ (n=31)	35,5 % (19,2, 54,6)

IHC: immunhistokjemi, MCV: merkelcelle-polyomavirus, ORR: objektiv responsrate

*ORR (cut-off-dato 14. september 2018)

^a Basert på data fra pasienter som er evaluerbare for PD-L1

^b Basert på data fra pasienter som er evaluerbare for MCV ved immunhistokjemi (IHC)

Studie 003 del B – pasienter som ikke har fått systemisk behandling i en metastasesetting

Den viktigste målingen av effektdata var vedvarende respons, definert som objektiv respons (komplett respons (CR) eller partiell respons (PR)) med en varighet på minst 6 måneder. Sekundær måling av effektdata inkluderte BOR, DOR, PFS og OS.

Den primære analysen i del B inkluderte 116 pasienter som fikk minst én dose med avelumab med en oppfølgingstid på minimum 15 måneder ved avslutningen av datainnsamlingen (cut-off-dato 2. mai 2019).

Av de 116 pasientene var 81 (70 %) menn, median alder var 74 år (41 til 93 år), 75 (65 %) var hvite, og 72 (62 %) og 44 (38 %) hadde en ECOG-funksjonsstatus på henholdsvis 0 og 1.

Tabell 6 oppsummerer den primære analysen av effektendepunkter, inkludert estimerte 24-månedersrater av Kaplan-Meier for DOR og PFS, for pasienter som får den anbefalte dosen med avelumab for studie EMR100070-003, del B.

Tabell 6: Primær analyse av respons på avelumab 10 mg/kg annenhver uke hos pasienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del B)*

Effektendepunkter (del B) (per RECIST v1.1, IERC)	Resultater (N=116)
Varig respons ≥ 6 måneder (95 % KI)	30,2 % (22,0, 39,4)
Objektiv responsrate (ORR) Responsrate, CR+PR** n (%) (95 % KI)	46 (39,7 %) (30,7, 49,2)
Bekreftet beste totalrespons (BOR) Komplett respons (CR)** n (%) Partiell respons (PR)** n (%)	19 (16,4 %) 27 (23,3 %)
Responsvarighet (DOR)^a Median, måneder (95 % KI) Minimum, maksimum (måneder) ≥ 3 måneder med KM (95 % KI) ≥ 6 måneder med KM (95 % KI) ≥ 12 måneder med KM (95 % KI) ≥ 18 måneder med KM (95 % KI) ≥ 24 måneder med KM (95 % KI)	18,2 (11,3, ikke estimerbar) 1,2, 28,3 89 % (75, 95) 78 % (63, 87) 66 % (50, 78) 52 % (34, 67) 45 % (25, 63)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) Median PFS, måneder (95 % KI) 3-måneder PFS-rate med KM (95 % KI) 6-måneder PFS-rate med KM (95 % KI) 12-måneder PFS-rate med KM (95 % KI) 24-måneder PFS-rate med KM (95 % KI)	4,1 (1,4, 6,1) 51 % (42, 60) 41 % (32, 50) 31 % (23, 40) 20 % (12, 30)

KI: konfidensintervall, RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, IERC: *Independent Endpoint Review Committee*, KM: Kaplan-Meier

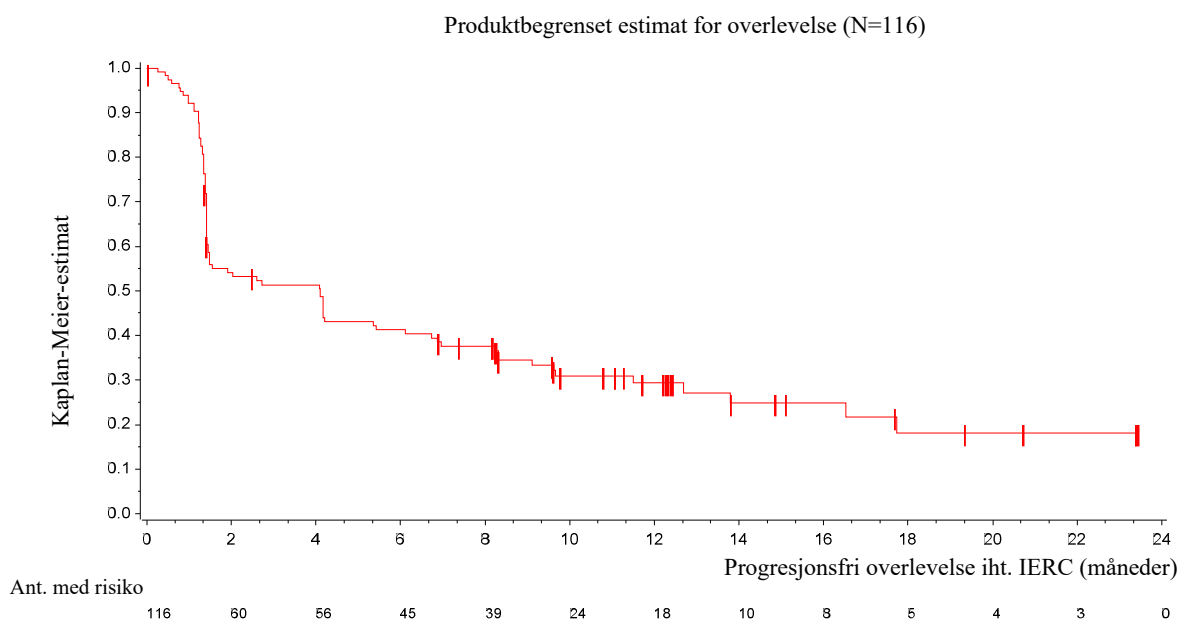
*Effektdata med en oppfølgingstid på minimum 15 måneder (cut-off-dato 2. mai 2019).

**CR eller PR ble bekreftet ved en senere tumorvurdering

^a Basert på antall pasienter med bekreftet respons (CR eller PR)

Figur 2 viser Kaplan-Meier-estimer for PFS fra en primær analyse med 116 pasienter som deltok i del B med en oppfølgingstid på minimum 15 måneder.

Figur 2: Kaplan-Meier-estimer for progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST v1.1, IERC (del B, N=116)



Tumorprøver ble evaluert for PD-L1 tumorcelleekspresjon og for MCV ved bruk av en utprøvende IHC analyse. Tabell 7 oppsummerer de objektive responsratene av PD-L1-uttrykk og MCV-status for pasienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del B).

Tabell 7: Objektive responsrater av PD-L1-uttrykk og MCV-tumorstatus hos pasienter med metastatisk MCC i studie EMR100070-003 (del B)

	Avelumab ORR (95 % KI)*
PD-L1-uttrykk ved avslutning på ≥ 1 %	N=108 ^a
Positiv (n=21)	61,9 % (38,4, 81,9)
Negativ (n=87)	33,3 % (23,6, 44,3)
IHC-MCV tumorstatus	N=107 ^b
Positiv (n=70)	34,3 % (23,3, 46,6)
Negativ (n=37)	48,6 % (31,9, 65,6)

IHC: immunhistokjemi, MCV: merkelcellepolyomavirus, ORR: objektiv responsrate

*ORR (cut-off-dato 2. mai 2019)

^aBasert på data fra pasienter som var evaluerbare for PD-L1

^bBasert på data fra pasienter som var evaluerbare for MCV med IHC

Lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (studie B9991001)

Effekten og sikkerheten av avelumab ble demonstrert i studie B9991001, en randomisert, åpen multisenterstudie utført med 700 pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke har progrediert etter 4–6 runder med førstelinje platinabasert kjemoterapi. Pasienter med autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krevde immunsuppresjon ble utelukket.

Randomisering ble stratifisert etter beste respons på kjemoterapi (CR/PR vs. stabil sykdom (SD)) og stedet for metastase (visceral vs. ikke-visceral) på tidspunktet for oppstart av førstelinjeinduksjonskjemoterapi. Pasienter ble randomisert (1:1) til å motta enten avelumab 10 mg/kg intravenøs infusjon hver 2. uke pluss beste støttende behandling (BSC) eller BSC alene.

Administrasjon av avelumab ble tillatt utover RECIST (Response Evaluation criteria in Solid Tumours) v1.1-definert progresjon av sykdom etter BICR (Blinded Independent Central Review) hvis pasienten var klinisk stabil og ble ansett for å ha klinisk nytte av utprøveren. Vurdering av tumorstatus ble utført ved baseline, 8 uker etter randomisering og deretter hver 8. uke opptil 12 måneder etter randomisering

og hver 12. uke etterpå til dokumentert sykdomsprogresjon basert på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1.

Demografiske karakteristikk og baselinekarakteristikk var generelt sett godt balansert mellom avelumab pluss BSC-armen og BSC alene-armen. Baselinekarakteristikk var median alder på 69 år (variasjonsbredde: 32 til 90), 66 % av pasientene var 65 år eller eldre, 77 % var menn, 67 % var hvite og ECOG PS var 0 (61 %) eller 1 (39 %) for begge armene.

For førstelinjeinduksjonskjemoterapi mottok 56 % av pasientene cisplatin pluss gemcitabin, 38 % av pasientene mottok karboplatin pluss gemcitabin og 6 % av pasientene mottok cisplatin pluss gemcitabin og karboplatin pluss gemcitabin (dvs. disse pasientene mottok én eller flere sykluser av hver kombinasjon). Beste respons på førstelinjeinduksjonskjemoterapi var CR eller PR (72 %) eller SD (28 %). Steder for metastase før kjemoterapi var visceral (55 %) eller ikke-visceral (45 %). 51 % av pasientene hadde PD-L1-positive tumorer. Seks prosent (6 %) av pasientene i avelumab pluss BSC-armen og 44 % av pasientene i BSC alene-armen mottok en annen PD-1-/PD-L1-sjekkpunkthemmer etter seponering av behandling.

Målingen av primært effektutfall var total overlevelse (OS) hos alle randomiserte pasienter og hos pasienter med PD-L1-positive tumorer. Progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1 var en ytterligere måling av effektutfall. Effektutfallene ble målt fra tidspunktet for randomisering etter 4 til 6 sykluser av platinabasert induksjonskjemoterapi.

PD-L1-statusen til tumoren ble vurdert ved hjelp av Ventana PD-L1-assayet (SP263). PD-L1-positivitet ble definert som at ≥ 25 % av tumorcellene farget for PD-L1; eller ≥ 25 % av immuncellene farget for PD-L1 dersom > 1 % av tumorområdet inneholdt immunceller eller 100 % av immuncellene farget for PD-L1 = 1 % av tumorområdet inneholdt immunceller.

Ved pre-spesifisert interimanalyse (cut-off dato 21. oktober 2019) oppfylte studie B9991001 det primære endepunktet for OS i begge koprime populasjoner: i alle randomiserte pasienter med en median OS på 21,4 måneder (95 % KI: 18,9, 26,1; HR 0,69. 95 % KI: 0,556, 0,863) i avelumab pluss BSC-armen og med en median OS på 14,3 måneder (95 % KI: 12,9, 17,8) i BSC alene-armen. For pasienter med PD-L1-positive tumorer ble ikke medianen for OS nådd (95 % KI: 20,3, ikke nådd; HR 0,56, 95 %, KI: 0,404, 0,787) i avelumab pluss BSC-armen og medianen for OS i BSC alene-armen var 17,1 måneder (95 % KI: 13,5, 23,7). Oppdaterte OS-resultater ved cut-off-dato 19. januar 2020 og PFS-data ved cut-off dato 21. oktober 2019 er presentert i tabell 8 og i figur 3 og figur 4 under.

Tabell 8: Effektresultater etter PD-L1-uttrykk i studie B9991001

Effekt-endepunkter	Avelumab pluss BSC (N=350)	BSC (N=350)	Avelumab pluss BSC (N=189)	BSC (N=169)	Avelumab pluss BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Alle randomiserte pasienter		PD-L1-positive tumorer		PD-L1-negative tumorer ^c	
Total overlevelse (OS)^a						
Hendelser (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Median i måneder (95 % KI)	22,1 (19,0; 26,1)	14,6 (12,8; 17,8)	IE (20,6; IE)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
Hazard ratio (95 % KI)	0,70 (0,564; 0,862)		0,60 (0,439; 0,833)		0,83 (0,603; 1,131)	
2-sidig p-verdi ^d	0,0008		0,0019		-	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)^{b, e, f}						
Hendelser (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Median i måneder (95 % KI)	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 % KI)	0,62 (0,519; 0,751)		0,56 (0,431; 0,728)		0,63 (0,474; 0,847)	
2-sidig p-verdi ^d	<0,0001		<0,0001		-	

KI: Konfidensintervall; K-M: Kaplan-Meier, IE: ikke estimerbart

Merk: 72 pasienter (22 pasienter i avelumab pluss BSC-armen og 50 pasienter i BSC alene-armen) hadde en tumor med en ukjent PD-L1-status

^a OS cut-off dato 19. januar 2020

^b PFS cut-off dato 21. oktober 2019

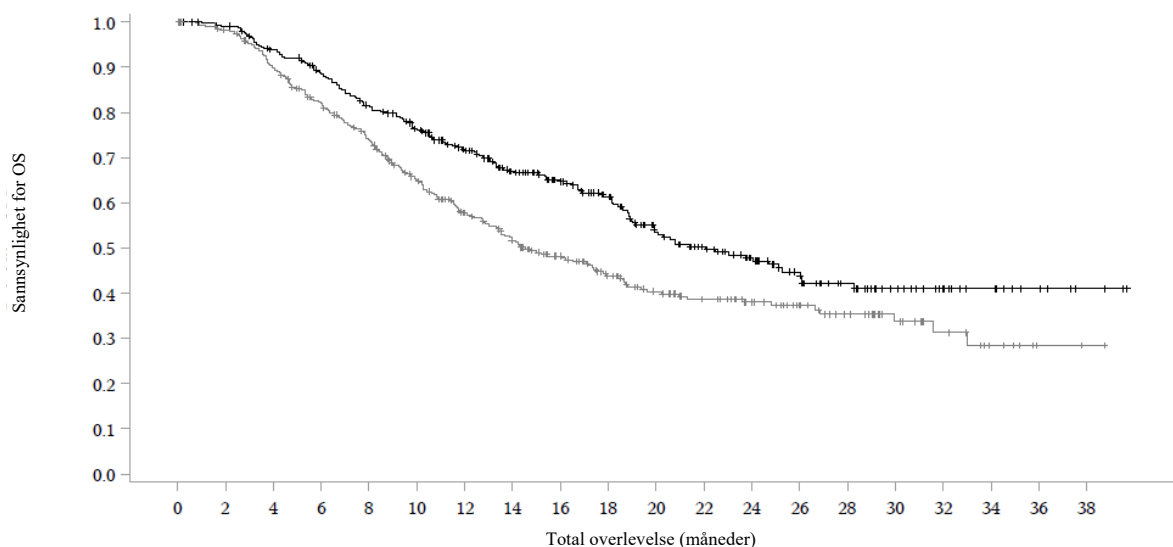
^c PD-L1-negative populasjonsanalyser var utforskende, og ingen formelle tester ble utført

^d p-verdi basert på stratifisert log-rank

^e Basert på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1

^f PFS-sensoreringsårsaker følger hierarkiet i sekvensiell rekkefølge: ingen adekvat baselinevurdering, oppstart av ny behandling mot kreft, hendelse etter 2 eller flere manglende vurderinger, tilbaketrekking av samtykke, tapt ved oppfølging, ingen adekvat tumorvurdering etter baseline, pågående uten en hendelse

Figur 3: Kaplan-Meier-estimer for total overlevelse (OS) etter PD-L1-uttrykk (cut-off dato 19. januar 2020) – Fullstendig analysesett

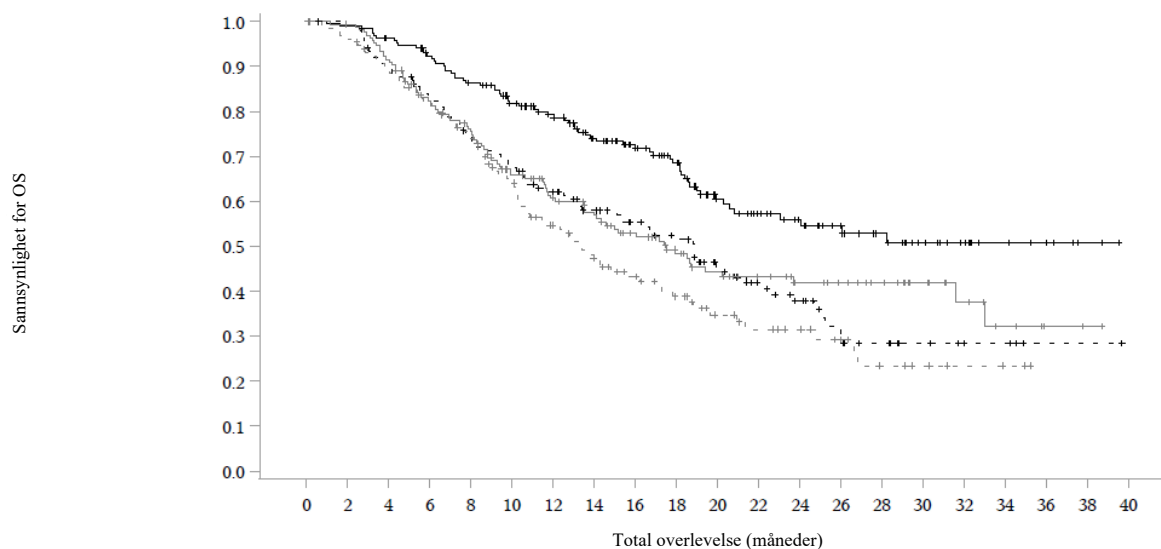


Ant. med risiko

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 randomiserte pasienter



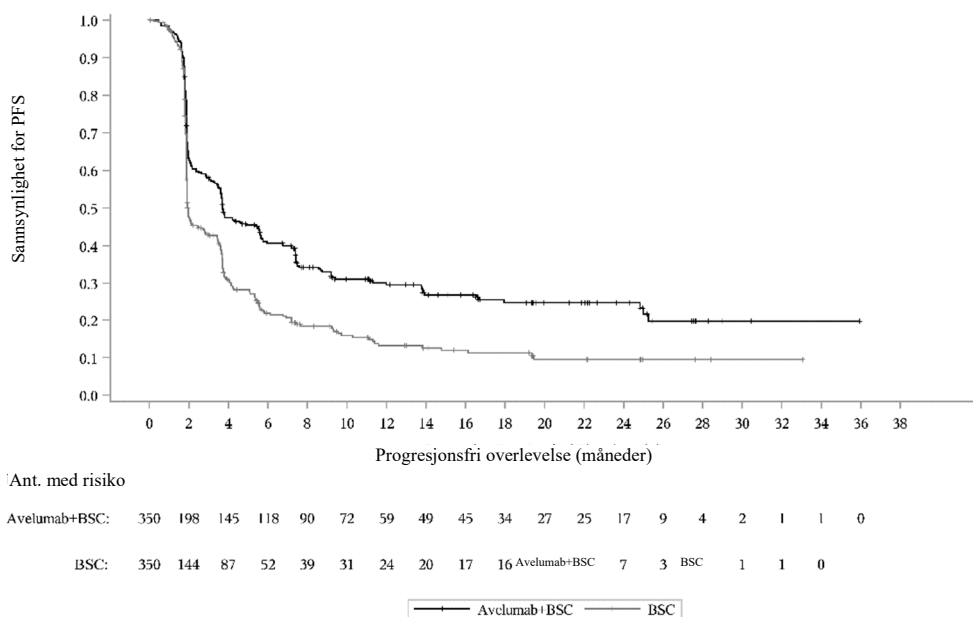
Ant. med risiko

Avelumab+BSC (PD-L1-positive):	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-negative):	139	137	123	112	99	91	78	68	60	54	39	32	25	17	12	7	5	4	1	1	0
BSC (PD-L1-positive):	169	165	152	132	119	97	82	74	61	50	43	34	28	25	21	14	9	5	2	1	0
BSC (PD-L1-negative):	131	126	114	103	91	77	60	50	41	33	23	19	16	12	7	5	3	2	0		

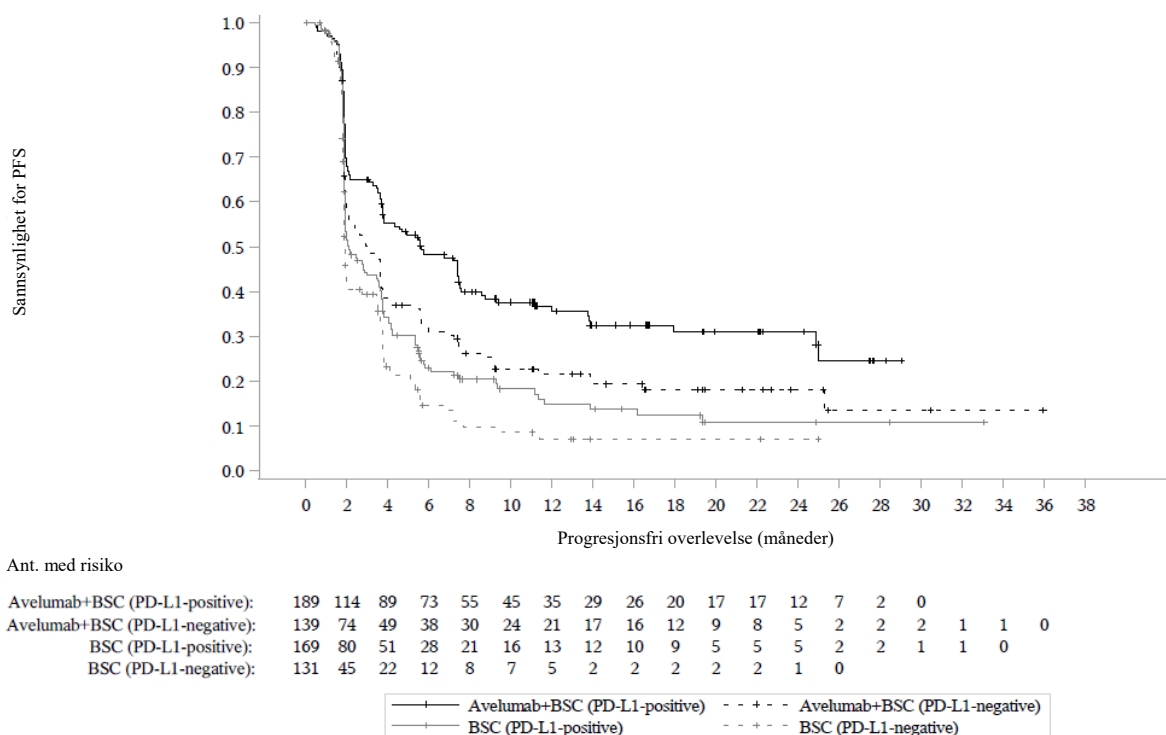
—+—+—+ Avelumab+BSC (PD-L1-positive) - - - - Avelumab+BSC (PD-L1-negative)
 - - - - BSC (PD-L1-positive) - - - - BSC (PD-L1-negative)

(B): Pasienter etter PD-L1 uttrykk

Figur 4: Kaplan-Meier-estimer for progresjonsfri overlevelse (PFS) etter PD-L1-uttrykk basert på BICR-vurdering (RECIST v1.1) (cut-off dato 21. oktober 2019) – fullstendig analysesett



(A): Alle randomiserte pasienter



(B): Pasienter etter PD-L1 uttrykk

Nyrecellekarsinom (studie B9991003)

Sikkerhet og effekt av avelumab i kombinasjon med aksitinib ble demonstrert i studie B9991003, en randomisert, åpen multisenterstudie av avelumab i kombinasjon med aksitinib hos 886 pasienter med ubehandlet, avansert eller metastatisk RCC med en klarcellet komponent.

Pasienter ble inkludert uavhengig av prognostisk risikogruppe eller tumor PD-L1-uttrykk og måtte ha minst én målbar lesjon, som definert av RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

versjon 1.1, som ikke hadde vært bestrålt tidligere. Pasienter med tidligere systemisk behandling rettet mot avansert eller metastatisk RCC, tidligere systemiske immunterapibehandlinger med IL-2, IFN- α , anti-PD-L1 eller anti-CTLA-4-antistoffer, eller aktiv hjernemetastase, aktiv autoimmun sykdom som kan forverres av immunstimulerende midler og andre maligniteter i anamnesen i løpet av de siste 5 årene og organtransplantasjonsmottakere ble ekskludert.

Randomisering ble stratifisert i henhold til ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sin funksjonsstatus (*Performance Status, PS*) (0 vs. 1) og region (USA vs Canada/Vest-Europa vs resten av verden). Pasienter ble randomisert (1:1) til én av de følgende behandlingsarmene:

- Avelumab 10 mg/kg intravenøs infusjon hver 2. uke i kombinasjon med aksitinib 5 mg peroralt to ganger daglig (n=442). Pasienter som tolererte aksitinib 5 mg to ganger daglig uten aksitinib-relaterte bivirkninger av grad 2 eller høyere i 2 sammenhengende uker, kunne øke til 7 mg og deretter til 10 mg to ganger daglig. Aksitinib kunne seponeres eller reduseres til 3 mg to ganger daglig og deretter til 2 mg to ganger daglig for å håndtere toksisitet.
- Sunitinib 50 mg peroralt én gang daglig i 4 uker etterfulgt av 2 ukers pause (n=444) frem til radiografisk eller klinisk progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Behandling med avelumab og aksitinib fortsatte frem til RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon av en BICR-vurdering (*Blinded Independent Central Review*) eller uakseptabel toksisitet. Administrering av avelumab og aksitinib var godkjent utover RECIST-definert sykdomsprogresjon basert på forskerens vurdering av pasientens nytte-/risikoforhold og kliniske tilstand, inkludert funksjonsstatus, kliniske symptomer, bivirkninger og laboratoriedata. De fleste (n=160, 71,4 %) pasientene med progressiv sykdom fortsatte behandling med begge legemidlene etter progresjon. Evaluering av tumorstatus ble gjort ved baseline, etter randomisering i uke 6, og deretter hver 6. uke inntil 18 måneder etter randomisering, og deretter hver 12. uke inntil dokumentert og bekreftet sykdomsprogresjon i henhold til BICR.

Primære effektendepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS), som vurdert av BICR ved bruk av RECIST v1.1, og total overlevelse (OS) ved førstelinjebehandling av pasienter med avansert RCC som har PD-L1-positive tumorer (PD-L1-uttrykk ≥ 1 %). De viktigste sekundære endepunktene var PFS basert på BICR-vurdering i henhold til RECIST v1.1 og OS uavhengig av PD-L1-uttrykk. PD-L1-status ble fastslått ved bruk av immunhistokjemi. Ytterligere sekundære endepunkter omfattet objektiv respons (OR), tid til respons (TTR) og varighet av respons (DOR).

Studiepopulasjonskarakteristika: median alder på 61 år (variasjonsbredde: 27,0 til 88,0), 38 % av pasientene var 65 år eller eldre, 75 % var menn, 75 % var kaukasiske og ECOG-funksjonsstatus var 0 (63 %) eller 1 (37 %).

Pasientfordeling i risikogrupper i henhold til IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) var 21 % lav risiko, 62 % intermediær risiko og 16 % høy risiko.

Pasientfordeling i risikogrupper i henhold til MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) var 22 % lav risiko, 65 % intermediær risiko, og 11 % høy risiko.

Effektresultater angitt i tabell 9 og figur 5 er basert på tidspunktet for cut-off dato den 28. januar 2019. Med en median OS-oppfølging på 19 måneder, var OS-data umodne med 27 % dødsfall. Observerte hazard ratio (HR) for OS var 0,80 (95 % KI: 0,616, 1,027) for avelumab i kombinasjon med aksitinib sammenlignet med sunitinib.

Tabell 9: Effektresultater fra studie B9991003 hos pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk

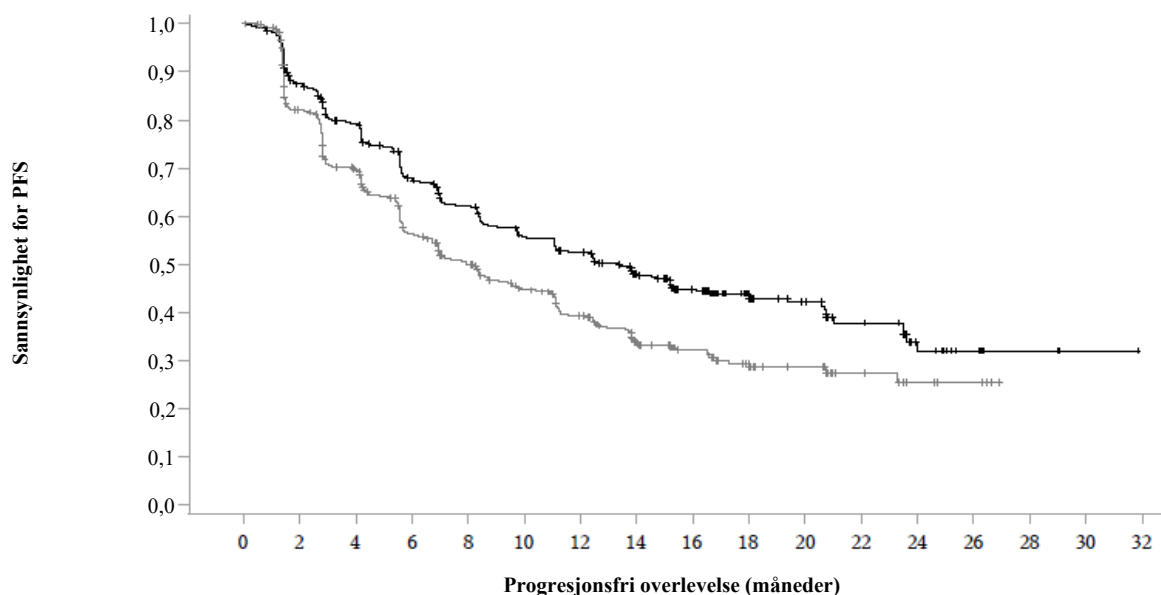
Effektendepunkter (basert på BICR-vurdering)	Avelumab pluss aksitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Hendelser (%)	229 (52)	258 (58)
Median i måneder (95 % KI)	13,3 (11,1, 15,3)	8,0 (6,7, 9,8)
Hazard ratio (95 % KI)	0,69 (0,574, 0,825)	
p-verdi*	< 0,0001	
12-måneders PFS-rate iht. K-M, (95 % KI)**	52,4 % (47,4, 57,2)	39,2 % (34,1, 44,2)
18-måneders PFS-rate iht. K-M, (95 % KI)**	43,9 % (38,8, 49,0)	29,3 % (24,2, 34,6)
Bekreftet objektiv responsrate (ORR)		
Objektiv responsrate (ORR) n (%) (95 % KI)	232 (52,5) 47,7, 57,2	121 (27,3) 23,2, 31,6
Fullstendig respons (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Partiell respons (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Tid til respons (TTR)		
Median, måneder (variasjonsbredde)	2,7 (1,2, 20,7)	4,0 (1,2, 18,0)
Varighet av respons (DOR)		
Median, måneder (95 % KI)	18,5 (17,8, IE)	IE (16,4, IE)

BICR: Blinded Independent Central Review (blindet, uavhengig sentral gjennomgang), KI: konfidensintervall, K-M: Kaplan-Meier, IE: ikke estimerbart.

* ensidig p-verdi basert på stratifisert log-rank.

** KI uthentes ved bruk av log-rank-transformering med revers transformering til ikke-transformert skala.

Figur 5: Kaplan-Meier-estimer for progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på BICR-vurdering hos pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk

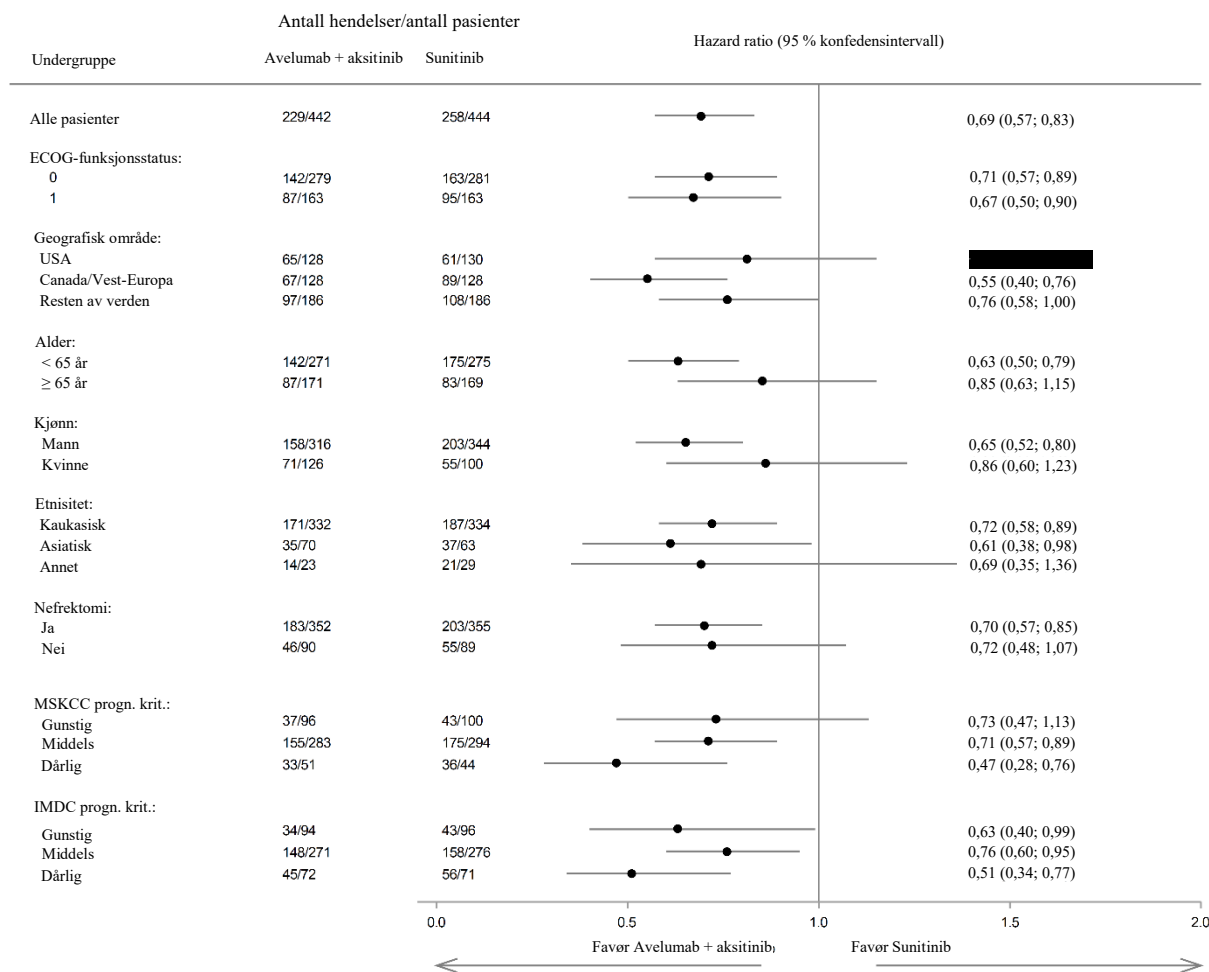


Antall med risiko																		
Avelumab + aksitinib:	442	362	317	264	238	209	194	146	114	79	56	35	18	10	3	1	0	
Sunitinib:	444	328	269	207	176	145	120	86	61	40	27	15	8	6	0			

— Avelumab + aksitinib: (N=442, hendelser=229, median=13,3 måneder, 95 % KI (11,1, 15,3))
 — Sunitinib: (N=444, hendelser=258, median=8,0 måneder, 95 % KI (6,7, 9,8))

Forbedring i PFS ble observert i forhåndsspesifiserte undergrupper.

Figur 6: Balansediagram over progresjonsfri overlevelse basert på BICR-vurdering hos pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Bavencio i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved merkelcellekarsinom, urotelialt karsinom og nyrecellekarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til avelumab ble vurdert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell for avelumab som monoterapi og avelumab i kombinasjon med aksitinib.

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse for avelumab som monoterapi og i kombinasjon med aksitinib, er det ikke forventet noen kliniske relevante forskjeller i eksponeringen av avelumab mellom de to alternativene ved administrering hver 2. uke ved 800 mg eller 10 mg/kg.

Distribusjon

Det forventes at avelumab distribueres i den systemiske sirkulasjonen og i mindre grad i ekstracellulære rom. Distribusjonsvolumet ved steady-state var 4,72 l.

I samsvar med begrenset ekstravaskulær distribusjon er distribusjonsvolumet av avelumab lite ved steady-state. Som forventet for et antistoff, bindes ikke avelumab til plasmaproteiner på en spesifikk måte.

Eliminasjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse fra 1629 pasienter er verdien av total systemisk clearance (CL) på 0,59 l/dag. I den supplerende analysen ble det påvist at CL av avelumab reduseres over tid: den største median maksimale reduksjonen (% variasjonskoeffisient [CV%]) fra baselineverdien med forskjellige tumortyper var ca. 32,1 % (CV 36,2 %).

Steady-state konsentrasjoner av avelumab ble nådd etter ca. 4 til 6 uker (2 til 3 sykluser) med gjentatt dosering ved 10 mg/kg hver 2. uke, og systemisk akkumulering var ca. 1,25 ganger høyere.

Halveringstiden for eliminering ($t_{1/2}$) ved den anbefalte dosen er 6,1 dager basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksponeringen av avelumab økte proporsjonalt med dosen i en variasjonsbredde på 10 mg/kg til 20 mg/kg hver 2. uke.

Når avelumab 10 mg/kg ble administrert i kombinasjon med aksitinib 5 mg, var respektiv eksponering av avelumab og aksitinib uendret sammenlignet med de enkeltstående legemidlene. Det fantes ikke bevis for å antyde en klinisk relevant endring i clearance av avelumab over tid hos pasienter med avansert RCC.

Spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse antydte ingen forskjell i total systemisk clearance av avelumab basert på alder, kjønn, rase, PD-L1-status, tumorbelastning, nedsatt nyrefunksjon og lett eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Total systemisk clearance øker med kroppsvekt. Steady-state-eksponering var tilnærmet homogen over en bred variasjonsbredde av kroppsvekt (30 til 204 kg) ved normal dosering etter kroppsvekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk viktige forskjeller i clearance av avelumab ble funnet mellom pasienter med lett nedsatt (glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) 60 til 89 ml/min, Cockcroft-Gault kreatininclearance (CrCL), n=623), moderat nedsatt (GFR 30 til 59 ml/min, n=320) og pasienter med normal (GFR \geq 90 ml/min, n=671) nyrefunksjon.

Avelumab er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR 15 til 29 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke funnet noen klinisk viktige forskjeller i clearance av avelumab mellom pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller bilirubin mellom 1 og 1,5 ganger ULN, n=217) og normal leverfunksjon (bilirubin og ASAT \leq ULN, n=1388) i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Nedsatt leverfunksjon ble definert av kriteriene til National Cancer Institute (NCI) angående leverdysfunksjon.

Avelumab er ikke undersøkt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin mellom 1,5 og 3 ganger ULN) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin $>$ 3 ganger ULN).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper ved intravenøs administrering av doser på 20, 60 eller 140 mg/kg én gang i uken i 1 måned og 3 måneder. Etter 3 måneders doseringsperiode fulgte 2 måneders rekonvalesensperiode. Perivaskulær mononukleær "cellcuffing" ble observert i hjerne og ryggmarg hos aper behandlet med avelumab ved \geq 20 mg/kg i 3 måneder. Selv om det ikke var en klar relasjon mellom dose og respons, kan det ikke utelukkes at dette resultatet var relatert til behandlingen med avelumab.

Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr med avelumab. Det er antatt at PD-1/PD-L1-signalveien er involvert i opprettholdelse av toleranse til fosteret gjennom graviditeten. Det er påvist i murine dyremodeller at blokkering av PD-L1-signalveien forstyrrer toleransen til fosteret og fører til en økning i fosterdød. Disse resultatene indikerer en potensiell risiko for at administrering av avelumab under graviditet kan forårsake fosterskader, inkludert økt hyppighet av abort eller dødfødsel.

Ingen studier er blitt utført for å evaluere potensialet av avelumab for karsinogenitet eller gentoksisitet.

Det er ikke utført fertilitetsstudier med avelumab. I 1 måneds og 3 måneders toksikologistudier med gjentatt dosering hos aper var det ingen merkbare effekter på kjønnsorganer hos hannaper. Mange av hannapene brukt i disse studiene var ikke kjønnsmodne. Derfor kan det ikke trekkes noen tydelige konklusjoner vedrørende effekter på kjønnsorganer hos hannaper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol
Eddiksyre, konsentrert
Polysorbat 20
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år

Etter åpning

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet fortynnes og infunderes umiddelbart etter åpning.

Etter klargjøring av infusjon

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den fortynnete oppløsningen er demonstrert i 24 timer ved 20 °C til 25 °C og rombelysning. Av mikrobiologiske hensyn bør den fortynnete oppløsningen infunderes umiddelbart med mindre fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml konsentrat i et hetteglass (type I glass) med halobutylgummipropp og aluminiumsforsegling med avtagbart plastlokk.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bavencio er kompatibel med infusjonsposer av polyetylen, polypropylen og etylenvinylacetat, glassflasker, infusjonssett av polyvinylklorid og in-line-membranfiltre av polyetersulfon med en porestørrelse på 0,2 mikrometer.

Instruksjoner for håndtering

Det skal brukes aseptisk teknikk for klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning.

- Hetteglassene skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Bavencio er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. Dersom oppløsningen er grumsete, misfarget eller inneholder partikler, skal hetteglasset kastes.
- En infusjonspose av egnet størrelse (helst 250 ml) med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning skal brukes. Det nødvendige volumet av Bavencio skal trekkes opp av hetteglass(ene) og overføres til infusjonsposen. Alle delvis brukte eller tomme hetteglass må kastes.
- Den fortynnede oppløsningen skal blandes forsiktig ved å vende posen for å unngå skumdannelse eller overdreven blanding av oppløsningen.
- Oppløsningen skal inspiseres for å sikre at den er klar, fargeløs og uten synlige partikler. Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart etter klargjøring.
- Det skal ikke administreres andre legemidler gjennom den samme intravenøse slangen. Administrer infusjonsvæsken, oppløsningen ved bruk av et sterilt, ikke-pyrogent, lavt proteinbindende 0,2 mikrometer in-line-filter eller tilleggsfilter, som beskrevet i pkt. 4.2.

Etter administrering av Bavencio skal slangen skylles med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fortynnede oppløsningen skal ikke fryses eller ristes. Hvis nedkjølt, la den fortynnede oppløsningen i de intravenøse posene nå romtemperatur før bruk.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1214/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2017

Dato for siste fornyelse: 23. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkelen 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Bavencio i hver medlemsstat må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet med den nasjonale kompetente myndigheten, om innholdet i og formatet til utdanningsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og eventuelt andre aspekter av programmet.

Målet med utdanningsprogrammet er å øke bevisstheten om og gi informasjon om tegn og symptomer på visse viktige identifiserte risikoer av avelumab, inkludert immunrelatert pneumonitt, hepatitt, kolitt, pankreatitt, myokarditt, skjoldbruskkjertelforstyrrelser, binyreinsuffisiens, diabetes mellitus type 1, nefritt og nedsatt nyrefunksjon, myositt, nedsatt hypofysefunksjon, uveitt, Guillain-Barré-syndrom og infusjonsrelaterte reaksjoner, og hvordan disse skal håndteres.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke Bavencio i alle medlemsstater hvor Bavencio markedsføres, har tilgang til/gis følgende utdanningspakke:

- Brosjyre med pasientinformasjon
- Pasientkort

Utdanningsmateriellet for pasienter skal inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Brosjyren med pasientinformasjon
- Pasientkortet

Brosjyren med pasientinformasjon skal inneholde følgende hovedbeskjeder:

- Kort introduksjon og formålet med verktøyet
- Kort introduksjon til behandling med Bavencio
- Anbefaling om å konsultere pakningsvedlegget
- Informasjon om at avelumab kan forårsake alvorlige bivirkninger under eller etter behandling, som må behandles omgående og en advarsel om viktigheten av å være klar over tegn og symptomer mens man mottar behandling med avelumab
- Påminnelse om viktigheten av å rådføre seg med lege før noen endringer i behandlingen eller i tilfelle bivirkninger

Pasientkortet skal inneholde følgende hovedbeskjeder:

- Kort introduksjon til avelumab (indikasjon og formål med dette verktøyet)
- Beskrivelse av hovedtegnene og symptomene på følgende sikkerhetsproblemer og en påminnelse om viktigheten av å umiddelbart underrette den behandlende legen dersom symptomer oppstår, vedvarer eller forverres:
 - Immunrelatert pneumonitt
 - Immunrelatert hepatitt
 - Immunrelatert kolitt
 - Immunrelatert pankreatitt
 - Immunrelatert myokarditt
 - Immunrelaterte endokrinopater (diabetes mellitus, skjoldbruskkjertelforstyrrelser, binyreinsuffisiens)
 - Immunrelatert nefritt og nedsatt nyrefunksjon
 - Andre immunrelaterte bivirkninger inkludert myositt, nedsatt hypofysefunksjon, uveitt og Guillain-Barré-syndrom
 - Infusjonsrelaterte reaksjoner
- Advarsel til pasienter om viktigheten av å umiddelbart rådføre seg med lege dersom de utvikler noen av de opplistede tegnene og symptomene og om viktigheten av at de ikke forsøker å behandle seg selv.
- Påminnelse om å alltid bære med seg pasientkortet og å vise det til alt helsepersonell som behandler dem.

- Kortet skal også anmode om å fylle ut kontaktopplysninger om legen og omfatte en advarsel til alt helsepersonell som behandler pasienten til enhver tid, inkludert ved nødsfall, om at pasienten bruker Bavencio.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bavencio 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
avelumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml konsentrat inneholder 20 mg avelumab.
Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 200 mg avelumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Mannitol, konsentrert eddiksyre, polysorbat 20, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

200 mg/10 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1214/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bavencio 20 mg/ml sterilt konsentrat
avelumab
i.v. etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Bavencio 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning avelumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bavencio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bavencio
3. Hvordan du bruker Bavencio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bavencio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bavencio er og hva det brukes mot

Bavencio inneholder virkestoffet avelumab, et monoklonalt antistoff (en type protein) som fester seg til et målprotein i kroppen kalt PD-L1.

PD-L1 finnes på overflaten av visse kreftceller og bidrar til å beskytte dem fra å bli oppdaget av kroppens naturlige immunforsvar. Bavencio binder seg til PD-L1 og kan bidra til at immunsystemet går til angrep på kreftcellene.

Bavencio brukes hos voksne til å behandle:

- Merkelcellekarsinom (MCC), **en sjelden type hudkreft**, når den er metastatisk (har spredt seg til andre deler av kroppen).
- Urotelialt karsinom (UC), **en type kreft som stammer fra urinveiene**, når den er avansert eller metastatisk (har spredt seg videre utover fra urinblæren eller til andre deler av kroppen). Bavencio blir brukt som vedlikeholdsbehandling, dvs. brukt for å forhindre forverring, hvis svulsten ikke har vokst etter platinabasert kjemoterapi som første behandling.
- Nyrecellekarsinom (RCC), **en type nyrekreft**, når den er avansert (har spredt seg videre utover fra nyrene eller til andre deler av kroppen).

Ved nyrecellekreft brukes Bavencio i kombinasjon med aksitinib.

Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget for legemidlet som inneholder aksitinib. Spør legen din dersom du har noen spørsmål om aksitinib.

2. Hva du må vite før du bruker Bavencio

Bruk ikke Bavencio

- dersom du er allergisk overfor avelumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Blodprøver og vektkontroll:

Legen din kommer til å sjekke den generelle helsetilstanden din før og under behandling med Bavencio.

Det vil bli tatt blodprøver under behandlingen, og legen din kommer til å overvåke vekten din før og under behandlingen.

Snakk med legen din før du får Bavencio:

Det kan forårsake bivirkninger (se avsnitt 4). Vær oppmerksom på at disse symptomene noen ganger er forsinket og kan utvikles etter den siste dosen din. Dersom du opplever noen av disse symptomene, **skal du oppsøke øyeblikkelig legehjelp.**

- reaksjoner forbundet med infusjonen (infusjonsrelaterte reaksjoner)
- problemer på grunn av lungebetennelse (pneumonitt)
- leverbetennelse (hepatitt) eller andre leverproblemer
- betennelse i tarmen (kolitt), diaré (vandig, løs eller bløt avføring), hyppigere avføring enn normalt
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i hjertet (myokarditt)
- problemer med de hormonproduserende kjertlene dine (skjoldbruskkjertelen, binyrene og hypofysen) som påvirker hvordan disse kjertlene virker
- diabetes type 1, inkludert syre i blodet på grunn av diabetes (diabetisk ketoacidose)
- nyreproblemer
- betennelse i musklene (myositt)

Dersom du opplever noen av disse symptomene mens du bruker Bavencio, skal du **ikke** prøve å behandle dem selv med andre legemidler. Det kan hende legen din

- gir deg andre legemidler for å forhindre komplikasjoner og redusere symptomer
- utsetter den neste dosen med Bavencio
- eller stopper behandlingen din med Bavencio.

Rådfør deg med legen din eller sykepleier før du får Bavencio dersom:

- du har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler).
- du har hiv (humant immunsviktvirus) eller aids (ervert immunsviktsyndrom).
- du har eller noen gang har hatt en kronisk virusinfeksjon i leveren, inkludert hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV).
- du får legemidler for å undertrykke immunsystemet.
- du har gjennomgått organtransplantasjon.

Barn og ungdom

Bavencio er ikke undersøkt hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Bavencio

Snakk med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

Bavencio kan skade det ufødte barnet ditt. Rådfør deg med legen din før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke bruke Bavencio dersom du er gravid, med mindre legen din spesifikt anbefaler det.

Dersom du er en kvinne i fertil alder, må du bruke sikre prevensjonsmidler mens du er under behandling med Bavencio og i minst 1 måned etter den siste dosen.

Amming

Snakk med legen din dersom du ammer.

Du skal **ikke** amme mens du får Bavencio og i minst 1 måned etter den siste dosen din.

Det er ukjent om Bavencio blir skilt ut i morsmelk. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler ubehag, skal du **ikke** kjøre bil eller bruke maskiner etter at du har fått Bavencio. Tretthet er en svært vanlig bivirkning av Bavencio, og kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Bavencio har et lavt natriuminnhold

Bavencio inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, dvs. så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Bavencio

Du vil få Bavencio på et sykehus eller en klinikk, under oppsyn av en erfaren kreftlege.

Hvor mye Bavencio du får

Den anbefalte dosen med avelumab er 800 mg hver 2. uke. Legen din kommer til å avgjøre hvor mange behandlinger du trenger.

Hvordan du får Bavencio

Du kommer til å få Bavencio som en infusjon (et drypp) inn i en vene (intravenøst) over en periode på 1 time, hver 2. uke. Bavencio vil bli tilsatt i en infusjonspose sammen med natriumkloridoppløsning før bruk.

Før du får Bavencio

I minimum 4 av de første behandlingene, kommer du til å få paracetamol og et antihistamin før du får Bavencio, for å forhindre mulige bivirkninger knyttet til infusjonen. Det kan hende legen din bestemmer seg for å fortsette å gi deg disse legemidlene før alle behandlinger med Bavencio, avhengig av hvordan kroppen din reagerer på behandlingen.

Dersom du går glipp av en dose med Bavencio

Det er veldig viktig at du overholder alle timeavtalene dine for å få Bavencio. Dersom du går glipp av en timeavtale, må du rådføre deg med legen din om når du skal ha den neste dosen.

Dersom du avbryter behandling med Bavencio

Du skal **ikke** avbryte behandlingen med Bavencio uten at du har diskutert dette med legen din. En avbrutt behandling kan stoppe virkningen av legemidlet.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene kan oppstå uker eller måneder etter den siste dosen din.

Bavencio virker på immunsystemet og kan forårsake betennelse i deler av kroppen din (se avsnitt 2). Betennelse kan forårsake alvorlige skader i kroppen, og noen betennelsestilstander kan være livstruende og kreve behandling eller at behandlingen med Bavencio stoppes.

Oppsøk øyeblikkelig legehjelp dersom du får betennelse i noen deler av kroppen, eller dersom du har noen av følgende tegn eller symptomer, eller hvis de forverres:

- Tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner som **pustevansker eller hvesende pust, frysninger eller skjelving, utslett eller eksem på huden, rødlig hud, lavt blodtrykk** (ørhet, tretthet, kvalme), **feber, ryggsmarter og magesmerter**. Dette er svært vanlig.
- Tegn på betennelse i hormonproduserende kjertler (som kan påvirke hvordan kjertlene fungerer) kan omfatte **ekstrem tretthet, hurtig hjerterytme, økt svetting, endring i humør eller oppførsel**, som irritabilitet eller glemsomhet, **kuldefølelse, svært lavt blodtrykk** (besvimelse, ørhet, tretthet, kvalme), **vektendring eller hodepine**. Dette er svært vanlig for skjoldbruskkjertelen, vanlig for binyrene og mindre vanlig for hypofysen.
- Tegn på lungebetennelse (pneumonitt) kan være **pustevansker** eller **hoste**. Dette er vanlig.
- Tegn på tarmbetennelse (kolitt) kan omfatte **diaré** (løs avføring) eller **mer avføring enn normalt, blod i avføringen eller mørk, tjæreaktig, seig avføring** eller **kraftige magesmerter (buksmarter)** eller **ømhet**. Dette er vanlig.
- Tegn på leverproblemer, inkludert leverbetennelse (hepatitt) kan omfatte **gulfarging av huden** (gulsott) eller det **hvite i øynene dine, kraftig kvalme eller oppkast, smerter på høyre side av magen** (buken), **tretthet, mørk urin** (te-farget), **blødning eller flere blåmerker enn normalt, at du føler deg mindre sulten enn normalt, tretthet** eller **tester som viser unormal leverfunksjon**. Dette er vanlig.
- Tegn på bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt) kan omfatte **smerter i magen, kvalme og oppkast**. Dette er mindre vanlig.
- Tegn på hjertebetennelse (myokarditt) kan omfatte **pustevansker, svimmelhet** eller **besvimelse, feber, brystsmarter** og **stramming i brystet** eller **influensalignende symptomer**. Dette er mindre vanlig.
- Tegn på type 1 diabetes kan omfatte at man **føler seg mer sulten** eller **tørst enn normalt, behov for å urinere hyppigere, vekttap** og **tretthet**. Dette er mindre vanlig.
- Tegn på nyrebetennelse kan omfatte **unormale prøver av nyrefunksjonen, at man må urinere sjeldnere enn vanlig, blod i urinen** eller **hevelse i ankene**. Dette er mindre vanlig.
- Tegn på betennelse i muskler (myositt) kan omfatte **muskelsmerter** eller **muskelsvakhet**. Dette er mindre vanlig.

Du skal ikke prøve å behandle deg selv med andre legemidler.

Andre bivirkninger

Noen bivirkninger har kanskje ingen symptomer og kan bare oppdages gjennom blodprøver.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med avelumab alene:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller
- kvalme, løs avføring, forstoppelse, oppkast
- smerter i magen, rygg smerter, leddsmerter
- hoste, kortpustethet
- tretthet eller svakhet (fatigue)
- feber
- hevelser i armer, føtter eller ben
- vekttap, føle seg mindre sulten

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- reduksjon i antallet av en type hvite blodceller (lymfocytter)
- reduksjon i antall blodplater
- økninger i blodtrykk
- lavt natriumnivå
- hodepine, svimmelhet
- føle seg kald
- tørrhet i munnen
- økt mengde leverenzymmer i blodet
- økt mengde enzymer fra bukspyttkjertelen i blodet
- hudutslett, kløe
- muskelsmerter
- influensalignende sykdom (inkludert feberfølelse, verkende muskler)
- nummenhet, prikking, svakhet, brennende følelse i armer og ben

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- rødhet i huden
- hemmet tarmpassasje
- rød, kløende, skjellede flekker på huden, tørr hud
- reduksjoner i blodtrykk
- økt mengde muskelenzymmer i blodet
- økning i antallet av en type hvite blodceller (eosinofiler)
- leddgikt
- myasthenia gravis, myastenisk syndrom, en sykdom som kan forårsake muskelsvakhet

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier med avelumab i kombinasjon med aksitinib:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- løs avføring, kvalme, forstoppelse, oppkast
- økt blodtrykk
- tretthet eller svakhet
- heshet, hoste, kortpustethet
- føle seg mindre sulten, vekttap
- hodepine, svimmelhet
- leddsmerter, rygg smerter, smerter i magen, muskelsmerter
- økt mengde leverenzymmer i blodet
- føle seg kald
- hudutslett, kløe
- feber

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- rød, kløende, skjellede flekker på huden, kviselignende utslett
- hevelser i armer, føtter eller ben
- tørrhet i munnen
- økt mengde enzymer fra bukspyttkjertelen i blodet
- redusert nyrefunksjon
- redusert antall røde blodceller
- redusert blodtrykk
- økt blodsukker
- influensalignende sykdom (inkludert feberfølelse, verkende muskler)
- økt mengde muskelenzymer i blodet
- reduksjon i antall blodplater i blodet
- nummenhet, prikking, svakhet, brennende følelse i armer og ben
- rødhet i huden

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- reduksjon i antallet av en type hvite blodceller (lymfocytter)
- økning i antallet av en type hvite blodceller (eosinofiler)
- hemmet tarmpassasje
- myasthenia gravis, myastenisk syndrom, en sykdom som kan forårsake muskelsvakhet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bavencio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassets etikett og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Ikke oppbevar eventuell ubrukt mengde av konsentrat eller av den fortynnede infusjonsvæsken til gjenbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bavencio

Virkestoffet er avelumab.

Et hetteglass med 10 ml inneholder 200 mg avelumab. 1 ml konsentrat inneholder 20 mg avelumab.

Andre innholdsstoffer er mannitol, konsentrert eddiksyre, polysorbat 20, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Bavencio har et lavt natriuminnhold»).

Hvordan Bavencio ser ut og innholdet i pakningen

Bavencio er en klar, fargeløs til svakt gul konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Pakningsstørrelse er 1 hetteglass per eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for håndtering

Klargjøring og administrering

Det skal brukes aseptisk teknikk for klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning.

- Hetteglassene skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Bavencio er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. Dersom oppløsningen er grumsete, misfarget eller inneholder partikler, skal hetteglasset kastes.
- En infusjonspose av egnet størrelse (helst 250 ml) med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning skal brukes. Det nødvendige volumet av Bavencio skal trekkes opp av hetteglass(ene) og overføres til infusjonsposen. Alle delvis brukte eller tomme hetteglass må kastes.
- Den fortynnede oppløsningen skal blandes forsiktig ved å vende posen for å unngå skumdannelse eller overdreven blanding av oppløsningen.
- Oppløsningen skal inspiseres for å sikre at den er klar, fargeløs og uten synlige partikler. Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart etter klargjøring.
- Det skal ikke administreres andre legemidler gjennom den samme intravenøse slangen. Administrer infusjonen ved bruk av et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 mikrometer in-line-filter eller tilleggsfilter.

Etter administrering av Bavencio skal slangen skylles med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den fortynnete oppløsningen skal ikke fryses eller ristes. Hvis nedkjølt, la den fortynnete oppløsningen i de intravenøse posene nå romtemperatur før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE ANMODNING OM
MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ETT ÅR FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vedrørende:

- **markedsføringsbeskyttelse i ett år**

CHMP vurderte data innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, tatt i betraktning bestemmelsene i artikkel 14(11) i forordning (EF) nr. 726/2004, og er av den oppfatning at den nye terapeutiske indikasjonen gir en vesentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende indikasjoner. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).