

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Bavencio 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg avelumab.  
En injektionsflaska à 10 ml innehåller 200 mg avelumab.

Avelumab är en human monoklonal IgG1-antikropp riktad mot det immunmodulerande ligandproteinet PD-L1 som uttrycks på cellytan och framställs i äggstocksceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös till svagt gul lösning. Lösningen har ett pH-värde på 5,0-5,6 och en osmolalitet på 285-350 mOsm/kg.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Bavencio är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC).

Bavencio är avsett som monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi.

Bavencio i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC) (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Dosering

Rekommenderad dos av Bavencio som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka.

Behandling med Bavencio ska fortgå enligt rekommenderat doseringsschema fram tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträder.

Rekommenderad dos av Bavencio i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall) med eller utan föda fram tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

För information om dosering av axitinib, se produktresumén för axitinib.

### Premedicinering

Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de första fyra infusionerna med Bavencio. Om den fjärde infusionen fullbordats utan någon infusionsrelaterad reaktion administreras fortsatt premedicinering för efterföljande doser enligt läkarens bedömning.

### Behandlingsmodifieringar

Upptäckning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Behandlingen kan behöva senareläggas eller sättas ut med utgångspunkt från den enskilda patientens säkerhet och tolerabilitet, se tabell 1.

Utförliga riktlinjer för behandling av immunmedierade biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

**Tabell 1: Riktlinjer för senareläggning eller utsättning av Bavencio**

Behandlingsrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad*	Behandlingsmodifiering
Infusionsrelaterade reaktioner	Infusionsrelaterad reaktion av grad 1	Sänk infusionshastigheten med 50 %
	Infusionsrelaterad reaktion av grad 2	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1; starta om infusionen med 50 % lägre infusionshastighet
	Infusionsrelaterad reaktion av grad 3 eller grad 4	Sätt ut permanent
Pneumonit	Pneumonit av grad 2	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Pneumonit av grad 3 eller grad 4 eller återkommande pneumonit av grad 2	Sätt ut permanent
Hepatit För Bavencio i kombination med axitinib, se nedan	Aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) mer än 3 och upp till 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) eller totalbilirubin mer än 1,5 och upp till 3 gånger ULN	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	ASAT eller ALAT mer än 5 gånger ULN eller totalbilirubin mer än 3 gånger ULN	Sätt ut permanent
Kolit	Kolit eller diarré av grad 2 eller grad 3	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Kolit eller diarré av grad 4 eller återkommande kolit av grad 3	Sätt ut permanent
Pankreatit	Misstänkt pankreatit	Senarelägg
	Bekräftad pankreatit	Sätt ut permanent
Myokardit	Misstänkt myokardit	Senarelägg
	Bekräftad myokardit	Sätt ut permanent
Endokrinopatier (hypotyreoos, hypertyreoos, binjurebarksvikt, hyperglykemi)	Endokrinopatier av grad 3 eller grad 4	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
Nefrit och nedsatt njurfunktion	Serumkreatinin mer än 1,5 och upp till 6 gånger ULN	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Serumkreatinin mer än 6 gånger ULN	Sätt ut permanent

Behandlingsrelaterade biverkningar	Allvarlighetsgrad*	Behandlingsmodifiering
Hudreaktioner	Hudutslag av grad 3	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Hudutslag av grad 4 eller återkommande hudutslag av grad 3 eller bekräftad Stevens-Johnson syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Sätt ut permanent
Andra immunmedierade biverkningar (inklusive myosit, hypopituitarism, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, Guillain-Barrés syndrom)	Vid något av följande: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kliniska tecken eller symtom av grad 2 eller grad 3 på en immunmedierad biverkning som inte beskrivs ovan</li> </ul>	Senarelägg tills biverkningen har förbättrats till grad 0-1
	Vid något av följande: <ul style="list-style-type: none"> <li>Livshotande biverkning av grad 4 (undantaget endokrinopater kontrollerade med hormonersättnings-behandling)</li> <li>Återkommande immunmedierad biverkning av grad 3</li> <li>Behov av 10 mg eller mer prednison per dag eller motsvarande i mer än 12 veckor</li> <li>Ihållande immunmedierade biverkningar av grad 2 eller grad 3 som varar i 12 veckor eller mer</li> </ul>	Sätt ut permanent

\* Toxiciteten graderas enligt *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* version 4.0 (NKI-CTCAE v4.03)

#### *Behandlingsmodifiering när Bavencio används i kombination med axitinib*

Vid ALAT eller ASAT  $\geq 3$  gånger ULN men  $< 5$  gånger ULN eller totalt bilirubin  $\geq 1,5$  gånger ULN men  $< 3$  gånger ULN ska både Bavencio och axitinib senareläggas tills dessa biverkningar har förbättrats till grad 0-1. Vid ihållande förhöjningar (mer än 5 dagar) ska kortikosteroidbehandling med prednison eller motsvarande följt av nedtrappning övervägas. Återinsättande av Bavencio eller axitinib eller sekventiellt återinsättande av både Bavencio och axitinib efter återhämtning ska övervägas. Dossänkning enligt produktresumén för axitinib ska beaktas vid återinsättning av axitinib.

Vid ALAT eller ASAT  $\geq 5$  gånger ULN eller  $> 3$  gånger ULN med samtidigt totalt bilirubin  $\geq 2$  gånger ULN eller totalt bilirubin  $\geq 3$  gånger ULN ska både Bavencio och axitinib sättas ut permanent och kortikosteroidbehandling ska övervägas.

#### *Råd om dosmodifiering av axitinib vid användning med Bavencio.*

När Bavencio administreras i kombination med axitinib, se produktresumén för axitinib för rekommenderade dosmodifieringar av axitinib.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs till äldre patienter ( $\geq 65$  år) (se avsnitt 5.1 och 5.2).

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Bavencio för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information för Bavencio finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Inga behandlingsrekommendationer kan lämnas för patienter med gravt nedsatt njurfunktion då tillräckliga data saknas.

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Inga behandlingsrekommendationer kan lämnas för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion då tillräckliga data saknas.

### Administreringssätt

Bavencio är endast avsett för intravenös infusion. Det får inte administreras som en intravenös stödos eller bolusinjektion.

Bavencio ska spädas med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %). Det administreras under 60 minuter som en intravenös infusion via ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2 mikrometers in-line eller monterat filter.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner, som kan vara allvarliga, har rapporterats hos patienter som fått avelumab (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta och urtikaria.

Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller grad 4 ska infusionen avbrytas och avelumab sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Vid infusionsrelaterade reaktioner av grad 1 ska infusionshastigheten för den aktuella infusionen sänkas med 50 %. För patienter med infusionsrelaterade reaktioner av grad 2 ska infusionen avbrytas till dess att förbättring till grad 1 eller remission uppnås, varvid infusionen återupptas med 50 % lägre infusionshastighet (se avsnitt 4.2).

I händelse av en återkommande infusionsrelaterad reaktion av grad 1 eller grad 2 kan behandling med avelumab fortsätta under noggrann övervakning efter lämplig justering av infusionshastighet och premedicinering med paracetamol och antihistamin (se avsnitt 4.2).

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi upplevde 24,6 % (513/2 082) patienter infusionsrelaterade biverkningar. Av dessa hade 97,7 % (501/513) en första infusionsrelaterad reaktion under de första 4 infusionerna varav 2,7 % (14/513) var av grad  $\geq 3$ . Hos de återstående 2,3 % (12/513) av patienterna förekom infusionsrelaterade reaktioner efter de första 4 infusionerna och 91,7 % (11/12) var av grad 1 eller grad 2.

## Immunmedierade biverkningar

De flesta immunmedierade biverkningarna av avelumab var reversibla och hanterades med tillfällig eller permanent utsättning av avelumab, administrering av kortikosteroider och/eller understödande behandling.

Vid biverkningar som misstänks vara immunmedierade ska lämplig utvärdering göras för att bekräfta etiologin eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska behandling med avelumab senareläggas och kortikosteroider sättas in. Om kortikosteroider används för att behandla en biverkning, ska nedtrappning under minst en månad påbörjas vid förbättring.

Hos patienter vars immunmedierade biverkningar inte kan kontrolleras med kortikosteroider kan behandling med andra systemiska immunosuppressiva läkemedel övervägas.

Hos patienter med befintlig autoimmun sjukdom tyder data från observationsstudier på att risken för immunmedierade biverkningar efter behandling med immuncheckpointhämmare kan vara förhöjd jämfört med risken hos patienter utan befintlig autoimmun sjukdom. Dessutom var skov av den bakomliggande autoimmuna sjukdomen vanliga, men de flesta vara milda och hanterbara.

### Immunmedierad pneumonit

Immunmedierad pneumonit har förekommit hos patienter som behandlats med avelumab. Ett fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fick avelumab (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på immunmedierad pneumonit och andra orsaker än immunmedierad pneumonit ska uteslutas. Misstänkt pneumonit ska bekräftas med radiologisk bilddiagnostik.

Kortikosteroider ska sättas in vid händelser av grad  $\geq 2$  (initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning).

Behandlingen med avelumab ska senareläggas vid immunmedierad pneumonit av grad 2 tills remission uppnås, och sättas ut permanent vid grad 3 och grad 4 samt återkommande immunmedierad pneumonit av grad 2 (se avsnitt 4.2).

### Immunmedierad hepatit

Immunmedierad hepatit har förekommit hos patienter som fått behandling med avelumab. Två fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fick avelumab (se avsnitt 4.8).

Leverfunktionen ska följas och patienter ska övervakas med avseende på immunmedierad hepatit och andra orsaker än immunmedierad hepatit ska uteslutas.

Kortikosteroider ska sättas in vid händelser av grad  $\geq 2$  (initial dos 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning).

Behandling med avelumab ska senareläggas vid immunmedierad hepatit av grad 2 tills remission uppnås, och sättas ut permanent vid immunmedierad hepatit av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2).

### Immunmedierad kolit

Immunmedierad kolit har rapporterats hos patienter som behandlats med avelumab (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på immunmedierad kolit och andra orsaker än immunmedierad kolit ska uteslutas. Kortikosteroider ska sättas in vid händelser av grad  $\geq 2$  (initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning).

Behandling med avelumab ska senareläggas vid immunmedierad kolit av grad 2 eller grad 3 tills remission uppnås, och sätts ut permanent vid immunmedierad kolit av grad 4 eller återkommande immunmedierad kolit av grad 3 (se avsnitt 4.2).

#### Immunmedierad pankreatit

Immunmedierad pankreatit har rapporterats hos patienter som behandlats med avelumab. Två fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fick avelumab i kombination med axitinib (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på immunmedierad pankreatit. Hos symtomatiska patienter ska gastroenterolog konsulteras och laboratorietester (inklusive bilddiagnostik) göras för att säkerställa initiering av lämpliga åtgärder i ett tidigt skede. Kortikosteroider ska sättas in vid immunmedierad pankreatit (initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande följt av nedtrappning).

Behandling med avelumab ska senareläggas vid misstänkt immunmedierad pankreatit. Avelumab ska sättas ut permanent vid bekräftad immunmedierad pankreatit (se avsnitt 4.2).

#### Immunmedierad myokardit

Immunmedierad myokardit har rapporterats hos patienter som behandlats med avelumab. Två fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fick avelumab i kombination med axitinib (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på immunmedierad myokardit. Hos symtomatiska patienter ska kardiolog konsulteras och laboratorietester göras för att säkerställa initiering av lämpliga åtgärder i ett tidigt skede. Kortikosteroider ska sättas in vid immunmedierad myokardit (initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande följt av nedtrappning). Om ingen förbättring ses inom 24 timmar på kortikosteroider ska ytterligare immunsuppressiv behandling (t.ex. mykofenolsyra, infliximab, anti-tymocytimmunglobulin) övervägas.

Behandling med avelumab ska senareläggas vid misstänkt immunmedierad myokardit. Avelumab ska sättas ut permanent vid bekräftad immunmedierad myokardit (se avsnitt 4.2).

#### Immunmedierade endokrinopatier

Immunmedierade sköldkörtelrubbingar, immunmedierad binjurebarksvikt och typ 1-diabetes mellitus har rapporterats hos patienter som behandlats med avelumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas med avseende på kliniska tecken och symtom på endokrinopatier. Avelumab ska sättas ut vid endokrinopatier av grad 3 eller grad 4 tills remission uppnås (se avsnitt 4.2).

#### *Sköldkörtelrubbingar (hypotyreos/hypertyreos)*

Sköldkörtelrubbingar kan uppträda när som helst under behandling (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på förändrad sköldkörtelfunktion (i början av behandlingen, regelbundet under behandling och då det är kliniskt indicerat) och med avseende på kliniska tecken och symtom på sköldkörtelrubbingar. Hypotyreos ska behandlas med hormonersättningsbehandling och hypertyreos med antityreoida läkemedel enligt behov.

Avelumab ska sättas ut vid sköldkörtelrubbingar av grad 3 eller grad 4 (se avsnitt 4.2).

#### *Binjurebarksvikt*

Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på binjurebarksvikt under och efter behandling. Kortikosteroider ska sättas in vid binjurebarksvikt av grad  $\geq 3$  (1 till 2 mg/kg/dag prednison intravenöst eller peroral motsvarighet) följt av nedtrappning tills en dos av  $\leq 10$  mg/dag uppnås.

Avelumab ska sättas ut vid symtomatisk binjurebarksvikt av grad 3 eller grad 4 (se avsnitt 4.2).

### *Typ 1-diabetes mellitus*

Avelumab kan orsaka typ 1-diabetes mellitus, inklusive diabetisk ketoacidosis (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på hyperglykemi eller andra tecken och symtom på diabetes. Behandling med insulin ska sättas in vid typ 1-diabetes mellitus. Behandling med avelumab ska senareläggas och blodsockersänkande behandling ges till patienter med hyperglykemi av grad  $\geq 3$ . Behandling med avelumab ska återinsättas när metabol kontroll uppnås med insulinsättningsbehandling.

### Immunmedierad nefrit och njurdysfunktion

Avelumab kan orsaka immunmedierad nefrit (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas med avseende på förhöjt serumkreatinin före behandling och regelbundet under behandling. Kortikosteroider ska sättas in vid nefrit av grad  $\geq 2$  (initial dos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, följt av nedtrappning). Behandling med avelumab ska senareläggas vid nefrit av grad 2 eller grad 3 tills förbättring till  $\leq$  grad 1 uppnås och sättas ut permanent vid nefrit av grad 4.

### Andra immunmedierade biverkningar

Andra kliniskt betydelsefulla immunmedierade biverkningar rapporterades hos mindre än 1 % av patienterna: myosit, hypopituitarism, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, icke-infektiös cystit, sarkoidos och Guillain-Barrés syndrom (se avsnitt 4.8).

Säkerställ lämplig utredning vid biverkningar som misstänks vara immunmedierade för att bekräfta etiologin eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad ska behandling med avelumab senareläggas och kortikosteroider sättas in. Behandling med avelumab ska återupptas när den immunmedierade biverkningen återgår till grad 1 eller lägre efter nedtrappning av kortikosteroider. Behandling med avelumab ska sättas ut permanent vid alla återkommande immunmedierade biverkningar av grad 3 och för immunmedierade biverkningar av grad 4 (se avsnitt 4.2).

### Levertoxicitet (i kombination med axitinib)

Levertoxicitet förekom hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib med högre än förväntade frekvenser av ALAT- och ASAT-förhöjningar av grad 3 och grad 4 jämfört med enbart avelumab (se avsnitt 4.8).

Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom jämfört med när avelumab används som monoterapi.

Behandling med avelumab ska senareläggas vid levertoxicitet av grad 2 tills remission uppnås, och sättas ut permanent vid levertoxicitet av grad 3 eller 4. Behandling med kortikosteroider ska övervägas vid händelser av grad  $\geq 2$  (se avsnitt 4.2).

### Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande tillstånd exkluderades från kliniska prövningar: aktiv metastas i centrala nervsystemet (CNS), aktiv eller tidigare autoimmun sjukdom, annan malignitet inom de senaste fem åren i anamnesen, organtransplantation, tillstånd som kräver immunsuppressiv behandling eller aktiv hiv-, hepatit B- eller hepatit C-infektion.

Hos dessa populationer ska avelumab användas med försiktighet och efter noggrant individuellt övervägande av nytta/risk.



## Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Bavencio ska spädas med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %). Detta ska beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost (se avsnitt 6.6).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier med avelumab har utförts.

Eftersom avelumab huvudsakligen metaboliseras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmetod

Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med avelumab och ska använda effektiv preventivmetod under behandling med avelumab och minst en månad efter den sista dosen avelumab.

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av avelumab i gravida kvinnor.

Inga djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har utförts med avelumab. I modeller med dräktiga möss har dock blockering av PD-L1-signalering visats störa toleransen mot fostret och resultera i ökad fosterförlust (se avsnitt 5.3). Med tanke på avelumabs verkningsmekanism tyder dessa resultat på en risk för att administrering av avelumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inklusive ökad frekvens av missfall eller dödfödsel.

Det är känt att humana IgG1-immunoglobuliner passerar placentabarriären. Avelumab kan därmed överföras från modern till det växande fostret. Användning av avelumab under graviditet rekommenderas endast då tillståndet hos kvinnan kräver att det är absolut nödvändigt.

### Amning

Det är okänt om avelumab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom det är känt att antikroppar kan utsöndras i bröstmjolk kan en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet inte uteslutas.

Kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling och under minst 1 månad efter den sista dosen på grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn.

### Fertilitet

Effekten av avelumab på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

Även om inga studier för att utvärdera effekten av avelumab på fertilitet har utförts, sågs inga märkbara effekter på reproduktionsorganen hos honapor baserat på 1 månads och 3 månaders toxicitetsstudier med upprepad dosering (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Avelumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats efter administrering av avelumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådats att iaktta försiktighet då de framför fordon eller använder maskiner tills de är säkra på att avelumab inte påverkar dem negativt.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Avelumab associeras med immunmedierade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive allvarliga biverkningar, gick tillbaka efter att lämplig medicinsk behandling satts in eller avelumab satts ut (se ”Beskrivning av valda biverkningar” nedan).

De vanligaste biverkningarna med avelumab var trötthet (30,0 %), illamående (23,6 %), diarré (18,5 %), förstoppning (18,1 %), minskad aptit (17,6 %), infusionsrelaterade reaktioner (15,9 %), kräkning (15,6 %) och viktninskning (14,5 %).

De vanligaste biverkningarna av grad  $\geq 3$  var anemi (5,6 %), hypertoni (3,9 %), hyponatremi (3,6 %), dyspné (3,5 %) och buksmärta (2,6 %). Allvarliga biverkningar var immunmedierade reaktioner och infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

### Biverkningar i tabellform

Säkerhet för avelumab som monoterapi har utvärderats hos 2 082 patienter med solida tumörer inklusive metastaserad MCC eller lokalt avancerad eller metastaserad UC som fick avelumab 10 mg/kg varannan vecka i kliniska studier (se tabell 2).

Dessa biverkningar listas efter organsystemklass och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Biverkningar hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi**

Frekvens	Biverkningar
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga	Anemi
Vanliga	Lymfopeni, trombocytopeni
Mindre vanliga	Eosinofili <sup>§</sup>
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga	Överkänslighet, läkemedelsöverkänslighet, sarkoidos**
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet av typ I
<b>Endokrina systemet</b>	
Vanliga	Hypotyreos*, hypertyreos*
Mindre vanliga	Binjurebarksvikt*, autoimmun tyreoidit*, tyreoidit*, autoimmun hypotyreos*
Sällsynta	Akut binjurebarksvikt*, hypopituitarism*
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	Minskad aptit
Vanliga	Hyponatremi
Mindre vanliga	Hyperglykemi*
Sällsynta	Diabetes mellitus*, typ 1-diabetes mellitus*

<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Huvudvärk, yrsel, perifer neuropati
Mindre vanliga	Myastenia gravis*†, myastent syndrom*†
Sällsynta	Guillain-Barrés syndrom*, Miller Fishers syndrom*
<b>Ögon</b>	
Sällsynta	Uveit*
<b>Hjärtat</b>	
Sällsynta	Myokardit*
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Hypertoni
Mindre vanliga	Hypotoni, blodvällning
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket vanliga	Hosta, dyspné
Vanliga	Pneumonit*
Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom*
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Illamående, diarré, förstoppning, kräkning, buksmärta
Vanliga	Muntorrhet
Mindre vanliga	Ileus, kolit*
Sällsynta	Pankreatit*, autoimmun kolit*, enterokolit*, autoimmun pankreatit*, enterit*, proktit*
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga	Autoimmun hepatit*
Sällsynta	Akut leversvikt*, leversvikt*, hepatit*, levertoxicitet*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Klåda*, hudutslag*, torr hud, makulopapulöst utslag*
Mindre vanliga	Eksem, dermatit, kliande utslag*, psoriasis*, erytem*, erytematösa utslag*, generaliserat utslag*, makulöst utslag*, papulöst utslag*
Sällsynta	Erythema multiforme*, purpura*, vitiligo*, generaliserad klåda*, exfoliativ dermatit*, pemfigoid*, psoriasisliknande dermatit*, läkemedelsutslag*, lichen planus*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga	Ryggvärk, artralgi
Vanliga	Myalgi
Mindre vanliga	Myosit*, reumatoid artrit*
Sällsynta	Artrit*, polyartrit*, oligoartrit*
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Mindre vanliga	Njursvikt*, nefrit*
Sällsynta	Tubulointerstitiell nefrit*, icke-infektiös cystit*
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Trötthet, feber, perifert ödem
Vanliga	Asteni, frossa, influensaliknande symtom
Sällsynta	Systemiskt inflammationsresponssyndrom*
<b>Undersökningar och provtagningar</b>	
Mycket vanliga	Viktminskning
Vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt lipas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt amylas
Mindre vanliga	Förhöjt alaninaminottransferas (ALAT)*, förhöjt aspartataminottransferas (ASAT)*, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*
Sällsynta	Förhöjda transaminaser*, minskat fritt tyroxin*, förhöjt tyreoidestimulerande hormon i blodet*

Frekvens	Biverkningar
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Mycket vanliga	Infusionsrelaterad reaktion

\* Immunmedierad biverkning baserat på medicinsk granskning

\*\* Sarkoidos observerades i kliniska prövningar hos patienter som fick avelumab i kombination med platinabaserad kemoterapi

† Biverkningar uppskattades förekomma hos 4 000 patienter exponerade för avelumab som monoterapi efter den poolade analysen

§ Reaktion endast observerad i studie EMR100070-003 (del B) efter tidpunkten då datainsamling för den poolade analysen upphörde, härav är frekvensen uppskattad

### Njurcellscancer

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhet för avelumab i kombination med axitinib har utvärderats hos 489 patienter med avancerad RCC som fick avelumab 10 mg/kg varannan vecka och axitinib 5 mg peroralt två gånger dagligen i två kliniska studier.

I denna patientpopulation var de vanligaste biverkningarna diarré (62,8 %), hypertoni (49,3 %), trötthet (42,9 %), illamående (33,5 %), dysfoni (32,7 %), minskad aptit (26,0 %), hypotyreos (25,2 %), hosta (23,7 %), huvudvärk (21,3 %), dyspné (20,9 %) och artralgi (20,9 %).

#### Biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade från 489 patienter med avancerad RCC i två kliniska studier som behandlats med avelumab i kombination med axitinib redovisas i tabell 3.

Dessa biverkningar listas efter organsystemklass och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3: Biverkningar hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib i klinisk studie B9991002 och B9991003**

Frekvens	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mindre vanliga	Pustulöst utslag*
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga	Anemi, trombocytopeni
Mindre vanliga	Lymfopeni, eosinofili
<b>Immunsystemet</b>	
Vanliga	Överkänslighet
<b>Endokrina systemet</b>	
Mycket vanliga	Hypotyreos*
Vanliga	Hypertyreos*, binjurebarksvikt*, tyreoidit*
Mindre vanliga	Autoimmun tyreoidit*, hypofysit*
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	Minskad aptit
Vanliga	Hyperglykemi*
Mindre vanliga	Diabetes mellitus*, typ 1-diabetes mellitus*
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Perifer neuropati
Mindre vanliga	Myastenia gravis*, myastent syndrom*

Frekvens	Biverkningar
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Myokardit*
<b>Blodkärl</b>	
Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Hypotoni, blodvallning
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mycket vanliga	Dysfoni, hosta, dyspné
Vanliga	Pneumonit*
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Diarré, illamående, förstoppning, kräkning, buksmärta
Vanliga	Muntorrhet, kolit*
Mindre vanliga	Autoimmun kolit*, autoimmun pankreatit*, enterokolit*, ileus, nekrotiserande pankreatit*
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	Avvikande leverfunktion*
Mindre vanliga	Hepatit*, levertoxicitet*, immunmedierad hepatit*, leversjukdom*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga	Hudutslag*, klåda*
Vanliga	Kliande utslag*, makulopapulöst utslag*, generaliserad klåda*, akneiform dermatit, erytem*, makulöst utslag*, papulöst utslag*, erytematösa utslag*, dermatit*, eksem, generaliserat utslag*
Mindre vanliga	Läkemedelsutlöst utslag*, erythema multiforme*, psoriasis*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga	Artralgi, ryggvärk, myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga	Akut njurskada*
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Trötthet, frossa, asteni, feber
Vanliga	Perifert ödem, influensaliknande symtom
<b>Undersökningar och provtagningar</b>	
Mycket vanliga	Viktminskning, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)*, förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)*
Vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt amylas, förhöjt lipas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*, sänkt tyreoidestimulerande hormon i blodet*, förhöjda transaminaser*
Mindre vanliga	Förhöjda levervärden*
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Mycket vanliga	Infusionsrelaterad reaktion

\* Immunmedierad biverkning baserat på medicinsk granskning

#### Beskrivning av valda biverkningar

Data för immunmedierade biverkningar av avelumab som monoterapi är baserade på 2 082 patienter inklusive 1 650 patienter i fas I-studien EMR100070-001 av solida tumörer, 88 patienter i studie EMR100070-003 på MCC och 344 patienter i studie B9991001 på UC och för avelumab i kombination med axitinib baserat på 489 patienter i studie B9991002 och B9991003 på RCC (se avsnitt 5.1).

Behandlingsriktlinjerna för dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.4.

### Immunmedierad pneumonit

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi utvecklade 1,3 % (28/2 082) av patienterna immunmedierad pneumonit. Dessa fall omfattade en patient (mindre än 0,1 %) med dödlig utgång, en patient (mindre än 0,1 %) med immunmedierad pneumonit av grad 4 och 6 patienter (0,3 %) med immunmedierad pneumonit av grad 3.

Mediantid till debut av immunmedierad pneumonit var 2,5 månader (intervall: 3 dagar till 13,8 månader). Medianduration var 8,1 veckor (intervall: 4 dagar till mer än 4,9 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,4 % (9/2 082) av patienterna på grund av immunmedierad pneumonit. Samtliga 28 patienter med immunmedierad pneumonit behandlades med kortikosteroider och 21 (75 %) av de 28 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 9 dagar (intervall: 1 dag till 2,3 månader). Immunmedierad pneumonit hade läkt ut hos 18 (64,3 %) av de 28 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib utvecklade 0,6 % (3/489) av patienterna immunmedierad pneumonit. Ingen av dessa patienter fick immunmedierad pneumonit av grad  $\geq 3$ .

Mediantid till debut av immunmedierad pneumonit var 3,7 månader (intervall: 2,7 månader till 8,6 månader). Medianduration var 2,6 månader (intervall: 3,3 veckor till mer än 7,9 månader).

Immunmedierad pneumonit orsakade inte utsättning av avelumab hos någon patient. Samtliga 3 patienter med immunmedierad pneumonit fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 3,3 månader (intervall: 3 veckor till 22,3 månader). Immunmedierad pneumonit hade läkt ut hos 2 (66,7 %) av de 3 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

### Immunmedierad hepatit

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi utvecklade 1,0 % (21/2 082) av patienterna immunmedierad hepatit. Dessa fall omfattade 2 patienter (0,1 %) med dödlig utgång och 16 patienter (0,8 %) med immunmedierad hepatit av grad 3.

Mediantid till debut av immunmedierad hepatit var 3,3 månader (intervall: 9 dagar till 14,8 månader). Medianduration var 2,5 månader (intervall: 1 dag till mer än 7,4 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,6 % (13/2 082) av patienterna på grund av immunmedierad hepatit. Samtliga 21 patienter med immunmedierad hepatit behandlades med kortikosteroider och 20 (95,2 %) av de 21 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 17 dagar (intervall: 1 dag till 4,1 månader). Immunmedierad hepatit hade läkt ut hos 12 (57,1 %) av de 21 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib utvecklade 6,3 % (31/489) av patienterna immunmedierad hepatit. Av dessa fick 18 patienter (3,7 %) immunmedierad hepatit av grad 3 och 3 patienter (0,6 %) immunmedierad hepatit av grad 4.

Mediantid till debut av immunmedierad hepatit var 2,3 månader (intervall: 2,1 veckor till 14,5 månader). Medianduration var 2,1 veckor (intervall: 2 dagar till 8,9 månader).

Avelumab sattes ut hos 4,7 % (23/489) av patienterna på grund av immunmedierad hepatit. Samtliga 31 patienter med immunmedierad hepatit behandlades för hepatit, varav 30 patienter (96,8 %) fick behandling med kortikosteroider och en patient fick icke-steroid immunsuppressiv behandling. Tjugoåtta (90,3 %) av de 31 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 2,4 veckor (intervall: 1 dag till 10,2 månader). Immunmedierad hepatit hade läkt ut hos 27 (87,1 %) av de 31 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

### Immunmedierad kolit

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi utvecklade 1,5 % (31/2 082) av patienterna immunmedierad kolit. Av dessa fick 10 patienter (0,5 %) immunmedierad kolit av grad 3.

Mediantid till debut av immunmedierad kolit var 2,0 månader (intervall: 2 dagar till 11,5 månader). Medianduration var 5,9 veckor (intervall: 1 dag till mer än 14 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,5 % (11/2 082) av patienterna på grund av immunmedierad kolit. Samtliga 31 patienter med immunmedierad kolit behandlades med kortikosteroider och 19 (61,3 %) av de 31 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 19 dagar (intervall: 1 dag till 2,3 månader). Immunmedierad kolit hade läkt ut hos 22 (71 %) av de 31 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib utvecklade 2,7 % (13/489) av patienterna immunmedierad kolit. Av dessa fick 9 patienter (1,8 %) immunmedierad kolit av grad 3.

Mediantid till debut av immunmedierad kolit var 5,1 månader (intervall: 2,3 veckor till 14 månader). Medianduration var 1,6 veckor (intervall: 1 dag till mer än 9 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,4 % (2/489) av patienterna på grund av immunmedierad kolit. Samtliga 13 patienter med immunmedierad kolit behandlades med kortikosteroider och 12 (92,3 %) av de 13 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 2,3 veckor (intervall: 5 dagar till 4,6 månader). Immunmedierad kolit hade läkt ut hos 10 (76,9 %) av de 13 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

### Immunmedierad pankreatit

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi förekom immunmedierad pankreatit hos mindre än 1 % (1/4 000) av patienterna i kliniska prövningar med olika tumörtyper, och hos 0,6 % (3/489) av patienterna som fick avelumab i kombination med axitinib varav 2 (0,4 %) med dödlig utgång.

### Immunmedierad myokardit

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi förekom immunmedierad myokardit hos mindre än 1 % (5/4 000) av patienterna i kliniska prövningar med olika tumörtyper, och hos 0,6 % (3/489) av patienterna som fick avelumab i kombination med axitinib varav 2 (0,4 %) med dödlig utgång.

### Immunmedierade endokrinopatier

#### Sköldkörtelrubbningar

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi utvecklade 6,7 % (140/2 082) av patienterna immunmedierade sköldkörtelrubbningar, av vilka 127 patienter (6,1 %) hade hypotyreos, 23 (1,1 %) hade hypertyreos och 7 (0,3 %) hade tyreoidit. Av dessa fick 4 patienter (0,2 %) immunmedierade sköldkörtelrubbningar av grad 3.

Mediantid till debut av sköldkörtelrubbningar var 2,8 månader (intervall: 2 veckor till 12,8 månader). Medianduration kunde inte beräknas (intervall: 3 dagar till mer än 27,6 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,2 % (4/2 082) av patienterna på grund av immunmedierade sköldkörtelrubbningar. Sköldkörtelrubbningar hade läkt ut hos 14 (10 %) av de 140 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib utvecklade 24,7 % (121/489) av patienterna immunmedierade sköldkörtelrubbningar, av vilka 111 (22,7 %) av patienterna hade hypotyreos, 17 (3,5 %) hade hypertyreos och 7 (1,4 %) hade tyreoidit. Av dessa fick 2 patienter (0,4 %) immunmedierade sköldkörtelrubbningar av grad 3.

Mediantid till debut av sköldkörtelrubbingar var 2,8 månader (intervall: 3,6 veckor till 19,3 månader). Medianduration kunde inte beräknas (intervall: 8 dagar till mer än 23,9 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,2 % (1/489) av patienterna på grund av immunmedierade sköldkörtelrubbingar. Sköldkörtelrubbingar hade läkt ut hos 15 (12,4 %) av de 121 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

#### *Binjurebarksvikt*

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi utvecklade 0,5 % (11/2 082) av patienterna immunmedierad binjurebarksvikt. Av dessa fick en patient (mindre än 0,1 %) immunmedierad binjurebarksvikt av grad 3.

Mediantid till debut av immunmedierad binjurebarksvikt var 3,3 månader (intervall: 1 dag till 7,6 månader). Mediandurationen var inte beräkningsbar (intervall: 2 dagar till mer än 10,4 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,1 % (2/2 082) av patienterna på grund av immunmedierad binjurebarksvikt. Samtliga 11 patienter med immunmedierad binjurebarksvikt behandlades med kortikosteroider och 5 (45,5 %) av de 11 patienterna fick systemisk högdosbehandling med kortikosteroider ( $\geq 40$  mg prednison eller motsvarande) under en mediantid på 2 dagar (intervall: 1 dag till 24 dagar). Binjurebarksvikt hade läkt ut hos 3 (27,3 %) av patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib utvecklade 1,8 % (9/489) av patienterna immunmedierad binjurebarksvikt. Av dessa fick 2 patienter (0,4 %) immunmedierad binjurebarksvikt av grad 3.

Mediantid till debut av immunmedierad binjurebarksvikt var 5,5 månader (intervall: 3,6 veckor till 8,7 månader). Medianduration var 2,8 månader (intervall: 3 dagar till mer än 15,5 månader).

Immunmedierad binjurebarksvikt orsakade inte utsättning av avelumab hos någon patient. Åtta (88,9 %) av patienterna med immunmedierad binjurebarksvikt behandlades med kortikosteroider och 2 (25 %) av de 8 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider ( $\geq 40$  mg prednison eller motsvarande) under en mediantid på 8 dagar (intervall: 5 dagar till 11 dagar). Binjurebarksvikt hade läkt ut hos 4 (44,4 %) av de 9 patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

#### *Typ 1-diabetes mellitus*

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi, förekom typ 1-diabetes mellitus utan alternativ etiologi hos 0,2 % (5/2 082) av patienterna. Alla 5 patienter upplevde typ 1-diabetes mellitus av grad 3.

Mediantid till debut av typ 1-diabetes mellitus var 3,3 månader (intervall: 1 dag till 18,7 månader). Mediandurationen var inte beräkningsbar (intervall: 14 dagar till mer än 4,8 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,1 % (2/2 082) av patienterna på grund av typ 1-diabetes mellitus. Typ 1-diabetes mellitus hade läkt ut hos 2 (40 %) av patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib förekom typ 1-diabetes mellitus utan alternativ etiologi hos 1,0 % (5/489) av patienterna. Av dessa fick en patient (0,2 %) typ 1-diabetes mellitus av grad 3.

Mediantid till debut av typ 1-diabetes mellitus var 1,9 månader (intervall: 1,1 månader till 7,3 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,2 % (1/489) av patienterna på grund av typ 1-diabetes mellitus. Samtliga 5 patienter med typ 1-diabetes mellitus behandlades med insulin. Typ 1-diabetes mellitus hade inte läkt ut hos någon av patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.



### Immunmedierad nefrit och njurdysfunktion

Hos patienter behandlade med avelumab som monoterapi förekom immunmedierad nefrit hos 0,3 % (7/2 082) av patienterna. En patient (mindre än 0,1 %) fick immunmedierad nefrit av grad 3.

Mediantid till debut av immunmedierad nefrit var 2,4 månader (intervall: 7,1 veckor till 21,9 månader). Mediandurationen var 6,1 månader (intervall: 9 dagar till 6,1 månader).

Avelumab sattes ut hos 0,2 % (4/2 082) av patienterna på grund av immunmedierad nefrit. Alla 7 patienter med immunmedierad nefrit fick behandling med kortikosteroider. Sex (85,7 %) av dessa 7 patienter med immunmedierad nefrit fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 2,5 veckor (intervall: 6 dagar till 2,8 månader). Immunmedierad nefrit hade läkt ut hos 4 (57,1 %) av patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

Hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib förekom immunmedierad nefrit hos 0,4 % (2/489) av patienterna. Av dessa fick 2 patienter (0,4 %) immunmedierad nefrit av grad 3.

Mediantid till debut av immunmedierad nefrit var 1,2 månader (intervall: 2,9 veckor till 1,8 månader). Medianduration var 1,3 veckor (intervall: mer än 4 dagar till 1,3 veckor).

Immunmedierad nefrit orsakade inte utsättning av avelumab hos någon patient. Båda patienterna med immunmedierad nefrit fick högdosbehandling med kortikosteroider under en mediantid på 1,1 veckor (intervall: 3 dagar till 1,9 veckor). Immunmedierad nefrit hade läkt ut hos en (50 %) av de två patienterna vid den tidpunkt då datainsamlingen upphörde.

### Levertotoxicitet (i kombination med axitinib)

Hos patienter behandlade med avelumab i kombination med axitinib rapporterades förhöjt ALAT av grad 3 och grad 4 samt förhöjt ASAT hos 9 % respektive 7 % av patienterna.

Hos patienter med ALAT  $\geq 3$  gånger ULN (av grad 2-4, n=82) sjönk ALAT till grad 0-1 hos 92 %.

Bland de 73 patienter hos vilka antingen avelumab (59 %) eller axitinib (85 %) återinsattes som monoterapi eller i kombination (55 %) uppvisade 66 % ingen återkommande ALAT  $\geq 3$  gånger ULN.

### Klasseffekter av immuncheckpointhämmare

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med andra immuncheckpointhämmare och kan eventuellt uppträda även vid användning av avelumab för behandling av exokrin pankreasinsufficiens, celiaki.

### Immunogenicitet

Av de 204 patienter i studie EMR107000-003 i MCC-populationen (88 från del A och 116 från del B) som vid någon tidpunkt hade minst ett giltigt resultat för antikroppar mot läkemedel och som behandlats med avelumab 10 mg/kg som intravenös infusion varannan vecka kunde 189 (79 från del A och 110 från del B) utvärderas för behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedel och 16 (8,5 %) (7 från del A och 9 från del B) hade positivt testresultat.

Av de 344 patienter i studie B9991001 i UC-populationen som vid någon tidpunkt hade minst ett giltigt resultat för antikroppar mot läkemedel och som behandlats med avelumab 10 mg/kg som intravenös infusion varannan vecka plus bästa understödjande behandling (BSC) var 325 utvärderingsbara för behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedel och 62 (19,1 %) hade positivt testresultat.

Av de 480 patienter i studie B9991002 och i studie B9991003 i RCC-populationen som vid någon tidpunkt hade minst ett giltigt resultat för antikroppar mot läkemedel och som behandlats med avelumab 10 mg/kg som intravenös infusion varannan vecka i kombination med axitinib 5 mg två gånger dagligen kunde 453 utvärderas för behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedel och 66 (14,6 %) hade positivt testresultat.

Totalt fanns det ingen evidens för förändrad farmakokinetisk profil, ökad incidens av infusionsrelaterade reaktioner eller påverkan på effekten med utveckling av antikroppar mot avelumab. Effekten av neutraliserande antikroppar (nAb) är okänd.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### **4.9 Överdoser**

Överdoser med doser 5-10 % högre än den rekommenderade dosen avelumab har rapporterats hos tre patienter. Patienterna hade inga symtom, behövde ingen behandling för överdoseringen och fortsatte behandlingen med avelumab.

Vid överdosering ska patienter följas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och symtomatisk behandling sätts in.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, PD-1/PDL-1 (Programmerad celledödsprotein 1/dödsligand 1) hämmare ATC-kod: L01FF04.

#### Verkningsmekanism

Avelumab är en human immunoglobulin G1-(IgG1)-monoklonal antikropp specifikt riktad mot ligand 1 för programmerad celledöd (*Programmed Death Ligand 1*, PD-L1). Avelumab binder till PD-L1 och blockerar interaktionen mellan PD-L1 och programmerad celledöd receptor-1 (*Programmed Death 1*, PD-1) och B7.1-receptorer. Detta upphäver PD-L1:s hämmande effekter på cytotoxiska CD8-positiva T-celler, vilket resulterar i att det antitumorala T-cellssvaret återställs. Avelumab har också visats inducera *Natural Killer* (NK)-cellmedierad direkt tumörlösligande via antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Merkelcellskarcinom (studie EMR100070-003)

Effekt och säkerhet för avelumab undersöktes i den enarmade multicenterstudien EMR100070-003 bestående av två delar. Del A utfördes på patienter med histologiskt bekräftad metastaserad MCC vars sjukdom hade progredierat under eller efter behandling med kemoterapi mot metastaserande sjukdom och med en förväntad livslängd på mer än 3 månader. Del B inkluderade patienter med histologiskt bekräftad metastaserad MCC som inte fått tidigare systemisk behandling för metastaserad sjukdom.

Patienter med aktiv eller tidigare CNS-metastas, aktiv eller tidigare autoimmun sjukdom, annan malignitet inom de senaste 5 åren i anamnesen, organtransplantation, tillstånd som kräver immunsuppressiv behandling eller aktiv hiv-, hepatit B- eller hepatit C-infektion exkluderades. Patienterna fick avelumab i dosen 10 mg/kg varannan vecka fram till dess att sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffade. Patienter med radiologisk sjukdomsprogress utan signifikant klinisk försämring, definierad som inga nya eller förvärrade symtom, ingen förändring i *performance status* under mer än två veckor och inget behov av salvage-behandling, fick fortsätta med behandlingen.

Bedömning av tumörrespons, utförd av en oberoende granskningskommitté (*Independent Endpoint Review Committee*, IERC) enligt RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) version 1.1, utfördes var 6:e vecka.

#### Studie 003 del A – tidigare behandlade patienter

Det primära effektmåttet var bekräftad bästa tumörrespons (*best overall response*, BOR), sekundära effektmått varaktighet av respons (*duration of response*, DOR), progressionsfri överlevnad (*progression free survival*, PFS) och total överlevnad (*overall survival*, OS).

En effektanalys utfördes hos samtliga 88 patienter efter en uppföljningstid på minst 36 månader. Patienterna fick i median 7 doser avelumab (intervall: 1 dos till 95 doser) och behandlingens medianduration var 17 veckor (intervall: 2 veckor till 208 veckor).

Av de 88 patienterna var 65 (74 %) män, medianåldern var 73 år (intervall 33 år till 88 år), 81 patienter (92 %) var vita och 49 (56 %) respektive 39 patienter (44 %) hade ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performance status 0 respektive 1.

Totalt rapporterades 52 av patienterna (59 %) ha fått 1 tidigare cancerbehandling mot MCC, 26 (30 %) hade fått 2 tidigare behandlingar och 10 (11 %) hade fått 3 eller fler tidigare behandlingar. Fyrtiosju av patienterna (53 %) hade haft visceral metastaser.

I tabell 4 sammanfattas effektmåtten hos patienter som fått avelumab i rekommenderad dos för studie EMR100070-003, del A, med minst 36 månaders uppföljning. Total överlevnad utvärderades i en analys med minst 44 månaders uppföljning. Median OS var 12,6 månader (95 % KI 7,5; 17,1).

**Tabell 4: Respons på avelumab 10 mg/kg varannan vecka hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del A)\***

Effektmått (del A) (enligt RECIST v1.1, IERC)	Resultat (N=88)
<b>Objektiv responsfrekvens (ORR)</b> Responsfrekvens, CR+PR** n (%) (95 % KI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
<b>Bekräftad bästa tumörrespons (BOR)</b> Komplett respons (CR)** n (%) Partiell respons (PR)** n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
<b>Varaktighet av respons (DOR)<sup>a</sup></b> Median, månader (95 % KI) Minimum, maximum (månader) ≥ 6 månader med K–M, (95 % KI) ≥ 12 månader med K–M, (95 % KI) ≥ 24 månader med K–M, (95 % KI) ≥ 36 månader med K–M, (95 % KI)	40,5 (18, går ej att beräkna) 2,8; 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (47; 82) 52 % (26; 73)
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)</b> Median PFS, månader (95 % KI) PFS-frekvens efter 6 månader enligt K–M, (95 % KI) PFS-frekvens efter 12 månader enligt K–M, (95 % KI) PFS-frekvens efter 24 månader med K–M, (95 % KI) PFS-frekvens efter 36 månader med K–M, (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*; K–M: Kaplan-Meier; +anger ett censurerat värde

\* Effektdata med minst 36 månaders uppföljning (brytdatum 14 september 2018)

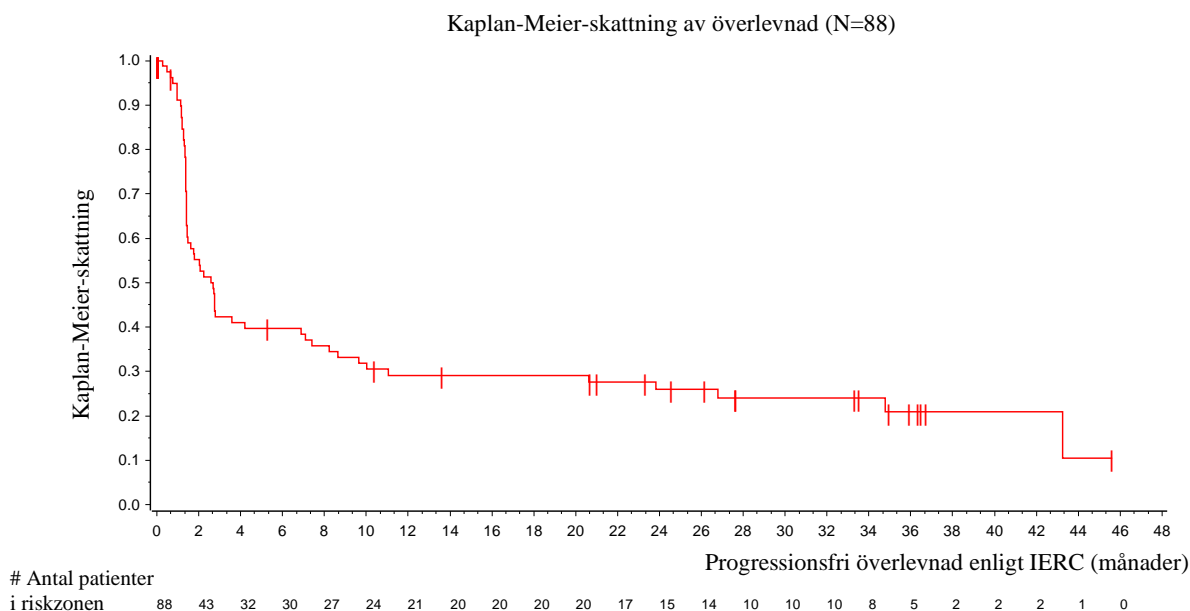
\*\* CR eller PR bekräftades vid en senare tumörbedömning

<sup>a</sup> Baserat på antalet patienter med bekräftad respons (CR eller PR)

Mediantid till respons var 6 veckor (intervall: 6 veckor till 36 veckor) efter den första dosen avelumab. Av 29 patienter med respons uppvisade 22 (76 %) patienter respons inom 7 veckor efter den första dosen avelumab.

Kaplan-Meier-skattning av PFS hos de 88 patienter (del A) med metastaserad MCC presenteras i figur 1.

**Figur 1: Kaplan-Meier-skattning av progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1, IERC (del A, minst 36 månaders uppföljning)**



Tumörprover utvärderades för PD-L1-uttryck i tumörceller och för Merkelcellspolyomavirus (MCV) med hjälp av en experimentell immunhistokemisk analys. I tabell 5 sammanfattas objektiva responsfrekvenser enligt PD-L1-uttryck och MCV-status hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del A).

**Tabell 5: Objektiva responsfrekvenser enligt PD-L1-uttryck och MCV-tumörstatus hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del A)**

	<b>Avelumab ORR (95 % KI)*</b>
<b>PD-L1-uttryck med cut-off värden på <math>\geq 1</math> %</b>	N=74 <sup>a</sup>
Positivt (n=58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Negativt (n=16)	18,8 % (4,0; 45,6)
<b>IHC-MCV-tumörstatus</b>	N=77 <sup>b</sup>
Positiv (n=46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Negativ (n=31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: immunhistokemi; MCV: Merkelcellspolyomavirus; ORR: objektiv responsfrekvens

\* ORR (brytdatum 14 september 2018)

<sup>a</sup> Baserat på data från patienter utvärderbara för PD-L1

<sup>b</sup> Baserat på data från patienter utvärderbara för MCV genom immunhistokemi (IHC)

*Studie 003 del B – patienter som inte fått systemisk behandling för metastaserad sjukdom*

Det viktigaste effektmåttet var varaktig respons, definierad som objektiv respons (komplett respons (*complete response*, CR) eller partiell respons (*partial response*, PR)) med en varaktighet på minst 6 månader. Sekundära effektmått omfattade BOR, DOR, PFS och OS.

Den primära analysen för del B inkluderade 116 patienter som fick minst en dos av avelumab och som hade minst 15 månaders uppföljning vid tidpunkten då datainsamling upphörde (brytdatum 2 maj 2019).

Av de 116 patienterna var 81 (70 %) män, medianåldern var 74 år (intervall: 41 till 93 år), 75 (65 %) var vita och 72 (62 %) och 44 (38 %) hade ECOG performance status 0 respektive 1.

I tabell 6 sammanfattas den primära analysen av effektmåten inklusive Kaplan-Meier-skattade 24-månadersfrekvenser för DOR och PFS, hos patienter som fick avelumab i rekommenderad dos i studie EMR100070-003, del B.

**Tabell 6: Primär analys av respons på avelumab 10 mg/kg varannan vecka hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del B)\***

<b>Effektmått (del B) (enligt RECIST v1.1, IERC)</b>	<b>Resultat (N=116)</b>
<b>Varaktigt respons</b> ≥ 6 månader (95 % KI)	30,2 % (22,0; 39,4)
<b>Objektiv responsfrekvens (ORR)</b> Responsfrekvens, CR+PR** n (%) (95 % KI)	46 (39,7 %) (30,7; 49,2)
<b>Bekräftad bästa tumörrespons (BOR)</b> Komplett respons (CR)** n (%) Partiell respons (PR)** n (%)	19 (16,4 %) 27 (23,3 %)
<b>Varaktighet av respons (DOR)<sup>a</sup></b> Median, månader (95 % KI) Minimum, maximum (månader) ≥ 3 månader med K-M, (95 % KI) ≥ 6 månader med K-M, (95 % KI) ≥ 12 månader med K-M, (95 % KI) ≥ 18 månader med K-M, (95 % KI) ≥ 24 månader med K-M, (95 % KI)	18,2 (11,3, går ej att beräkna) 1,2; 28,3 89 % (75; 95) 78 % (63; 87) 66 % (50; 78) 52 % (34; 67) 45 % (25; 63)
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)</b> Median PFS, månader (95 % KI) 3-månaders PFS-frekvens med K-M, (95 % KI) 6-månaders PFS-frekvens med K-M, (95 % KI) 12-månaders PFS-frekvens med K-M, (95 % KI) 24-månaders PFS-frekvens med K-M, (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*; K-M: Kaplan-Meier

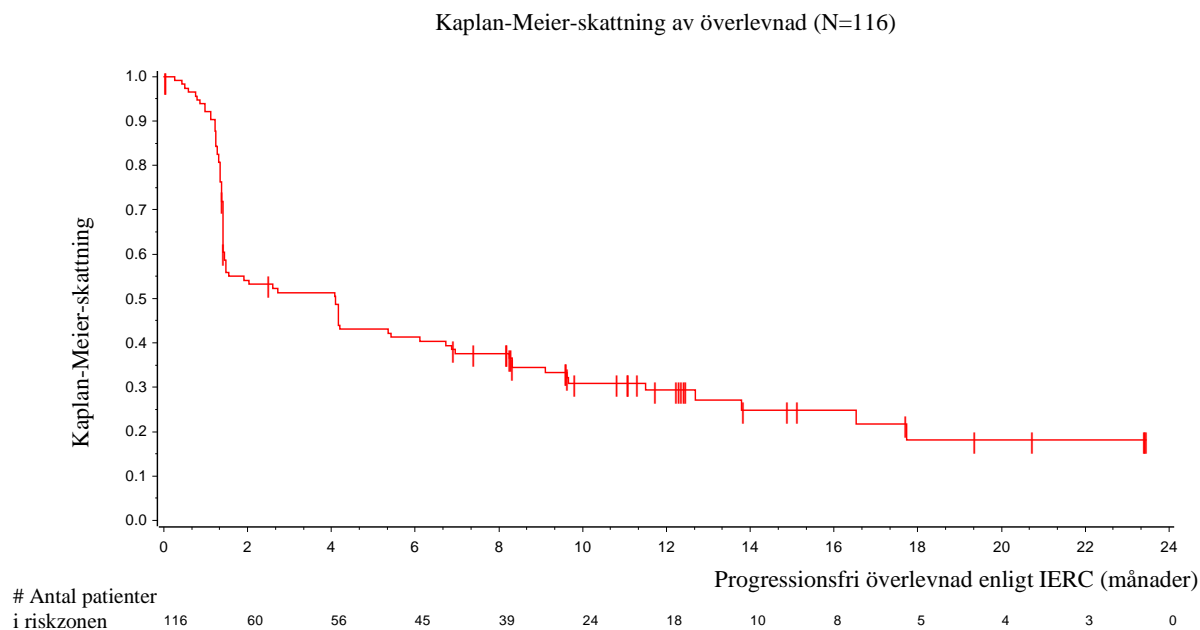
\* Effektdata med minst 15 månaders uppföljning (brytdatum 2 maj 2019).

\*\* CR eller PR bekräftades vid en senare tumörbedömning

<sup>a</sup> Baserat på antalet patienter med bekräftad respons (CR eller PR)

Kaplan-Meier-skattning av PFS från den primära analysen med de 116 patienter som deltog i del B med minst 15 månaders uppföljning presenteras i figur 2.

**Figur 2: Kaplan-Meier-skattning av progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST v1.1, IERC (del B, N=116)**



Tumörprover utvärderades för PD-L1-uttryck i tumörceller och för MCV med hjälp av en experimentell immunhistokemisk analys. I tabell 7 sammanfattas objektiva responsfrekvenser enligt PD-L1-uttryck och MCV-status hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del B).

**Tabell 7: Objektiva responsfrekvenser enligt PD-L1-uttryck och MCV-tumörstatus hos patienter med metastaserad MCC i studie EMR100070-003 (del B)**

	<b>Avelumab ORR (95 % KI)*</b>
<b>PD-L1-uttryck med cut-off värden på <math>\geq 1</math> %</b>	N=108 <sup>a</sup>
Positivt (n=21)	61,9 % (38,4; 81,9)
Negativt (n=87)	33,3 % (23,6; 44,3)
<b>IHC-MCV-tumörstatus</b>	N=107 <sup>b</sup>
Positiv (n=70)	34,3 % (23,3; 46,6)
Negativ (n=37)	48,6 % (31,9; 65,6)

IHC: immunhistokemi; MCV: Merkelcellspolyomavirus; ORR: objektiv responsfrekvens

\* ORR (brytdatum 2 maj 2019)

<sup>a</sup> Baserat på data från patienter utvärderbara för PD-L1

<sup>b</sup> Baserat på data från patienter utvärderbara för MCV genom IHC

#### Lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (studie B9991001)

Effekt och säkerhet för avelumab demonstrerades i studie B9991001, en randomiserad, öppen multicenterstudie, genomförd på 700 patienter med icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer vars sjukdom inte hade progredierat med 4-6 cykler av första linjens platinabaserad induktionskemoterapi. Patienter med autoimmun sjukdom eller ett medicinskt tillstånd som krävde immunsuppression exkluderades.

Randomisering stratifierades enligt bästa respons på kemoterapi (CR/PR jämfört med stabil sjukdom [SD]) och lokalisering av metastas (visceral jämfört med icke-visceral) vid tidpunkten för insättningen av första linjens induktionskemoterapi. Patienter randomiserades (1:1) till att få antingen avelumab 10 mg/kg som intravenös infusion varannan vecka plus bästa understödjande behandling (BSC) eller enbart BSC.

Administrering av avelumab tilläts efter *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1-definierad sjukdomsprogression bedömd genom *Blinded Independent Central Review* (BICR) om patienten var kliniskt stabil och av prövaren bedömd att erhålla klinisk nytta. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid baslinjen, 8 veckor efter randomisering, därefter var 8:e vecka upp till 12 månader efter randomisering och därefter var 12:e vecka fram till dokumenterad bekräftad sjukdomsprogression enligt RECIST v1.1 bedömd genom BICR.

Demografiska egenskaper och egenskaper vid baslinjen var i allmänhet väl balanserade mellan gruppen som fick avelumab plus BSC och gruppen som fick enbart BSC. Egenskaper vid baslinjen var en medianålder på 69 år (intervall: 32 till 90 år), 66 % av patienterna var 65 år eller äldre, 77 % var män, 67 % var vita och ECOG PS var 0 (61 %) eller 1 (39 %) för båda grupperna.

För första linjens induktionskemoterapi fick 56 % av patienterna cisplatin plus gemcitabin, 38 % av patienterna fick karboplatin plus gemcitabin och 6 % av patienterna fick cisplatin plus gemcitabin och karboplatin plus gemcitabin (dvs. dessa patienter fick en eller flera cykler av varje kombination). Bästa respons på första linjens induktionskemoterapi var CR eller PR (72 %) eller SD (28 %). Lokalisering av metastas före kemoterapi var visceral (55 %) eller icke-visceral (45 %). Femtioen procent av patienterna hade PD-L1-positiva tumörer. Sex procent av patienterna i gruppen som fick avelumab plus BSC och 44 % av patienterna i gruppen som fick enbart BSC fick ytterligare en PD-1/PD-L1 checkpoint-hämmare efter att behandlingen satts ut.

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS) hos alla randomiserade patienter och hos patienter med PD-L1-positiva tumörer. Ett ytterligare effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på BICR-bedömning enligt RECIST v1.1. Effektmått mättes från randomiseringstillfället efter 4 till 6 cykler med platinabaserad induktionskemoterapi.

Tumörens PD-L1-status bedömdes med hjälp av Ventana PD-L1 (SP263)-analys. PD-L1-positivitet definierades som  $\geq 25$  % av tumörerna färgade för PD-L1, eller  $\geq 25$  % av immuncellerna färgade för PD-L1 om  $> 1$  % av tumörområdet innehöll immunceller eller 100 % av immuncellerna färgade för PD-L1 om  $= 1$  % av tumörområdet innehöll immunceller.

Vid den förspecificerade interimanalysen (brytdatum 21 oktober 2019) uppfyllde studie B9991001 det primära effektmåttet för OS i både koprimary populationerna: hos alla randomiserade patienter med en median OS på 21,4 månader (95 % KI: 18,9, 26,1; HR 0,69, 95 % KI: 0,556, 0,863) i gruppen som fick avelumab plus BSC och med en median OS på 14,3 månader (95 % KI: 12,9, 17,8) hos gruppen som fick enbart BSC. För patienter med PD-L1-positiva tumörer uppnåddes inte median OS (95 % KI: 20,3; HR 0,56, 95 %, KI: 0,404, 0,787) i gruppen som fick avelumab plus BSC och median OS hos gruppen som fick enbart BSC var 17,1 månader (95 % KI: 13,5, 23,7). Uppdaterade OS-resultat med brytpunkt den 19 januari 2020 och PFS-data med brytpunkt 21 oktober 2019 presenteras i tabell 8 samt i figur 3 och figur 4 nedan.

**Tabell 8: Effektnät resultat enligt PD-L1-uttryck i studie B9991001**

Effektmått	Avelumab plus BSC (N=350)	BSC (N=350)	Avelumab plus BSC (N=189)	BSC (N=169)	Avelumab plus BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Alla randomiserade patienter		PD-L1-positiva tumörer		PD-L1-negativa tumörer <sup>c</sup>	
<b>Total överlevnad (OS)<sup>a</sup></b>						
Händelser (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Median i månader	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(95 % KI)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NE)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Riskkvot	0,70		0,60		0,83	
(95 % KI)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
Tvåsidigt p-värde <sup>d</sup>	0,0008		0,0019		-	
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>b, e, f</sup></b>						
Händelser (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Median i månader	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(95% KI)	(3,5, 5,5)	(1,9, 2,7)	(3,7, 7,4)	(1,9, 3,5)	(2,0, 3,7)	(1,9, 2,1)
Riskkvot	0,62		0,56		0,63	
(95 % KI)	(0,519, 0,751)		(0,431, 0,728)		(0,474, 0,847)	
Tvåsidigt p-värde <sup>d</sup>	< 0,0001		< 0,0001		-	

KI: konfidensintervall; K-M: Kaplan-Meier, NE: ej beräkningsbar

Obs! 72 patienter (22 patienter i gruppen på avelumab plus BSC och 50 patienter på enbart BSC) hade en tumör med en okänd PD-L1-status.

<sup>a</sup> Brytdatum för OS 19 januari 2020

<sup>b</sup> Brytdatum för PFS 21 oktober 2019

<sup>c</sup> PD-L1-negativa populationsanalyser var explorativa och inget formellt test genomfördes

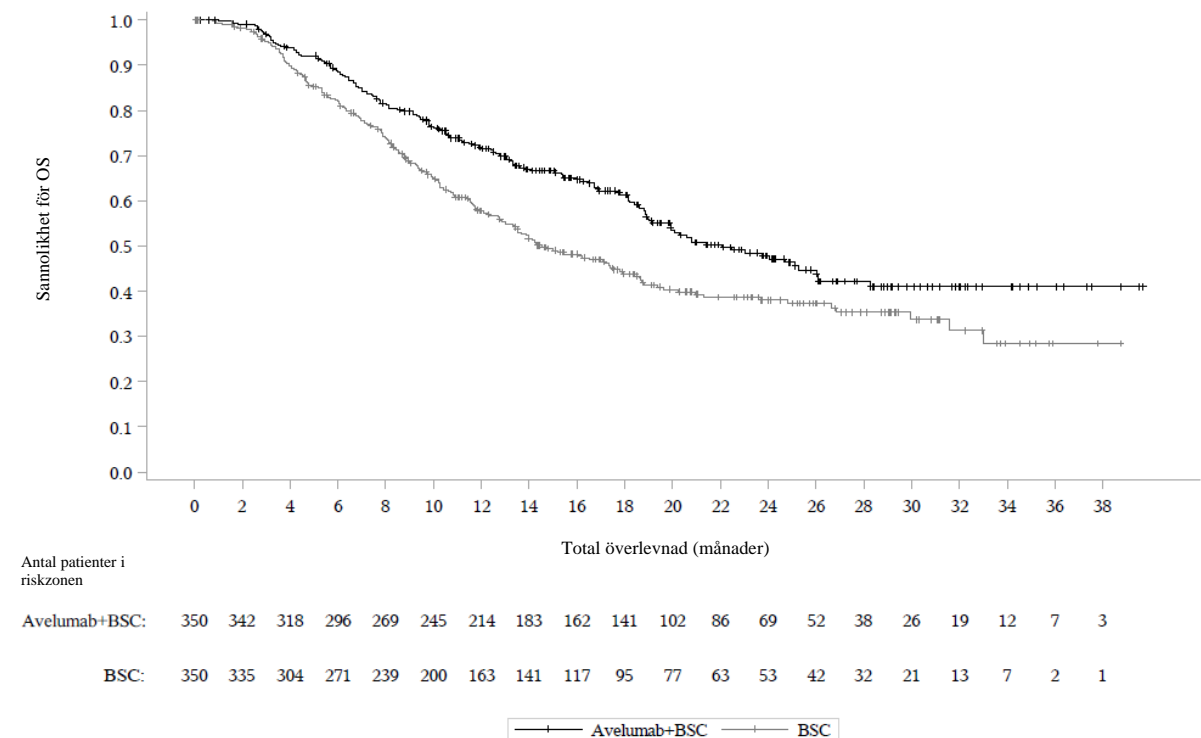
<sup>d</sup> p-värde baserat på stratifierad log-rank

<sup>e</sup> Baserat på BICR-bedömning enligt RECIST v1.1

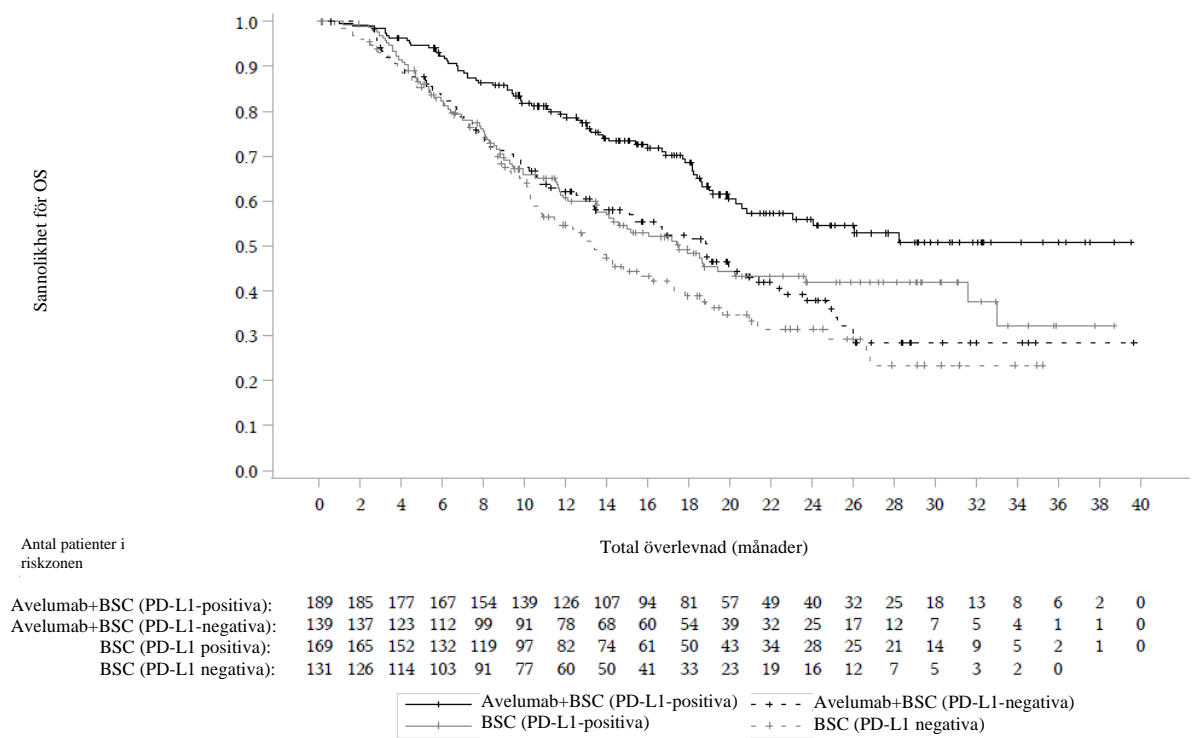
<sup>f</sup> PFS censoreringsorsaker följer hierarkin i turordning: ingen adekvat bedömning vid baslinje, början på ny cancerbehandling, händelse efter 2 eller flera missade bedömningar, tillbakadragande av samtycke, *lost to follow-up*, ingen adekvat tumörbedömning efter baslinje, pågående utan en händelse



**Figur 3: Kaplan-Meier-skattning av total överlevnad (OS) enligt PD-L1-uttryck (brytdatum 19 januari 2020) – fullständigt analysset**

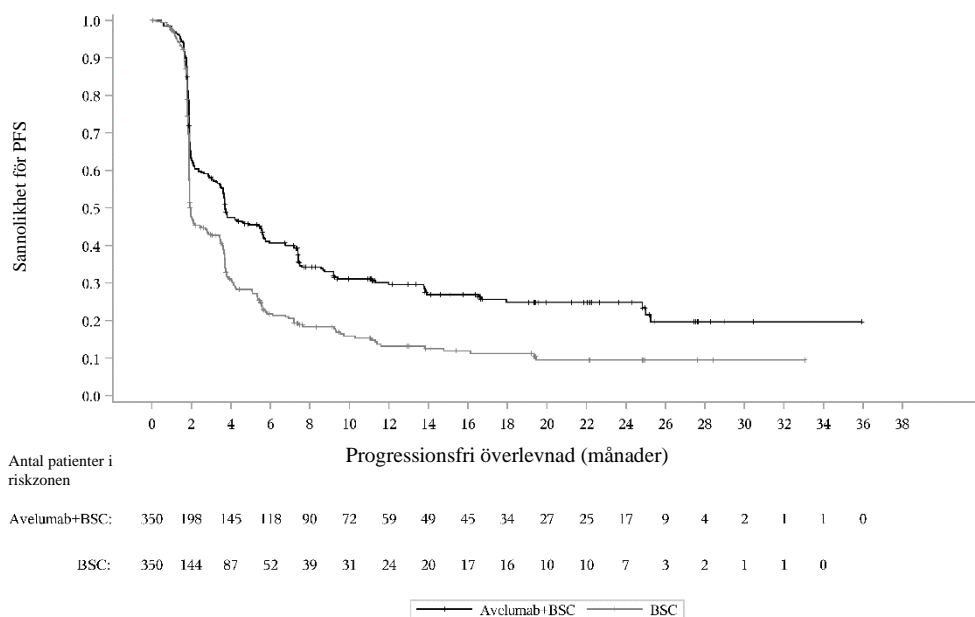


(A): Alla randomiserade patienter

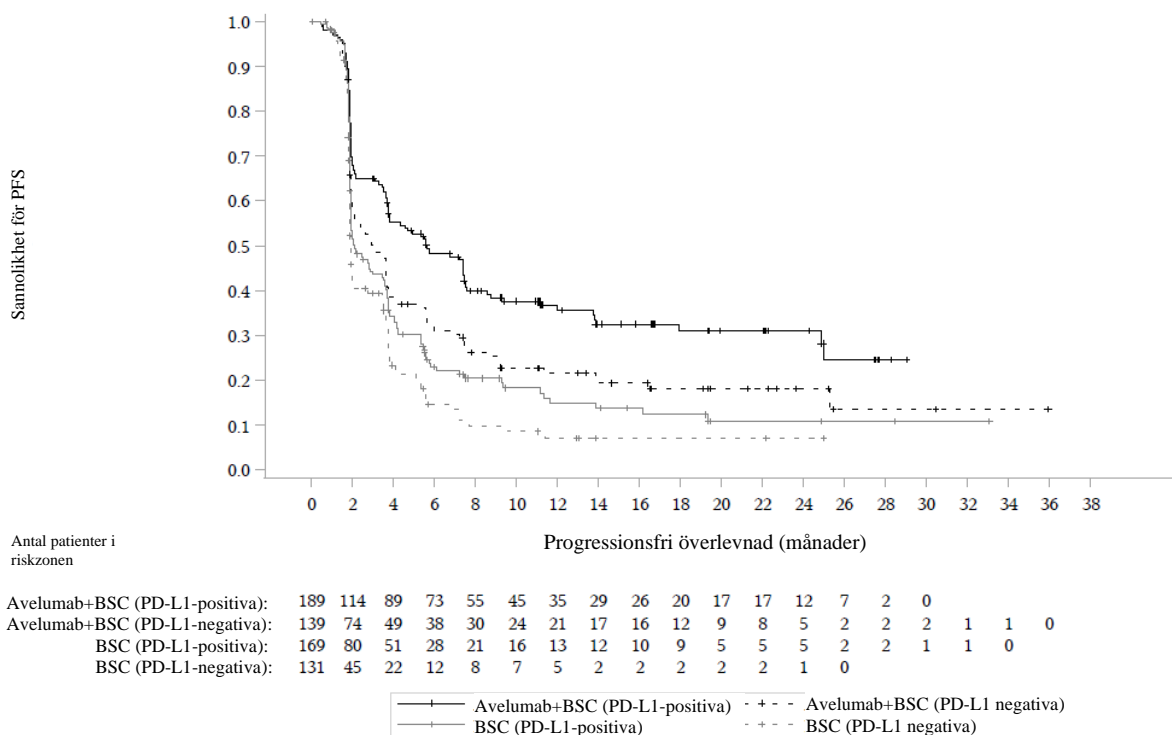


(B): Patienter med PD-L1-positiva tumörer

**Figur 4: Kaplan-Meier-skattning av progressionsfri överlevnad (PFS) enligt PD-L1-uttryck baserat på BICR-bedömning (RECIST v1.1) (brytdatum 21 oktober 2019) – fullständigt analysset**



(A): Alla randomiserade patienter



(B): Patienter med PD-L1-positiva tumörer

*Njurcellscancer (studie B9991003)*

Effekt och säkerhet för avelumab i kombination med axitinib undersöktes i studie B9991003, en randomiserad, öppen multicenterstudie av avelumab i kombination med axitinib hos 886 patienter med obehandlad avancerad eller metastaserad RCC med en klarcellskomponent.

Patienter inkluderades oavsett prognostiska riskgrupper eller tumörernas PD-L1-uttryck och måste ha minst en mätbar lesion enligt definitionen i RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) version 1.1 som inte tidigare bestrålats. Patienter som tidigare fått systemisk behandling för avancerad eller metastaserad RCC, tidigare systemisk immunterapi med IL-2, IFN- $\alpha$ , anti-PD-1, anti-PD-L1 eller anti-CTLA-4-antikroppar eller aktiva hjärnmetastaser; aktiv autoimmun sjukdom som eventuellt kan förvärras vid behandling med ett immunstimulerande medel; tidigare malignitet inom de senaste 5 åren; organtransplantation uteslöts från studien.

Randomiseringen stratifierades enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)- performance status (PS) (0 jämfört med 1) och region (USA jämfört med Kanada/Västeuropa jämfört med övriga världen). Patienterna randomiserades (1:1) till en av följande behandlingsarmer:

- Avelumab 10 mg/kg som intravenös infusion varannan vecka i kombination med axitinib 5 mg två gånger dagligen peroralt (N=442). Patienter som tolererade axitinib 5 mg två gånger dagligen utan axitinibrelaterade biverkningar av grad 2 eller högre under 2 veckor i rad kunde höjas till 7 mg och därefter till 10 mg två gånger dagligen. Axitinib kunde avbrytas eller minskas till 3 mg två gånger dagligen och därefter till 2 mg två gånger dagligen för att hantera toxicitet.
- Sunitinib 50 mg en gång dagligen peroralt i 4 veckor följt av 2 veckor utan behandling (N=444) fram tills radiologisk eller klinisk progression eller oacceptabel toxicitet uppträder.

Behandling med avelumab och axitinib fortgick fram till RECIST v1.1-definierad sjukdomsprogression bedömd genom blindad, oberoende central granskning (BICR) eller oacceptabel toxicitet. Administrering av avelumab och axitinib tilläts efter RECIST-definierad sjukdomsprogression på basis av prövarens bedömning av patientens nytta-risk och kliniska tillstånd, omfattande performance status, kliniska symtom, biverkningar och laboratoriedata. De flesta patienterna (n=160, 71,4 %) med progressiv sjukdom fortsatte med behandling med båda läkemedlen efter progression. Bedömning av tumörstatus genomfördes vid baseline, efter randomisering i vecka 6, därefter var 6:e vecka upp till 18 månader efter randomisering, och därefter var 12:e vecka fram till dokumenterad bekräftad sjukdomsprogression enligt BICR.

De primära effektmåten var progressionsfri överlevnad (PFS), bedömd genom BICR enligt RECIST v1.1 och total överlevnad (OS) vid första linjens behandling av patienter med avancerad RCC som hade PD-L1-positiva tumörer (PD-L1-uttryck  $\geq 1$  %). De viktigaste sekundära effektmåten var PFS baserad på BICR-bedömning enligt RECIST v.1.1 och OS oavsett PD-L1-uttryck. PD-L1-status fastställdes med immunhistokemi. Ytterligare sekundära effektmått inkluderade objektiv respons (OR), tid till respons (TTR) och responsens varaktighet (DOR).

Studiepopulationsegenskaper: medianålder 61 år (intervall: 27,0 till 88,0), 38 % av patienterna var 65 år eller äldre, 75 % var män, 75 % var vita och ECOG performance status var 0 (63 %) eller 1 (37 %).

Patientfördelning i riskgrupper enligt IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) var 21 % låg risk (god prognos), 62 % intermediär och 16 % hög risk (dålig prognos). Patientfördelning i riskgrupper enligt MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) var 22 % låg risk (god prognos), 65 % intermediär och 11 % hög risk (dålig prognos).

Effektresultaten redovisas i tabell 9 och figur 5 baserat på data vid tidpunkten då datainsamlingen upphörde den 28 januari 2019. Med en medianuppföljning av OS på 19 månader var OS-data omogna med 27 % dödsfall. Den observerade riskkvoten (HR) för OS var 0,80 (95 % KI: 0,616; 1,027) för avelumab i kombination med axitinib jämfört med sunitinib.

**Tabell 9: Effekresultat från studie B9991003 hos patienter oavsett PD-L1-uttryck**

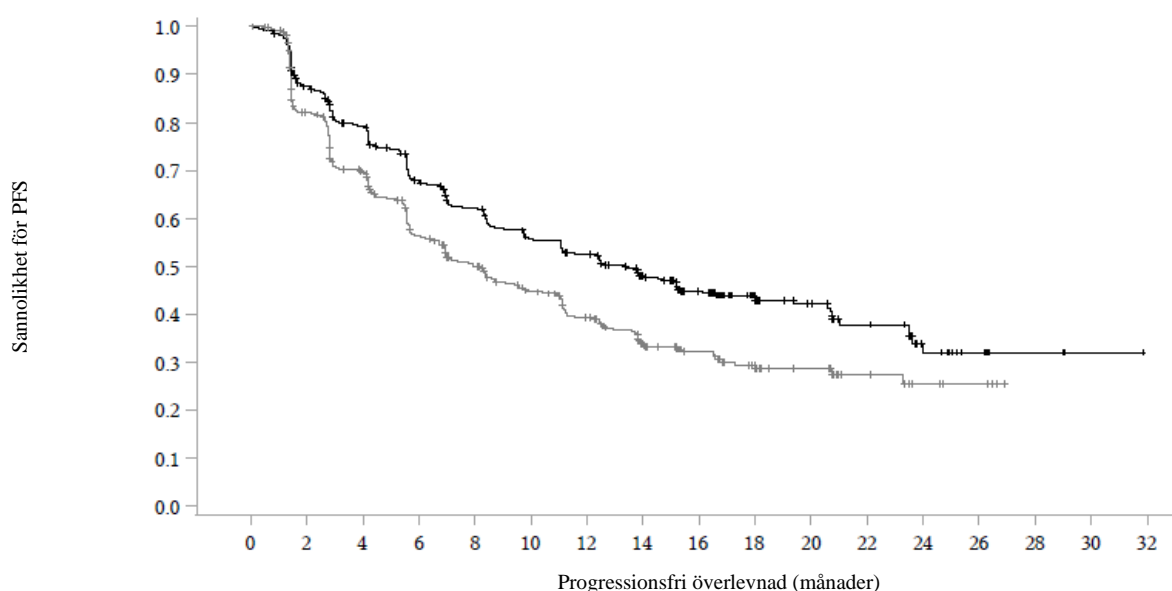
Effektmått (baserat på BICR-bedömning)	Avelumab plus axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)</b>		
Händelser (%)	229 (52)	258 (58)
Median i månader (95 % KI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Riskkvot (95 % KI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-värde*	< 0,0001	
PFS-frekvens efter 12 månader enligt K-M, (95 % KI)**	52,4 % (47,4; 57,2)	39,2 % (34,1; 44,2)
PFS-frekvens efter 18 månader enligt K-M, (95 % KI)**	43,9 % (38,8; 49,0)	29,3 % (24,2; 34,6)
<b>Bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR)</b>		
Objektiv responsfrekvens (ORR) n (%) (95 % KI)	232 (52,5) 47,7; 57,2	121 (27,3) 23,2; 31,6
Komplett respons (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Partiell respons (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
<b>Tid till respons (TTR)</b>		
Median, månader (intervall)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
<b>Varaktighet av respons (DOR)</b>		
Median, månader (95 % KI)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: blindad oberoende central granskning; KI: konfidensintervall; K-M: Kaplan-Meier; NE: ej beräkningsbar

\* Ensidigt p-värde baserat på stratifierad log-rank

\*\* KI beräknas med användning av log-log-transformation med återtransformation till otransformerad skala

**Figur 5: Kaplan-Meier-skattning av progressionsfri överlevnad baserad på BICR-bedömning hos patienter oavsett PD-L1-uttryck**



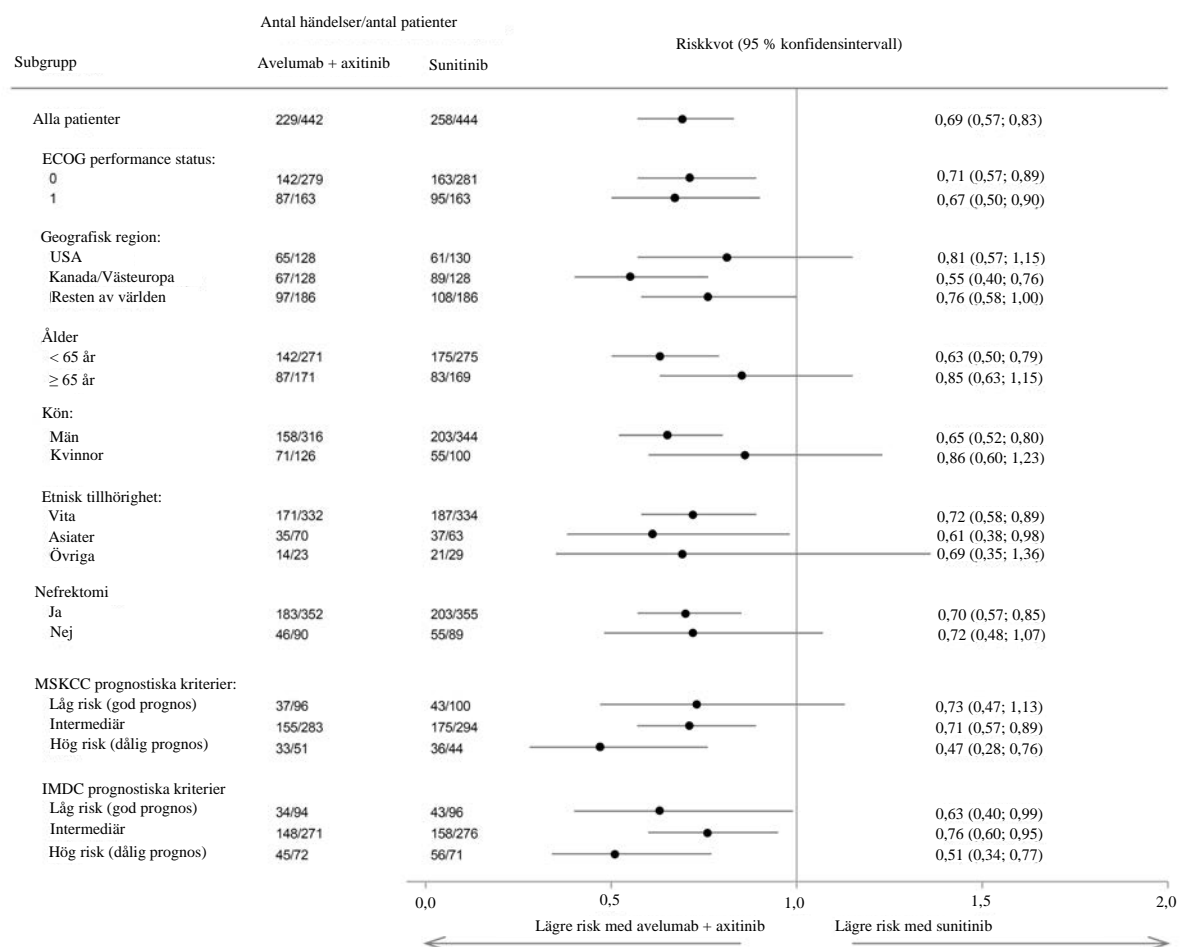
Antal patienter i riskzonen

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

— Avelumab + axitinib: (N=442, Händelser=229, Median=13,3 månader, 95 % KI (11,1; 15,3))  
 — Sunitinib: (N=444, Händelser=258, Median=8,0 månader, 95 % KI (6,7; 9,8))

Förbättring av PFS observerades i förspecificerade subgrupper.

**Figur 6: Forestdiagram över progressionsfri överlevnad baserat på BICR-bedömning hos patienter oavsett PD-L1-uttryck**



### Pediatrik population

Studie MS100070-0306 var en öppen multicenterstudie i fas I/II för att utvärdera dos, säkerhet och tolerabilitet, antitumöraktivitet, farmakokinetik och farmakodynamik för avelumab hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder med refraktära eller recidiverande solida tumörer inkluderande tumörer i centrala nervsystemet (CNS) och lymfom för vilka ingen standardbehandling finns tillgänglig eller för vilka patienten inte var lämplig för befintlig behandling.

Studien rekryterade 21 pediatrika patienter i åldern 3 till 17 år (11 patienter ≤ 12 år och 10 patienter > 12 år) som fick antingen 10 mg/kg (N=6) eller 20 mg/kg (N=15) avelumab intravenöst varannan vecka fram till bekräftad progression, död eller oacceptabel toxicitet.

De primära tumörkategorierna var mjukvävnads-/skelettsarkom (N=12), CNS-maligniteter (N=8) och gastrointestinala (GI) karcinom (N=1).

I denna studie fanns ingen komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) bedömd i enlighet med RECIST 1.1.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Bavencio för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av Merkelcellskarcinom, urotelial cancer och njurcellscancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Avelumabs farmakokinetik (PK) bedömdes med hjälp av en populations-PK-metod för avelumab som monoterapi och avelumab i kombination med axitinib.

Baserat på PK-analysen för avelumab som monoterapi och i kombination med axitinib förväntas inga kliniskt betydelsefulla skillnader i exponeringen av avelumab mellan de två administreringssätten av 800 mg eller 10 mg/kg varannan vecka.

### Distribution

Avelumab förväntas distribueras i den systemiska cirkulationen och, i mindre utsträckning, i det extracellulära rummet. Distributionsvolymen vid steady state var 4,72 l.

I överensstämmelse med begränsad extravaskulär distribution är distributionsvolymen vid steady state liten. I enlighet med vad som förväntas för en antikropp binder avelumab inte specifikt till plasmaproteiner.

### Eliminering

Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys av data från 1 629 patienter är värdet för totalt systemiskt clearance (CL) 0,59 l/dag. I tilläggsanalysen visades att clearance för avelumab minskar med tiden: den största genomsnittliga maximala minskningen (% variationskoefficient [CV %]) från utgångsvärdet (*baseline*) för olika tumörtyper var cirka 32,1 % (CV 36,2 %).

Steady state-koncentrationer av avelumab uppnåddes efter cirka 4 till 6 veckor (2 till 3 behandlingscykler) vid upprepad dosering av 10 mg/kg varannan vecka, och systemisk ackumulering var cirka 1,25-faldig.

Halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) vid rekommenderad dos är 6,1 dagar baserat på den farmakokinetiska populationsanalysen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen av avelumab ökade dosproportionellt inom dosintervallet 10 mg/kg till 20 mg/kg varannan vecka.

När avelumab 10 mg/kg administrerades i kombination med axitinib 5 mg var exponeringen av avelumab respektive axitinib oförändrad jämfört med de enskilda substanserna som monoterapi. Det fanns ingenting som tydde på någon kliniskt relevant förändring av clearance över tid av avelumab hos patienter med avancerad RCC.

### Särskilda populationer

En farmakokinetisk populationsanalys tyder inte på några skillnader i totalt systemiskt clearance av avelumab baserat på ålder, kön, etnisk tillhörighet, PD-L1-status, tumörbörda, njurfunktionsnedsättning eller lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning.

Totalt systemiskt clearance ökar med kroppsvikt. Normalisering av dosen för kroppsvikt gav en i huvudsak enhetlig steady state-koncentration för kroppsvikter i ett brett intervall (30 till 204 kg).

### Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av avelumab sågs mellan patienter med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GRF] 60 till 89 ml/min, Cockcroft–Gault kreatininclearance [CrCL], n=623), patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30 till 59 ml/min, n=320) och patienter med normal njurfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min, n=671).

Avelumab har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till 29 ml/min).

### Nedsatt leverfunktion

Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance av avelumab sågs mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin  $\leq$  ULN och ASAT  $>$  ULN eller bilirubin mellan 1 och 1,5 gånger ULN, n=217) och patienter med normal leverfunktion (bilirubin och ASAT  $\leq$  ULN, n=1 388) i en farmakokinetisk populationsanalys. Nedsatt leverfunktion definierades enligt amerikanska NCI:s (*National Cancer Institute*) kriterier för leverdysfunktion.

Avelumab har inte studerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin mellan 1,5 och 3 gånger ULN) eller gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin  $>$  3 gånger ULN).

### Pediatrik population

Avelumabs farmakokinetik utvärderades hos 21 barn och ungdomar i åldern 3 till 17 år i studie MS100070-0306 som fick antingen 10 mg/kg (N=6) eller 20 mg/kg (N=15) avelumab intravenöst varannan vecka fram till bekräftad progression, död eller oacceptabel toxicitet.

De pediatrika PK-parametrarna och motsvarande PK-profiler för samtliga patienter bedömdes i enlighet med dosering och stratifierades efter kroppsvikt.

Exponeringen hos pediatrika patienter som fick 20 mg/kg avelumab var likartad eller högre jämfört med den hos vuxna som fick 10 mg/kg eller 800 mg avelumab. Hos pediatrika patienter som fick 10 mg/kg avelumab var exponeringen lägre jämfört med den hos vuxna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier avseende allmäntoxicitet utförda på cynomolgusapor som i 1-månadsstudien och 3-månadersstudierna givits intravenösa doser på 20, 60 eller 140 mg/kg en gång i veckan, följt av en 2 månaders återhämningsperiod efter behandlingsperioden på 3 månader. Perivaskulär ansamling av mononukleära celler observerades i hjärna och ryggmärg hos apor behandlade med avelumab  $\geq$  20 mg/kg i 3 månader. Även om inget klart dos-responsförhållande kan konstateras går det inte att utesluta ett samband mellan detta fynd och behandling med avelumab.

Inga djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har utförts med avelumab. PD-1/PD-L1-signalvägen antas vara involverad i upprätthållandet av fostrets immuntolerans under graviditeten. I modeller med dräktiga möss har blockering av PD-L1-signalering visats störa fostrets tolerans och orsaka ökad fosterförlust. Dessa resultat tyder på en risk för att administrering av avelumab under graviditet kan orsaka fosterskada, inkluderande en ökad frekvens av missfall eller dödfödsel.

Inga studier har utförts för att bedöma karcinogenicitet eller gentoxicitet.

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med avelumab. I 1- och 3-månaders allmäntoxicitetsstudier på apor noterades ingen påverkan på reproduktionsorganen hos hanar och honor. Många av hanaporna som användes i dessa studier var inte könsmogna och därmed kan inga klara slutsatser dras beträffande effekter på könsorganen hos hanar.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)  
Ättiksyra  
Polysorbat 20 (E432)  
Natriumhydroxid  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oppnad injektionsflaska

3 år

#### Efter öppnande

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet spädas och infunderas omedelbart efter öppnande.

#### Efter beredning av infusionsvätska

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats enligt följande:

Beredning av infusionslösning	Förvaring vid 2°C till 8°C skyddad mot ljus	Förvaring vid 20°C till 25°C i rumsljus
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)	96 timmar	72 timmar
Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %)	24 timmar	24 timmar

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den utspädda lösningen infunderas omedelbart, såvida inte spädningmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden efter beredning.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml koncentrat i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp av halobutylgummi och en aluminiumförsegling med ett avtagbart plastlock.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.



## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bavencio är kompatibel med infusionspåsar av polyeten, polypropen och etenvinylacetat, glasflaskor, infusionsaggregat av polyvinylklorid och in line-filter med polyetersulfonmembran med en porstorlek på 0,2 mikrometer.

### Hanteringsanvisningar

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik.

- Inspektera injektionsflaskan visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Bavencio är en klar, färglös till svagt gul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.
- Använd en infusionspåse av lämplig storlek (företrädevis 250 ml) innehållande antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %). Dra upp erforderlig volym Bavencio från injektionsflaskan (injektionsflaskorna) och överför till infusionspåsen. Kassera använda eller tomma injektionsflaskor.
- Undvik skumbildning eller stark skjuvning av lösningen genom att varsamt vända påsen så att den utspädda lösningen blandas.
- Inspektera lösningen för att försäkra dig om att den är klar, färglös och fri från synliga partiklar. Den utspädda lösningen ska användas omedelbart efter beredning.
- Administrera inte andra läkemedel via samma intravenösa infart. Vid administrering av infusionslösningen ska ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande 0,2 mikrometers in line- eller monterat filter användas enligt beskrivningen i avsnitt 4.2.

Efter administrering av Bavencio ska infarten spolas med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %).

Den utspädda lösningen får inte frysas eller skakas. Vid förvaring i kylskåp ska den utspädda lösningen i infusionspåsarerna få anta rumstemperatur före användning.

### Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1214/001

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 september 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2020

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Bavencio i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehåll i och format för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och övriga aspekter i programmet.

Syftet med utbildningsprogrammet är att öka medvetenhet hos patienter om tecken och symtom relevanta för tidig igenkänning/identifiering av immunmedierade biverkningar och infusionsrelaterade reaktioner.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att, i varje medlemsstat där Bavencio marknadsförs, all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva och använda Bavencio har tillgång till/får patientkortet.

**Patientkortet** ska innehåll följande nyckelelement:

- Kort introduktion till Bavencio (avelumab) (indikation och syfte med detta verktyg).
- Beskrivning av de huvudsakliga tecken och symtom på immunmedierade biverkningar och infusionsrelaterade reaktioner och vikten av att meddela den behandlande läkaren omedelbart om symtom uppträder, kvarstår eller förvärras.
- o Varningsmeddelande till patienter om vikten av att rådfråga läkaren om de utvecklar något av de listade tecknen och symtomen och om vikten av att inte försöka behandla sig själv.
- Påminnelse att ha alltid kortet med sig och att visa upp det för all hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar dem.
- Kortet ska även uppmana att ange kontaktuppgifter till den läkare som har ordinerat Bavencio och att inkludera ett varningsmeddelande för hälso- och sjukvårdspersonal som vid något tillfälle behandlar patienten, omfattande akuta situationer, att patienten använder Bavencio.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bavencio 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
avelumab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml koncentrat innehåller 20 mg avelumab.  
En injektionsflaska à 10 ml innehåller 200 mg avelumab.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mannitol, ättiksyra, polysorbat 20, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

200 mg/10 ml

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning efter spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för engångsbruk.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1214/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bavencio 20 mg/ml sterilt koncentrat  
avelumab  
i.v. efter spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

200 mg/10 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Bavencio 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning avelumab

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bavencio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bavencio
3. Hur du använder Bavencio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bavencio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bavencio är och vad det används för**

Bavencio innehåller den aktiva substansen avelumab, en monoklonal antikropp (ett slags protein) som fäster vid ett särskilt mål i kroppen som kallas PD-L1.

PD-L1 finns på ytan av vissa tumörceller och skyddar dem från immunsystemet (kroppens naturliga försvar). Bavencio binder till PD-L1 och blockerar denna skyddande effekt vilket gör att immunsystemet kan attackera tumörcellerna.

Bavencio används hos vuxna för att behandla:

- Merkelcellskarcinom (MCC), **en ovanlig form av hudcancer**, när den är metastaserad (har spridit sig till andra delar av kroppen).
- Urotelial cancer (UC), **en form av cancer i urinvägarna**, när den är framskriden eller metastaserad (har spridit sig utanför urinblåsan eller till andra delar av kroppen). Bavencio används som underhållsbehandling om tumören inte har vuxit efter så kallad platinabaserad kemoterapi som första behandling.
- Njurcellscancer (RCC), **en form av njurcancer**, när den är framskriden (har spridit sig utanför njuren eller till andra delar av kroppen).

Vid njurcellscancer används Bavencio i kombination med axitinib.

Det är viktigt att du även läser bipacksedeln för det läkemedel som innehåller axitinib. Om du har några frågor om axitinib, vänd dig till din läkare.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Bavencio**

##### **Använd inte Bavencio**

om du är allergisk mot avelumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

### Blodprover och viktkontroller:

Läkaren kommer att kontrollera din allmänna hälsa före och under behandlingen med Bavencio. Du får lämna blodprov under behandlingen och läkaren kommer att följa din vikt före och under behandlingen.

### Tala med läkare innan du får Bavencio:

Läkemedlet kan orsaka biverkningar (se avsnitt 4). Notera att i vissa fall kan symtom vara fördröjda och kan uppträda efter din sista dos. **Uppsök omedelbart läkarvård** om du får något av dessa:

- infusionsrelaterade reaktioner
- problem på grund av lunginflammation (pneumonit)
- inflammation i levern (hepatit) eller andra leverproblem
- inflammation i tarmarna (kolit), diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), tätare tarmtömningar än vanligt
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
- inflammation i hjärtmuskeln (myokardit)
- problem med hormonproducerande körtlar (sköldkörteln, binjurarna och hypofysen) som kan påverka hur dessa körtlar fungerar
- typ 1-diabetes, inklusive ett allvarligt, ibland livshotande tillstånd orsakat av ökad surhet i blodet på grund av diabetes (diabetisk ketoacidosis)
- problem med njurarna
- inflammation i musklerna (myosit)
- problem på grund av inflammation i lungor, hud, ögon och/eller lymfkörtlar (sarkoidos).

Om du får något av dessa symtom när du tar Bavencio ska du **inte** försöka att behandla dem med andra läkemedel på egen hand. Läkaren kan

- ge dig andra läkemedel för att förebygga komplikationer och lindra symtomen
- senarelägga nästa dos Bavencio
- eller avbryta behandlingen med Bavencio helt och hållet.

### Kontrollera med läkare eller sjuksköterska innan du får Bavencio om:

- du har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd då kroppen angriper sina egna celler)
- du har humant immunbristvirus-(hiv)-infektion eller förvärvat immunbristsyndrom (AIDS)
- du har eller någonsin har haft en kronisk virusinfektion i levern, inklusive hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV)
- du får läkemedel för att hämma immunsystemet
- du har genomgått en organtransplantation.

Bavencio verkar på ditt immunsystem. Det kan orsaka inflammation i delar av kroppen. Risken för dessa biverkningar kan vara högre om du redan har en autoimmun sjukdom (ett tillstånd då kroppen angriper sina egna celler). Du kan också få täta skov av din autoimmuna sjukdom, men de flesta av dessa är milda.

## Barn och ungdomar

Bavencio har inte studerats hos barn och ungdomar i åldern under 18 år.

## Andra läkemedel och Bavencio

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

## Graviditet

Bavencio kan orsaka skada på ditt ofödda barn. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du får inte använda Bavencio om du är gravid om inte din läkare uttryckligen rekommenderar det.

Om du är en fertil kvinna måste du använda en effektiv preventivmetod under tiden du behandlas med Bavencio och i minst 1 månad efter den sista dosen.

### **Amning**

Tala om för läkare om du ammar.

Amma **inte** under behandling med Bavencio och under minst 1 månad efter den sista dosen.

Det är inte känt om Bavencio passerar över i bröstmjolk. En risk för det ofödda barnet kan inte uteslutas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör **inte** bil eller använd maskiner efter att du har fått Bavencio om du inte mår tillräckligt bra. Trötthet är en mycket vanligt förekommande biverkning av Bavencio och kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

### **Bavencio har ett lågt natriuminnehåll**

Bavencio innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Bavencio**

Du kommer att få Bavencio på sjukhus eller läkarmottagning under övervakning av en erfaren läkare.

### **Hur stor mängd Bavencio du kommer att få**

Rekommenderad dos av avelumab är 800 mg varannan vecka. Läkaren avgör hur många behandlingar du behöver.

### **Hur du får Bavencio**

Du får Bavencio som en infusion (dropp) i en ven (intravenöst) under en period på 1 timme. Bavencio tillsätts till en infusionspåse som innehåller en natriumkloridlösning före användning.

### **Innan du får Bavencio**

För att minska risken för biverkningar i samband med infusionen kommer du att vid åtminstone de första fyra behandlingstillfällena få paracetamol och ett antihistamin innan du får Bavencio. Beroende på hur din kropp svarar på behandlingen kan läkaren besluta att fortsätta ge dig dessa läkemedel före alla efterföljande behandlingar med Bavencio.

### **Om du har missat en dos Bavencio**

Det är mycket viktigt för dig att du kommer till dina inbokade besök för att få Bavencio. Om du missar ett besök ska du fråga läkaren när nästa besök ska bokas in.

### **Om du slutar att få Bavencio**

Avbryt **inte** behandling med Bavencio utan att först ha diskuterat detta med din läkare. Om du avbryter behandlingen kan läkemedlets effekt upphöra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan inträffa veckor eller månader efter din sista dos.

Bavencio verkar på ditt immunsystem och kan orsaka inflammation i delar av kroppen (se avsnitt 2). Inflammation kan orsaka allvarlig skada på kroppen och vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande och kräva behandling eller att behandling med Bavencio avbryts.

**Uppsök omedelbart läkarvård om du upplever inflammation i någon del av kroppen,** eller om du får något av följande tecken eller symtom eller om de blir värre.

- Tecken på infusionsrelaterade reaktioner som t.ex. **andfåddhet eller väsande andning, frossa eller skakningar, upphöjda utslag eller nässelfeber, blodvallning, lågt blodtryck** ( yrsel, trötthet, illamående), **feber, ryggsmärta och buksmärta**. Detta är mycket vanligt.
- Tecken på inflammation i hormonproducerande körtlar (som kan påverka hur körtlarna fungerar) kan omfatta **extrem trötthet, snabba hjärtslag, ökad svettning, humör- eller beteendeförändringar** t.ex. irritabilitet eller glömska, **köldkänsla, mycket lågt blodtryck** (svimning, yrsel, trötthet, illamående), **viktförändring** eller **huvudvärk**. Detta är mycket vanligt för sköldkörteln, vanligt för binjurarna och mindre vanligt för hypofysen.
- Tecken på lunginflammation (pneumonit) kan vara **andningssvårigheter** eller **hosta**. Detta är vanligt.
- Tecken på inflammation i tarmarna (kolit) kan omfatta **diarré** (lös avföring) eller **tätare tarmtömningar än normalt, blodig avföring eller svart, tjärliknande, klibbig avföring,** eller **kraftig smärta** eller **ömhet i magen (buken)**. Detta är vanligt.
- Tecken på leverproblem inklusive inflammation i levern (hepatit) kan omfatta **gulvärgad hud** (gulsot) eller **gulvärgade ögonvitor, kraftigt illamående eller kräkning, smärta på höger sida av magen** (buken), sömnlighet, **mörk urin** (tefärgad), **större benägenhet att blöda eller få blåmärken än normalt, minskad aptit, trötthet** eller **onormala leverfunktionsprover**. Detta är vanligt.
- Tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) kan omfatta **buksmärta, illamående och kräkningar**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på inflammation i hjärtmuskeln (myokardit) kan omfatta **andningssvårigheter, yrsel** eller **svimning, feber, bröstsmärta** och **tryck över bröstet** eller **influensaliknande symtom**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på typ 1-diabetes inklusive diabetisk ketoacidosis kan omfatta **ökad hunger** eller **ökad törst, behov av att kissa oftare, viktnedgång** och **trötthetskänsla** eller **svårigheter att tänka klart, andedrätt med en söt eller fruktig lukt, känna allmän sjukdomskänsla** eller **må dåligt, buksmärta** samt **djupa** eller **snabba andetag**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på inflammation i njurarna kan omfatta **onormala njurfunktionsvärden, minskad urinmängd, blod i urinen** eller **svullna fotleder**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på inflammation i musklerna (myositis) kan omfatta **muskelvärk** eller **svaghet**. Detta är mindre vanligt.
- Tecken på inflammation kopplad till **ansamling av inflammatoriska celler** i olika organ och vävnader, oftast i lungorna (sarkoidos). Detta är mindre vanligt.

**Försök inte behandla dig själv med andra läkemedel på egen hand.**

### **Andra biverkningar**

Vissa biverkningar ger eventuellt inga symtom utan kan endast påvisas med blodprov.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar med enbart avelumab:

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- Minskat antal röda blodkroppar
- Illamående, lös avföring, förstoppning, kräkning
- Buksmärta, ryggvärk, ledvärk
- Hosta, andfåddhet
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Feber
- Svullnad i armar, fötter eller ben
- Viktminskning, minskad aptit

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Minskat antal av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter)
- Minskat antal blodplättar
- Högt blodtryck
- Låg nivå av natrium
- Huvudvärk, yrsel
- Köldkänsla
- Muntorrhet
- Förhöjda leverenzymmer i blodet
- Förhöjda bukspottkörtelenzymer i blodet
- Hudutslag, klåda
- Muskelsmärta
- Influensaliknande symtom (omfattar känsla av feber, muskelvärk)
- Domningar, stickningar, svaghet, brännande känsla i armar eller ben

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Hudrodnad
- Tarmobstruktion
- Röda, kliande, fjällande fläckar i huden, torr hud
- Lågt blodtryck
- Förhöjda muskelenzymer i blodet
- Ökat antal av en typ av vita blodkroppar (eosinofiler)
- Inflammation i lederna (ledgångsreumatism)
- Myastenia gravis, myastent syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

- Inflammation i urinblåsan. Tecken och symtom kan innefatta frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken.

**Andra biverkningar som har rapporterats med ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- Brist på eller minskning av matsmältningsenzymmer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)
- Glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)



Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar med avelumab i kombination med axitinib:

**Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)**

- Lös avföring, illamående, förstoppning, kräkning
- Högt blodtryck
- Känsla av trötthet eller svaghet
- Heshet, hosta, andfåddhet
- Minskad aptit, viktninskning
- Huvudvärk, yrsel
- Ledvärk, ryggvärk, buksmärta, muskelvärk
- Förhöjda leverenzymmer i blodet
- Köldkänsla
- Hudutslag, klåda
- Feber

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Röda, kliande, fjällande fläckar i huden, akneliknande utslag
- Svullnad i armar, fötter eller ben
- Muntorrhet
- Förhöjda bukspottkörtelenzymer i blodet
- Nedsatt njurfunktion
- Minskat antal röda blodkroppar
- Lågt blodtryck
- Förhöjt blodsocker
- Influensaliknande symtom (omfattar känsla av feber, muskelvärk)
- Förhöjda muskelenzymer i blodet
- Minskat antal blodplättar
- Domningar, stickningar, svaghet, brännande känsla i armar eller ben
- Hudrodnad

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- Minskat antal av en typ av vita blodkroppar (lymfocyter)
- Ökat antal av en typ av vita blodkroppar (eosinofiler)
- Tarmobstruktion
- Myastenia gravis, myastent syndrom, en sjukdom som kan orsaka muskelsvaghet

**Andra biverkningar som har rapporterats med ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- Brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)
- Glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Bavencio ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter Utg.dat./EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Spara inte överbliven mängd koncentrat eller utspädd infusionsvätska för senare användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är avelumab.

En injektionsflaska à 10 ml innehåller 200 mg avelumab. Varje ml koncentrat innehåller 20 mg avelumab.

Övriga innehållsämnen är mannitol, ättiksyra, polysorbat 20, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 "Bavencio har ett lågt natriuminnehåll").

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Bavencio är en klar, färglös till svagt gult koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska i glas per kartong.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

### **Tillverkare**

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

## **Hanteringsanvisningar**

### Beredning och administration

Infusionslösningen ska beredas med aseptisk teknik.

- Inspektera injektionsflaskan visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Bavencio är en klar, färglös till svagt gul lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller partiklar.
- Använd en infusionspåse av lämplig storlek (företrädevis 250 ml) innehållande antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %). Dra upp erforderlig volym Bavencio från injektionsflaskan (injektionsflaskorna) och överför till infusionspåsen. Kassera använda eller tomma injektionsflaskor.
- Undvik skumbildning eller stark skjuvning av lösningen genom att varsamt vända påsen så att den utspädda lösningen blandas.
- Inspektera lösningen för att försäkra dig om att den är klar, färglös och fri från synliga partiklar. Den utspädda lösningen ska användas omedelbart efter beredning.
- Administrera inte andra läkemedel via samma intravenösa infart. Vid administrering av infusionslösningen ska ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande 0,2 mikrometers in line- eller monterat filter användas.

Efter administrering av Bavencio ska infarten spolas med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %).

Den utspädda lösningen får inte frysas eller skakas. Vid förvaring i kylskåp ska den utspädda lösningen i infusionspåsarerna få anta rumstemperatur före användning.