

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba.
Ena viala z 10 ml vsebuje 200 mg avelumaba.

Avelumab je humano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Razpon pH-vrednosti raztopine je med 5,0 in 5,6, osmolalnost pa je med 285 in 350 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC).

Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala.

Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksitinibom indicirano kot zdravilo prve izbire za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, z izkušnjami v zdravljenju raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60-minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna.

Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v kombinaciji z aksitinibom je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60-minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna, in aksitinib v odmerku 5 mg peroralno dvakrat na dan (v razmiku 12 ur) s hrano ali brez nje do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Za informacije o odmerjanju aksitiniba glejte informacije o zdravilu, ki vsebuje aksitinib.

Premedikacija

Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. Če se četrto infundiranje zaključi brez neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, se zdravnik odloči, ali bo za nadaljnje odmerke uporabil premedikacijo ali ne.

Spreminjanje zdravljenja

Povečevanja ali zmanjševanja odmerka se ne priporoča. Na podlagi individualne varnosti in prenašanja bo morda treba z odmerkom počakati ali odmerjanje prekiniti; glejte preglednico 1.

Podrobne smernice za obravnavo imunsko pogojenih neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Preglednica 1: Smernice za odložitev ali prekinitve uporabe zdravila Bavencio

| Neželeni učinki zaradi zdravljenja | Resnost* | Spreminjanje zdravljenja |
|--|--|---|
| Neželeni učinki, povezani z infundiranjem | Neželeni učinki 1. stopnje, povezani z infundiranjem | Hitrost infundiranja zmanjšajte za 50 %. |
| | Neželeni učinki 2. stopnje, povezani z infundiranjem | Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0-1; ponovno začnite infundirati s 50 % nižjo hitrostjo. |
| | Neželeni učinki 3. ali 4. stopnje, povezani z infundiranjem | Zdravljenje trajno ukinite. |
| Pnevmonitis | Pnevmonitis 2. stopnje | Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0-1. |
| | Pnevmonitis 3. ali 4. stopnje ali ponavljajoči pnevmonitis 2. stopnje | Zdravljenje trajno ukinite. |
| Hepatitis Za zdravilo Bavencio v kombinaciji z aksitinibom, glejte spodaj | Vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin-aminotransferaze (ALT), ki so več kot 3- in do 5-krat večje od zgornje meje normalne ravni (ULN, <i>upper limit of normal</i>) ali vrednost celokupnega bilirubina, ki je več kot 1,5- in do 3-krat večja od ULN | Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0-1. |
| | AST ali ALT, ki je več kot 5-krat večja od ULN, ali vrednost celokupnega bilirubina, ki je več kot 3-krat večja od ULN | Zdravljenje trajno ukinite. |
| Kolitis | Kolitis 2. ali 3. stopnje ali driska | Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0-1. |
| | Kolitis 4. stopnje ali driska ali ponavljajoči kolitis 3. stopnje | Zdravljenje trajno ukinite. |
| Pankreatitis | Sum na pankreatitis | Zdravljenje odložite. |
| | Potrjeni pankreatitis | Zdravljenje trajno ukinite. |
| Miokarditis | Sum na miokarditis | Zdravljenje odložite. |
| | Potrjeni miokarditis | Zdravljenje trajno ukinite. |

| Neželeni učinki zaradi zdravljenja | Resnost* | Spreminjanje zdravljenja |
|--|---|---|
| Endokrinopatije (hipotiroidizem, hipertiroidizem, insuficienca nadledvične žleze, hiperglikemija) | Endokrinopatije 3. ali 4. stopnje | Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0-1. |
| Nefritis in motnje delovanja ledvic | Vrednosti kreatinina v serumu več kot 1,5- in do 6-krat večje od ULN | Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0-1. |
| | Vrednosti kreatinina v serumu več kot 6-krat večje od ULN | Zdravljenje trajno ukinite. |
| Kožne reakcije | Izpuščaj 3. stopnje | Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0-1. |
| | Izpuščaj 4. stopnje ali ponavljajoči se izpuščaj 3. stopnje ali potrjen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN) | Zdravljenje trajno ukinite. |
| Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki (vključno z miozitisom, hipopituitarizmom, uveitisom, miastenijo gravis, miasteničnim sindromom in Guillain-Barréjevim sindromom) | Za vse naslednje pojave: <ul style="list-style-type: none"> Klinični znaki ali simptomi imunsko pogojenega neželenega učinka 2. ali 3. stopnje, ki zgoraj ni opisan | Zdravljenje odložite, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0-1. |
| | Za vse naslednje pojave: <ul style="list-style-type: none"> Življenje ogrožujoči ali neželeni učinki 4. stopnje (razen endokrinopatij, nadzorovanih z nadomestnim hormonskim zdravljenjem) Ponavljajoči imunsko pogojeni neželeni učinki 3. stopnje Potrebno več kot 12-tedensko zdravljenje s prednizonom ali enakovrednim zdravilom 10 mg na dan Trdovratni imunsko pogojeni neželeni učinki 2. ali 3. stopnje, ki trajajo 12 tednov ali dlje | Zdravljenje trajno ukinite. |

* Toksičnost je bila ocenjena v skladu s Poenotenimi kriteriji za neželene učinke Nacionalnega inštituta za raka, različica 4.0 (NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, v4.03)

Prilagoditev zdravljenja pri uporabi zdravila Bavencio v kombinaciji z aksitinibom

Če sta ALT ali AST \geq 3-kratniku ULN in $<$ 5-kratniku ULN ali celokupni bilirubin \geq 1,5-kratniku ULN in $<$ 3-kratniku ULN, je treba zdravljenje z zdravilom Bavencio in aksitinibom odložiti, dokler se ti neželeni učinki ne vrnejo na stopnjo 0–1. Če neželeni učinki ne izginejo (trajajo več kot 5 dni), je treba razmisliti o kortikosteroidnem zdravljenju s prednizonom ali enakovrednim zdravilom, ki mu sledi postopno zmanjševanje. Po okrevanju je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bavencio ali aksitinibom ali zaporedni ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Bavencio in aksitinibom. Pri ponovni uvedbi aksitiniba je treba upoštevati zmanjšanje odmerka skladno z informacijami o zdravilu, ki vsebuje aksitinib.

Če sta ALT ali AST \geq 5-kratniku ULN ali $>$ 3-kratniku ULN s sočasnim celokupnim bilirubinom \geq 2-kratniku ULN ali celokupnim bilirubinom \geq 3-kratniku ULN, je treba zdravilo Bavencio in aksitinib trajno ukiniti in razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi.

Nasvet za prilagoditev odmerka aksitiniba pri uporabi z zdravilom Bavencio

Kadar se zdravilo Bavencio uporablja v kombinaciji z aksitinibom, za priporočene prilagoditve odmerka za aksitinib upoštevajte informacije o zdravilu, ki vsebuje aksitinib.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (starost \geq 65 let) (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bavencio pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Za priporočila o odmerjanju pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni dovolj podatkov.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Za priporočila o odmerjanju pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni dovolj podatkov.

Način uporabe

Zdravilo Bavencio je samo za intravensko infundiranje. Ni ga dovoljeno dati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Zdravilo Bavencio je treba razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje ali natrijevim kloridom 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za injiciranje. Zdravilo se daje v obliki 60 minutnega intravenskega infundiranja z uporabo sterilnega, apirogenega, 0,2-mikrometrskega linijskega ali dodatnega filtra z zmanjšano vezavo beljakovin.

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Neželeni učinki, povezani z infundiranjem

Pri bolnikih, ki so dobivali avelumab, so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, ki so lahko hudi (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanje, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo.

Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na

1. stopnjo ali izzvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja (glejte poglavje 4.2).

Pri ponovnem pojavu neželenih učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom (glejte poglavje 4.2).

V kliničnih preskušanjih se je pri 98,6 % (433/439) bolnikov z neželenimi učinki, povezanimi z infundiranjem, prvi neželeni učinek, povezan z infundiranjem, pojavil med prvimi 4 infundiranjmi, pri čemer jih je bilo 2,7 % (12/439) stopnje ≥ 3 . Pri preostalih 1,4 % (6/439) bolnikov pa so se neželeni učinki, povezani z infundiranjem, pojavili po prvih 4 infundiranjih, pri čemer so bili vsi 1. ali 2. stopnje.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov z avelumabom je bilo reverzibilnih in obvladljivih z začasno ali trajno prekinitvijo dajanja avelumaba, dajanjem kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo.

Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba z ustrezno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. Če se za zdravljenje neželenega učinka uporabijo kortikosteroidi, jih je treba ob izboljšanju zmanjševati postopoma, vsaj 1 mesec.

Pri bolnikih, pri katerih imunsko pogojenih neželenih učinkov ni možno nadzorovati z uporabo kortikosteroidov, je treba razmisliti o uporabi drugih sistemskih imunosupresivov.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom, se je pojavil imunsko pogojeni pnevmonitis. Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o enem smrtnem primeru (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov imunsko pogojenega pnevmonitisa in izločiti druge razloge za pnevmonitis. Sum na pnevmonitis je treba potrditi z rentgenskim slikanjem.

Pri dogodkih stopnje ≥ 2 je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, kateremu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroida).

Pri imunsko pogojenem pnevmonitisu 2. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojav ne izzveni, medtem ko je treba pri imunsko pogojenem pnevmonitisu 3. stopnje ali 4. stopnje ali ponavljajočem imunsko pogojenem pnevmonitisu 2. stopnje zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom, se je pojavil imunsko pogojeni hepatitis. Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o dveh smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava spremenjenega delovanja jeter in simptomov imunsko pogojenega hepatitisa in izločiti druge razloge za hepatitis.

Pri dogodkih stopnje ≥ 2 je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroida).

Pri imunsko pogojenem hepatitisu 2. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojav ne izzveni, pri imunsko pogojenem hepatitisu 3. stopnje ali 4. stopnje pa je treba zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o imunsko pogojenem kolitisu (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov imunsko pogojenega kolitisa in izločiti druge razloge za kolitis. Pri dogodkih stopnje ≥ 2 je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroida).

Pri imunsko pogojenem kolitisu 2. stopnje ali 3. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojav ne izzveni, medtem ko je treba pri imunsko pogojenem kolitisu 4. stopnje ali ponavljajočem imunsko pogojenem kolitisu 3. stopnje zdravljenje trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni pankreatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o imunsko pogojenem pankreatitisu. Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab v kombinaciji z aksitinibom, so poročali o dveh smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov imunsko pogojenega pankreatitisa. Pri simptomatskih bolnikih se posvetujte z gastroenterologom in opravite laboratorijske preiskave (vključno s slikanjem), da se že v zgodnji fazi zagotovi uvajanje ustreznih ukrepov. Pri bolnikih z imunsko pogojenim pankreatitisom je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroidov).

Pri sumu na imunsko pogojeni pankreatitis je treba uporabo avelumaba odložiti. Pri potrjenem imunsko pogojenem pankreatitisu je treba zdravljenje z avelumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojeni miokarditis

Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o imunsko pogojenem miokarditisu. Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab v kombinaciji z aksitinibom, so poročali o dveh smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov imunsko pogojenega miokarditisa. Pri simptomatskih bolnikih se posvetujte s kardiologom in opravite laboratorijske preiskave, da se že v zgodnji fazi zagotovi uvajanje ustreznih ukrepov. Pri bolnikih z imunsko pogojenim miokarditisom je treba uporabiti kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroidov). Če pri uporabi kortikosteroidov v roku 24 ur ni izboljšanja, je treba razmisliti o dodatni uporabi imunosupresivov (npr. mikofenolata, infliksimaba, antitimocitnega globulina).

Pri sumu na imunsko pogojeni miokarditis je treba uporabo avelumaba odložiti. Pri potrjenem imunsko pogojenem miokarditisu je treba zdravljenje z avelumabom trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Imunsko pogojene endokrinopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli avelumab, so poročali o imunsko pogojenih motnjah delovanja žleze ščitnice, insuficienci nadledvične žleze in sladkorni bolezni tipa 1 (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati zaradi pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij. Pri endokrinopatijah 3. stopnje ali 4. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojavi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.2).

Motnje delovanja žleze ščitnice (hipotiroidizem/hipertiroidizem)

Motnje delovanja žleze ščitnice se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava sprememb delovanja žleze ščitnice (ob začetku zdravljenja, periodično med zdravljenjem in nato kot je določeno na podlagi klinične ocene) in za klinične znake in simptome motenj delovanja žleze ščitnice. Hipotiroidizem je treba zdraviti z nadomestnim zdravljenjem, hipertiroidizem pa z zdravili proti hipertiroidizmu.

Pri motnjah delovanja žleze ščitnice 3. stopnje ali 4. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti (glejte poglavje 4.2).

Insuficienca nadledvične žleze

Bolnike je treba med zdravljenjem in po njem spremljati zaradi pojava znakov in simptomov insuficience nadledvične žleze. Kortikosteroide je treba uporabiti (1 do 2 mg/kg/dan prednizona intravensko ali enakovrednega zdravila peroralno) za insuficienco nadledvične žleze stopnje ≥ 3 , nato pa odmerek postopoma zmanjševati, dokler ne dosežemo vrednosti ≤ 10 mg/dan.

Pri simptomatski insuficienci nadledvične žleze 3. stopnje ali 4. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen tipa 1

Avelumab lahko povzroči sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava hiperglikemije ali drugih znakov in simptomov sladkorne bolezni. Uvesti je treba zdravljenje z insulinom za sladkorno bolezen tipa 1. Uporabo avelumaba je treba odložiti in bolnikom s hiperglikemijo stopnje ≥ 3 dati zdravila za zdravljenje hiperglikemije. Zdravljenje z avelumabom je treba nadaljevati, ko je dosežena presnovna urejenost z nadomestnim zdravljenjem z insulinom.

Imunsko pogojeni nefritis in motnje delovanja ledvic

Avelumab lahko povzroči imunsko pogojeni nefritis (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati zaradi pojava zvišane vrednosti kreatinina v serumu pred zdravljenjem in periodično med zdravljenjem. Kortikosteroide (začetni odmerek 1 do 2 mg/kg/dan prednizona ali enakovrednega zdravila, ki mu sledi postopno zmanjševanje kortikosteroida) je treba dati za nefritis stopnje ≥ 2 . Uporabo avelumaba je treba odložiti pri nefritisu 2. stopnje ali 3. stopnje, dokler ne izzveni do stopnje ≤ 1 , pri nefritisu 4. stopnje pa trajno prekiniti.

Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki

Pri manj kot 1 % bolnikov so poročali o klinično pomembnih imunsko pogojenih neželenih dogodkih: miozitis, hipopituitarizem, uveitis, miastenija gravis, miastenični sindrom, neinfektivni cistitis in Guillain-Barréjev sindrom (glejte poglavje 4.8).

Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke zagotovite ustrezen pregled za potrditev etiologije bolezni ali izključitev drugih vzrokov. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. Uporabo avelumaba je treba nadaljevati po postopnem zmanjševanju dajanja kortikosteroidov, ko se imunsko pogojeni neželeni učinek vrne na 1. stopnjo ali manj. Uporabo avelumaba je treba trajno prekiniti pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponavljajo, in pri imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost (v kombinaciji z aksitinibom)

Hepatotoksičnost se je pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, pojavila z večjimi pogostnostmi zvišanja vrednosti ALT in AST 3. stopnje in 4. stopnje od pričakovanih, v primerjavi z uporabo samo avelumaba (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba bolj pogosto spremljati zaradi pojava spremenjenega delovanja jeter in jetrnih simptomov, kot pa če bi avelumab uporabljali v monoterapiji.

Pri hepatotoksičnosti 2. stopnje je treba uporabo avelumaba odložiti, dokler pojav ne izzveni, pri hepatotoksičnosti 3. stopnje ali 4. stopnje pa je treba zdravljenje trajno ukiniti. Pri dogodkih ≥ 2 . stopnji je treba razmisliti o uporabi kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Bolniki, ki so bili iz kliničnih študij izključeni

Iz kliničnih preskušanj so bili izključeni bolniki z naslednjimi stanji: aktivnimi zasevki v osrednjem živčnem sistemu (OŽS); aktivno ali avtoimunsko boleznijo v preteklosti; drugimi malignimi boleznimi v

preteklih 5 letih; presaditvijo organa; stanji, zaradi katerih je potrebna terapevtska supresija imunskega odziva, ali aktivno okužbo z virusom HIV, hepatitisom B ali C.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli.

Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med prejetjem avelumaba ne zanosijo in naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z avelumabom in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku avelumaba.

Nosečnost

Podatkov o uporabi avelumaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študij o delovanju avelumaba na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Na modelih brejosti pri miših se je pokazalo, da blokada signaliziranja PD-L1 okvari toleranco za plod in poveča pogostnost izgube ploda (glejte poglavje 5.3). Ti izsledki kažejo, glede na mehanizem delovanja avelumaba, na možno tveganje za poškodbe ploda, vključno s povečanjem stopnje splava ali mrtvorodenosti, pri dajanju avelumaba med nosečnostjo.

Znano je, da humani imunoglobulini IgG1 prehajajo skozi placento, zato avelumab morda prehaja iz matere v plod. Uporabe avelumaba med nosečnostjo se ne priporoča, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z avelumabom.

Dojenje

Ni znano, ali se avelumab izloča v materino mleko. Ker je znano, da se lahko protitelesa izločajo v materino mleko, tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Ženskam, ki dojijo, je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku ne dojijo zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih.

Plodnost

Učinek avelumaba na plodnost pri moških in ženskah ni znan.

Čeprav študij za oceno učinka avelumaba na plodnost niso izvedli, ni bilo opaznih učinkov na ženske spolne organe pri opicah na podlagi 1-mesečnih in 3-mesečnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Avelumab ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Po dajanju avelumaba so poročali o utrujenosti (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj bodo pri vožnji ali upravljanju strojev previdni, dokler niso prepričani, da avelumab pri njih nima neželenih učinkov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Avelumab je povezan z imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Večina neželenih učinkov, vključno s hudimi, je po uvedbi ustreznega zdravljenja z zdravili ali prenehanju dajanja avelumaba izzvenela (glejte razdelek "Opis izbranih neželenih učinkov" v nadaljevanju).

Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatriemija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Varnost avelumaba v monoterapiji so ocenili pri 2.082 bolnikih s čvrstimi tumorji, vključno z metastatskim KMC ali lokalno napredovalim ali metastatskim UK, ki so v kliničnih študijah prejeli avelumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna (glejte preglednico 2).

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji

| Pogostnost | Neželeni učinki |
|---|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| Zelo pogosti | anemija |
| Pogosti | limfopenija, trombocitopenija |
| Občasni | eozinofilija [§] |
| Bolezni imunskega sistema | |
| Občasni | preobčutljivost, preobčutljivost na zdravilo |
| Redki | anafilaktična reakcija, preobčutljivost tipa I |
| Bolezni endokrinega sistema | |
| Pogosti | hipotiroidizem*, hipertiroidizem* |
| Občasni | insuficienca nadledvične žleze*, avtoimunski tiroiditis*, tiroiditis*, avtoimunski hipotiroidizem |
| Redki | akutna adrenokortikalna insuficienca*, hipopituitarizem* |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| Zelo pogosti | zmanjšan apetit |
| Pogosti | hiponatriemija |
| Občasni | hiperglikemija* |
| Redki | sladkorna bolezen*, sladkorna bolezen tipa 1* |
| Bolezni živčevja | |
| Pogosti | glavobol, omotičnost, periferna nevropatija |
| Občasni | miastenija gravis [†] , miastenični sindrom [†] |
| Redki | Guillain-Barréjev sindrom*, Miller Fisherjev sindrom* |
| Očesne bolezni | |
| Redki | uveitis* |
| Srčne bolezni | |
| Redki | miokarditis* |
| Žilne bolezni | |
| Pogosti | hipertenzija |
| Občasni | hipotenzija, pordevanje |

| Pogostnost | Neželeni učinki |
|--|--|
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| Zelo pogosti | kašelj, dispneja |
| Pogosti | pnevmonitis* |
| Redki | intersticijska pljučna bolezen* |
| Bolezni prebavil | |
| Zelo pogosti | navzea, diareja, zaprtje, bruhanje, bolečine v trebuhu |
| Pogosti | suha usta |
| Občasni | ileus, kolitis* |
| Redki | pankreatitis*, avtoimunski kolitis*, enterokolitis*, avtoimunski pankreatitis*, enteritis*, proktitis* |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| Občasni | avtoimunski hepatitis* |
| Redki | akutna odpoved jeter*, odpoved jeter*, hepatitis*, hepatotoksičnost* |
| Bolezni kože in podkožja | |
| Pogosti | pruritus*, izpuščaj*, suha koža, makulopapularni izpuščaj* |
| Občasni | ekcem, dermatitis, pruritični izpuščaj*, psoriza*, eritem*, eritematozni izpuščaj*, generalizirani izpuščaj*, makularni izpuščaj*, papularni izpuščaj* |
| Redki | multiformni eritem*, purpura*, vitiligo*, generalizirani pruritus*, eksfoliativni dermatitis*, pemfigoid*, psoriaziformni dermatitis*, izpuščaj zaradi zdravila*, lichen planus* |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |
| Zelo pogosti | bolečine v hrbtu, artralgija |
| Pogosti | mialgija |
| Občasni | miozitis*, revmatoidni artritis* |
| Redki | artritis*, poliartritis*, oligoartritis* |
| Bolezni sečil | |
| Občasni | ledvična odpoved*, nefritis* |
| Redki | tubulo-intersticijski nefritis*, neinfektivni cistitis* |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| Zelo pogosti | utrujenost, pireksija, periferni edem |
| Pogosti | astenija, mrzlica, gripi podobna bolezen |
| Redki | sindrom systemskega vnetnega odziva* |
| Preiskave | |
| Zelo pogosti | zmanjšanje telesne mase |
| Pogosti | zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti gama glutamiltransferaze, zvišanje vrednosti amilaze |
| Občasni | zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)*, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST)*, zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi* |
| Redki | zvišanje vrednosti transaminaz*, znižanje vrednosti prostega tiroksina*, zvišanje vrednosti ščitnico stimulirajočega hormona v krvi* |
| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih | |
| Zelo pogosti | reakcije, povezane z infundiranjem |

* Imunsko pogojeni neželeni učinek na osnovi medicinskega pregleda

† Neželeni učinki so se pojavili pri približno 4.000 bolnikih, izpostavljenih avelumabu v monoterapiji izven združene analize

§ Reakcijo so opazili le v študiji EMR100070-003 (Del B) glede na presečne podatke iz združene analize, zato je pogostnost ocenjena

Karcinom ledvičnih celic

Povzetek varnostnega profila

Varnost avelumaba v kombinaciji z aksitinibom so ocenili pri 489 bolnikih z napredovalim KLC, ki so v dveh kliničnih študijah dobivali avelumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna in aksitinib v odmerku 5 mg peroralno dvakrat na dan.

V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki driska (62,8 %), hipertenzija (49,3 %), utrujenost (42,9 %), navzea (33,5 %), disfonija (32,7 %), zmanjšan apetit (26,0 %), hipotiroidizem (25,2 %), kašelj (23,7 %), glavobol (21,3 %), dispneja (20,9 %) in artralgijska (20,9 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri 489 bolnikih z napredovalim KLC, zdravljenih v dveh kliničnih študijah z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, so predstavljeni v preglednici 3.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki zdravila navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom v kliničnih študijah B9991002 in B9991003

| Pogostnost | Neželeni učinki |
|--|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni | |
| Občasni | pustulozni izpuščaj |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| Pogosti | anemija, trombocitopenija |
| Občasni | limfopenija, eozinofilija |
| Bolezni imunskega sistema | |
| Pogosti | preobčutljivost |
| Bolezni endokrinega sistema | |
| Zelo pogosti | hipotiroidizem |
| Pogosti | hipertiroidizem, insuficienca nadledvične žleze, tiroiditis |
| Občasni | avtoimunski tiroiditis, vnetje hipofize |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| Zelo pogosti | zmanjšan apetit |
| Pogosti | hiperglikemija |
| Občasni | sladkorna bolezen, sladkorna bolezen tipa 1 |
| Bolezni živčevja | |
| Zelo pogosti | glavobol, omotičnost |
| Pogosti | periferna nevropatija |
| Občasni | miastenija gravis, miastenični sindrom |
| Srčne bolezni | |
| Občasni | miokarditis |
| Žilne bolezni | |
| Zelo pogosti | hipertenzija |
| Pogosti | hipotenzija, pordevanje |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| Zelo pogosti | disfonija, kašelj, dispneja |
| Pogosti | pnevmonitis |
| Bolezni prebavil | |
| Zelo pogosti | diareja, navzea, zaprtje, bruhanje, bolečine v trebuhu |
| Pogosti | suha usta, kolitis |
| Občasni | avtoimunski kolitis, avtoimunski pankreatitis, enterokolitis, ileus, nekrotizirajoči pankreatitis |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| Pogosti | nenormalno delovanje jeter |
| Občasni | hepatitis, hepatotoksičnost, imunsko pogojeni hepatitis, motnja delovanja jeter |

| Pogostnost | Neželeni učinki |
|--|---|
| Bolezni kože in podkožja | |
| Zelo pogosti | izpuščaj, pruritus |
| Pogosti | pruritični izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, generalizirani pruritus, akneiformni dermatitis, eritem, makularni izpuščaj, papularni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, dermatitis, ekcem, generalizirani izpuščaj |
| Občasni | izpuščaj zaradi zdravila, multiformni eritem, psoriaza |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |
| Zelo pogosti | artralgija, bolečine v hrbtu, mialgija |
| Bolezni sečil | |
| Pogosti | akutna okvara ledvic |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| Zelo pogosti | utrujenost, mrzlica, astenija, pireksija, |
| Pogosti | periferni edem, gripi podobna bolezen |
| Preiskave | |
| Zelo pogosti | zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) |
| Pogosti | zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti amilaze, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti gama-glutamilttransferaze, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi, znižanje vrednosti hormona, ki spodbuja delovanje ščitnice (TSH) v krvi, zvišanje transaminaz |
| Občasni | zvišanje vrednosti jetrnih testov |
| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih | |
| Zelo pogosti | reakcije, povezane z infundiranjem |

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki o imunsko pogojenih neželenih učinkih za avelumab v monoterapiji temeljijo na 2.082 bolnikih, vključno s 1.650 bolniki v študiji faze I EMR100070-001 s čvrstimi tumorji, 88 bolniki v študiji EMR100070-003 s KMC in 344 bolniki v študiji B9991001 z UK, za avelumab v kombinaciji z aksitinibom pa temeljijo na 489 bolnikih v študijah B9991002 in B9991003 s KLC (glejte poglavje 5.1).

Smernice za obravnavo teh neželenih učinkov so opisane v poglavju 4.4.

Imunsko pogojeni pnevmonitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko pogojeni pnevmonitis razvil pri 1,3 % (28/2.082) bolnikov. Od teh je 1 (manj kot 0,1 %) bolnik umrl, 1 (manj kot 0,1 %) bolnik je imel imunsko pogojeni pnevmonitis 4. stopnje, 6 (0,3 %) bolnikov pa 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenega pnevmonitisa je bila 2,5 meseca (razpon: 3 dni do 13,8 mesecev). Mediana trajanja je bila 8,1 tednov (razpon: 4 dni do več kot 4,9 mesece).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,4 % (9/2.082) bolnikov zaradi imunsko pogojenega pnevmonitisa. Vseh 28 bolnikov z imunsko pogojenim pnevmonitisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi, od katerih jih je bilo 21 (75 %) zdravljenih z velikimi odmerki kortikosteroidov za mediano 9 dni (razpon: 1 dan do 2,3 mesece). Imunsko pogojeni pnevmonitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 18 (64,3 %) bolnikih od 28.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunsko pogojeni pnevmonitis razvil pri 0,6 % (3/489) bolnikov. Od teh noben bolnik ni imel imunsko pogojenega pnevmonitisa \geq 3. stopnji.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenega pnevmonitisa je bila 3,7 meseca (razpon: 2,7 meseca do 8,6 mesecev). Mediana trajanja je bila 2,6 meseca (razpon: 3,3 tedne do več kot 7,9 mesecev).

Pri nobenem bolniku imunsko pogojeni pnevmonitis ni povzročil prekinitve uporabe avelumaba. Vsi 3 bolniki z imunsko pogojenim pnevmonitisom so bili zdravljeni z velikimi odmerki kortikosteroidov za mediano 3,3 meseca (razpon: 3 tedni do 22,3 meseca). Imunsko pogojeni pnevmonitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 2 (66,7 %) bolnikih od 3.

Imunsko pogojeni hepatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko pogojeni hepatitis razvil pri 1,0 % (21/2.082) bolnikov. Od teh sta 2 (0,1 %) bolnika umrla, 16 (0,8 %) bolnikov pa je imelo imunsko pogojeni hepatitis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenega hepatitisa je bila 3,3 mesece (razpon: 9 dni do 14,8 mesecev). Mediana trajanja je bila 2,5 meseca (razpon: 1 dan do več kot 7,4 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,6 % (13/2.082) bolnikov zaradi imunsko pogojenega hepatitisa. Vseh 21 bolnikov z imunsko pogojenim hepatitisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi, od katerih jih je bilo 20 (95,2 %) zdravljenih z velikimi odmerki kortikosteroidov za mediano 17 dni (razpon: 1 dan do 4,1 meseca). Imunsko pogojeni hepatitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 12 (57,1 %) bolnikih od 21.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunsko pogojeni hepatitis razvil pri 6,3 % (31/489) bolnikov. Od teh je imelo 18 (3,7 %) bolnikov imunsko pogojeni hepatitis 3. stopnje, 3 (0,6 %) bolniki pa 4. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenega hepatitisa je bila 2,3 meseca (razpon: 2,1 tedna do 14,5 mesecev). Mediana trajanja je bila 2,1 tedna (razpon: 2 dni do 8,9 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 4,7 % (23/489) bolnikov zaradi imunsko pogojenega hepatitisa. Vseh 31 bolnikov z imunsko pogojenim hepatitisom je bilo zdravljenih za hepatitis, vključno s 30 (96,8 %) bolniki, zdravljenimi s kortikosteroidi, in 1 bolnikom, zdravljenim z nesteroidnimi imunosupresivi. Osemindvajset (90,3 %) od 31 bolnikov je dobivalo visoke odmerke kortikosteroidov za mediano 2,4 tedna (razpon: 1 dan do 10,2 meseca). Imunsko pogojeni hepatitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 27 (87,1 %) bolnikih od 31.

Imunsko pogojeni kolitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko pogojeni kolitis razvil pri 1,5 % (31/2.082) bolnikov. Od teh je imelo 10 (0,5 %) bolnikov imunsko pogojeni kolitis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenega kolitisa je bila 2,0 meseca (razpon: 2 dni do 11,5 mesecev). Mediana trajanja je bila 5,9 tednov (razpon: 1 dan do več kot 14 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,5 % (11/2.082) bolnikov zaradi imunsko pogojenega kolitisa. Vseh 31 bolnikov z imunsko pogojenim kolitisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi, od katerih jih je bilo 19 (61,3 %) zdravljenih z velikimi odmerki kortikosteroidov za mediano 19 dni (razpon: 1 dan do 2,3 meseca). Imunsko pogojeni kolitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 22 (71 %) bolnikih od 31.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunsko pogojeni kolitis razvil pri 2,7 % (13/489) bolnikov. Od teh je imelo 9 (1,8 %) bolnikov imunsko pogojeni kolitis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenega kolitisa je bila 5,1 meseca (razpon: 2,3 tedna do 14 mesecev). Mediana trajanja je bila 1,6 tedna (razpon: 1 dan do več kot 9 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,4 % (2/489) bolnikov zaradi imunsko pogojenega kolitisa. Vseh 13 bolnikov z imunsko pogojenim kolitisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi in 12 (92,3 %) od 13 bolnikov je dobivalo velike odmerke kortikosteroidov za mediano 2,3 tedna (razpon: 5 dni do 4,6 meseca). Imunsko pogojeni kolitis je po presečnih podatkih izzvenel pri 10 (76,9 %) bolnikih od 13.

Imunsko pogojeni pankreatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko pogojeni pankreatitis razvil pri manj kot 1 % (1/4.000) bolnikov v vseh kliničnih študijah pri različnih tipih tumorjev in pri 0,6 % (3/489) bolnikov, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, vključno z 2 (0,4 %) bolnikoma s smrtnim izidom.

Imunsko pogojeni miokarditis

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko pogojeni miokarditis razvil pri manj kot 1 % (5/4.000) bolnikov v vseh kliničnih študijah pri različnih tipih tumorjev in pri 0,6 % (3/489) bolnikov, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, vključno z 2 (0,4 %) bolnikoma s smrtnim izidom.

Imunsko pogojene endokrinopatije

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, so se pri 6,7 % (140/2.082) bolnikov razvile imunsko pogojene motnje delovanja ščitnice, vključno s 127 (6,1 %) bolniki s hipotiroidizmom, 23 (1,1 %) s hipertiroidizmom in 7 (0,3 %) s tiroiditisom. Od teh so imeli 4 (0,2 %) bolniki imunsko pogojene motnje delovanja ščitnice 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenih motenj delovanja ščitnice je bila 2,8 meseca (razpon: 2 tedna do 12,8 mesecev). Mediane trajanja ni bilo možno oceniti (razpon: 3 dni do več kot 27,6 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,2 % (4/2.082) bolnikov zaradi imunsko pogojenih motenj delovanja ščitnice. Motnje delovanja ščitnice so po presečnih podatkih izzvenele pri 14 (10 %) bolnikih od 140.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, so se pri 24,7 % (121/489) bolnikov razvile imunsko pogojene motnje delovanja ščitnice, vključno s 111 (22,7 %) bolniki s hipotiroidizmom, 17 (3,5 %) s hipertiroidizmom in 7 (1,4 %) s tiroiditisom. Od teh sta imela 2 (0,4 %) bolnika imunsko pogojene motnje delovanja ščitnice 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenih motenj delovanja ščitnice je bila 2,8 meseca (razpon: 3,6 tedna do 19,3 meseca). Mediane trajanja ni bilo možno oceniti (razpon: 8 dni do več kot 23,9 meseca).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,2 % (1/489) bolnikov zaradi imunsko pogojenih motenj delovanja ščitnice. Motnje delovanja ščitnice so po presečnih podatkih izzvenele pri 15 (12,4 %) bolnikih od 121.

Insuficienca nadledvične žleze

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko pogojena insuficienca nadledvične žleze razvila pri 0,5 % (11/2.082) bolnikov. Od teh je imel 1 (manj kot 0,1 %) bolnik imunsko pogojeno insuficienco nadledvične žleze 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojene insuficiencie nadledvične žleze je bila 3,3 mesece (razpon: 1 dan do 7,6 mesecev). Mediane trajanja ni bilo možno oceniti (razpon: 2 dni do več kot 10,4 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,1 % (2/2.082) bolnikov zaradi imunsko pogojene insuficiencie nadledvične žleze. Vseh 11 bolnikov z imunsko pogojeno insuficienco nadledvične žleze je bilo zdravljenih s kortikosteroidi, od katerih je bilo 5 (45,5 %) zdravljenih z velikimi odmerki sistemskih kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali enakovrednega zdravila) za mediano 2 dni (razpon: 1 dan do 24 dni). Insuficienca nadledvične žleze je po presečnih podatkih izzvenela pri 3 (27,3 %) bolnikih.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunsko pogojena insuficienca nadledvične žleze razvila pri 1,8 % (9/489) bolnikov. Od teh sta imela 2 (0,4 %) bolnika imunsko pogojeno insuficienco nadledvične žleze 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojene insuficience nadledvične žleze je bila 5,5 meseca (razpon: 3,6 tedna do 8,7 meseca). Mediana trajanja je bila 2,8 meseca (razpon: 3 dni do več kot 15,5 meseca).

Pri nobenem bolniku imunsko pogojena insuficienca nadledvične žleze ni povzročila prekinitve uporabe avelumaba. Osem (88,9 %) bolnikov z imunsko pogojeno insuficienco nadledvične žleze je bilo zdravljenih s kortikosteroidi in 2 (25 %) od 8 bolnikov sta prejela velike odmerke kortikosteroidov (≥ 40 mg prednizona ali enakovrednega zdravila) za mediano 8 dni (razpon: 5 dni do 11 dni). Insuficienca nadledvične žleze je po presečnih podatkih izzvenela pri 4 (44,4 %) bolnikih od 9.

Sladkorna bolezen tipa 1:

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je sladkorna bolezen tipa 1 brez alternativne etiologije pojavila pri 0,2 % (5/2.082) bolnikov. Pri vseh 5 bolnikih se je pojavila sladkorna bolezen tipa 1 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa sladkorne bolezni tipa 1 je bila 3,3 mesece (razpon: 1 dan do 18,7 mesecev). Mediane trajanja ni bilo možno oceniti (razpon: 14 dni do več kot 4,8 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,1 % (2/2.082) bolnikov zaradi sladkorne bolezni tipa 1. Sladkorna bolezen tipa I je po presečnih podatkih izzvenela pri 2 (40 %) bolnikih.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je sladkorna bolezen tipa 1 brez alternativne etiologije pojavila pri 1,0 % (5/489) bolnikov. Od teh je imel 1 (0,2 %) bolnik sladkorno bolezen tipa 1 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa sladkorne bolezni tipa 1 je bila 1,9 meseca (razpon: 1,1 meseca do 7,3 meseca).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,2 % (1/489) bolnikov zaradi sladkorne bolezni tipa 1. Vseh 5 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 je bilo zdravljenih z inzulinom. Sladkorna bolezen tipa I po presečnih podatkih ni izzvenela pri nobenem od bolnikov.

Imunsko pogojeni nefritis in motnje delovanja ledvic

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v monoterapiji, se je imunsko pogojeni nefritis pojavil pri 0,3 % (7/2.082) bolnikov. Pri 1 (manj kot 0,1 %) bolniku se je pojavil imunsko pogojeni nefritis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenega nefritisa je bila 2,4 meseca (razpon: 7,1 tednov do 21,9 mesecev). Mediana trajanja je bila 6,1 mesecev (razpon: 9 dni do 6,1 mesecev).

Dajanje avelumaba so prekinili pri 0,2 % (4/2.082) bolnikov zaradi imunsko pogojenega nefritisa. Vseh 7 bolnikov z imunsko pogojenim nefritisom je bilo zdravljenih s kortikosteroidi. 6 (85,7 %) od teh 7 bolnikov z imunsko pogojenim nefritisom je bilo zdravljenih z visokimi odmerki kortikosteroidov za mediano 2,5 tedna (razpon: 6 dni do 2,8 meseca). Imunsko pogojeni nefritis je po presečnih podatkih izzvenel pri 4 (57,1 %) bolnikih.

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, se je imunsko pogojeni nefritis pojavil pri 0,4 % (2/489) bolnikov. Od teh sta imela 2 (0,4 %) bolnika imunsko pogojeni nefritis 3. stopnje.

Mediana časa do nastopa imunsko pogojenega nefritisa je bila 1,2 meseca (razpon: 2,9 tedna do 1,8 meseca). Mediana trajanja je bila 1,3 tedna (razpon: več kot 4 dni do 1,3 tedna).

Pri nobenem bolniku imunsko pogojeni nefritis ni povzročil prekinitve uporabe avelumaba. Oba 2 bolnika z imunsko pogojenim nefritisom sta bila zdravljeni z visokimi odmerki kortikosteroidov za mediano 1,1 tedna (razpon: 3 dni do 1,9 tedna). Imunsko pogojeni nefritis je po presečnih podatkih izzvenel pri 1 (50 %) bolniku od 2.

Hepatotoksičnost (v kombinaciji z aksitinibom)

Pri bolnikih, zdravljenih z avelumabom v kombinaciji z aksitinibom, so poročali o zvišanju ALT 3. stopnje in 4. stopnje pri 9 % bolnikov in zvišanju AST 3. stopnje in 4. stopnje pri 7 % bolnikov.

Pri bolnikih z $ALT \geq 3$ -kratnik ULN (2.–4. stopnje, $n = 82$) se je ALT zmanjšal na 0.–1. stopnjo pri 92 %.

Med 73 bolniki, pri katerih so ponovno uvedli avelumab (59 %) ali aksitinib (85 %) v monoterapiji ali zdravljenje z obema (55 %), se pri 66 % $ALT \geq 3$ -kratniku ULN ni ponovno pojavil.

Imunogenost

Za študijo EMR107000-003 s populacijo MCC je bilo od 204 bolnikov (88 iz dela A in 116 iz dela B), z vsaj enim veljavnim rezultatom testa za protitelesa proti zdravilu kadar koli med zdravljenjem z avelumabom 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije vsaka 2 tedna, protitelesa proti zdravilu zaradi zdravljenja možno oceniti pri 189 bolnikih (79 iz dela A in 110 iz dela B). Med njimi je imelo 16 (8,5 %) (7 iz dela A in 9 iz dela B) bolnikov pozitiven test.

Za študijo B9991001 s populacijo UK je bilo od 344 bolnikov, z vsaj enim veljavnim rezultatom testa za protitelesa proti zdravilu kadar koli med zdravljenjem z avelumabom 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije vsaka 2 tedna v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo, protitelesa proti zdravilu zaradi zdravljenja možno oceniti pri 325 bolnikih. Med njimi je imelo 62 (19,1 %) bolnikov pozitiven test.

Za študijo B9991002 in študijo B9991003 s populacijo KLC je bilo od 480 bolnikov, z vsaj enim veljavnim rezultatom testa za protitelesa proti zdravilu kadar koli med zdravljenjem z avelumabom 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije vsaka 2 tedna v kombinaciji z aksitinibom v odmerku 5 mg dvakrat na dan, protitelesa proti zdravilu zaradi zdravljenja možno oceniti pri 453 bolnikih. Med slednjimi je imelo 66 (14,6 %) bolnikov pozitiven test.

S pojavom protiteles proti avelumabu na splošno ni bilo dokazov za spremembo farmakokinetičnega profila, povečanje pogostnosti reakcij, povezanih z infundiranjem, ali vplivov na učinkovitost. Vpliv nevtralizirajočih protiteles (nAb) ni znan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju s 5 % do 10 % nad priporočenim odmerkom avelumaba so poročali pri treh bolnikih. Bolniki niso imeli simptomov in jih ni bilo treba zdraviti zaradi prevelikega odmerka. Zdravljenje z avelumabom so lahko nadaljevali.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov. Zdravljenje je usmerjeno k obravnavi simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FF04.

Mehanizem delovanja

Avelumab je humano imunoglobulinsko monoklonsko protitelo G1 (IgG1), usmerjeno proti ligandu programirane celične smrti 1 (PD-L1). Avelumab veže PD-L1 in blokira medsebojno delovanje med PD-L1 in receptorji programirane smrti 1 (PD-1) in B7.1. To prekine supresivne učinke PD-L1 na citotoksične celice T CD8⁺, kar povzroči obnovo antitumorskega odziva celic T. Pokazalo se je, da avelumab inducira tudi z naravnimi celicami ubijalkami posredovano tumorsko citolizo z mehanizmom citotoksičnosti, posredovane s protitelesi (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Klinična učinkovitost in varnost

Karcinom Merklvih celic (študija EMR100070-003)

Učinkovitost in varnost avelumaba je bila raziskana v multicentrični študiji z enim krakom v dveh delih EMR100070-003. Del A je bil izveden pri bolnikih s histološko potrjenim metastatskim KMC z napredovalo boleznijo ali po kemoterapiji zaradi bolezni z oddaljenimi zasevki s pričakovano življenjsko dobo več kot 3 mesece. Del B je vključeval bolnike s histološko potrjenim metastatskim KMC, ki predhodno niso bili zdravljeni s sistemskim zdravilom za metastatsko bolezen.

Izključeni so bili bolniki z anamnezo ali z aktivnimi zasevki v osrednjem živčnem sistemu (OŽS); aktivno ali preteklo avtoimunske bolezni; drugimi preteklimi malignimi boleznimi v zadnjih 5 letih; presaditvijo organa; stanji, zaradi katerih je potrebna terapevtska supresija imunskega odziva, ali aktivno okužbo z virusom HIV, hepatitisom B ali C.

Bolniki so avelumab prejeli v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Z zdravljenjem so lahko nadaljevali bolniki z radiološko potrjenim napredovanjem bolezni, ki ni bilo povezano s pomembnim kliničnim poslabšanjem, opredeljenim z odsotnostjo novih simptomov ali poslabšanjem simptomov, ohranitvijo statusa zmogljivosti dlje kot dva tedna in odsotnostjo potrebe po rešilnem zdravljenju.

Tumorski odziv je vsakih 6 tednov ocenil neodvisni odbor za pregled izidov učinkovitosti (IERC, *Independent Endpoint Review Committee*) po merilih za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), v1.1.

Študija 003 dela A – predhodno zdravljeni bolniki

Za glavno merilo izida učinkovitosti je bil potrjen najboljši celokupni odziv, medtem ko so bila sekundarna merila učinkovitosti trajanje odziva, preživetje brez napredovanja in celokupno preživetje (OS, overall survival).

Analizo učinkovitosti so izvedli pri vseh 88 bolnikih po najmanj 36-mesečnem spremljanju. Bolniki so prejeli mediano 7 odmerkov avelumaba (razpon: 1 odmerek do 95 odmerkov). Mediana trajanja zdravljenja je bila 17 tednov (razpon: 2 tedna do 208 tednov).

Od 88 bolnikov jih je bilo 65 (74 %) moških, mediana starosti je bila 73 let (razpon 33 let do 88 let), 81 (92 %) bolnikov je bilo belcev in 49 (56 %) bolnikov oz. 39 (44 %) bolnikov je imelo status zmogljivosti po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 oz. 1.

Skupaj je 52 (59 %) bolnikov imelo 1 predhodno onkološko zdravljenje KMC, 26 (30 %) bolnikov 2 predhodni zdravljenji in 10 (11 %) bolnikov 3 ali več predhodnih zdravljenj. Sedemindeset (53 %) bolnikov je imelo visceralne zasevke.

V preglednici 4 so povzeti izidi učinkovitosti pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke avelumaba, za študijo EMR100070-003, del A, z najkrajšim spremljanjem 36 mesecev. Celokupno preživetje je bilo ocenjeno v analizi z najkrajšim spremljanjem 44 mesecev. Mediana celokupnega preživetja je bila 12,6 meseca (95 % IZ 7,5; 17,1).

Preglednica 4: Odziv na avelumab v odmerku 10 mg/kg vsaka 2 tedna pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del A)*

| Izidi učinkovitosti (del A) (po RECIST v1.1, IERC) | Rezultati (n = 88) |
|--|---|
| Stopnja objektivnega odziva (ORR) Stopnja odziva, popolni odziv + delni odziv** n (%) (95 % IZ) | 29 (33,0 %) (23,3; 43,8) |
| Potrjen najboljši celokupni odziv (BOR) Popoln odziv** n (%) (CR) Delni odziv ** n (%) (PR) | 10 (11,4 %) 19 (21,6 %) |
| Trajanje odgovora^a (DOR) Mediana, meseci (95 % IZ) Najmanj, največ (meseci) ≥ 6 mesecev po K-M (95 % IZ) ≥ 12 mesecev po K-M (95 % IZ) ≥ 24 mesecev po K-M (95 % IZ) ≥ 36 mesecev po K-M (95 % IZ) | 40,5 (18, ni mogoče oceniti) 2,8; 41,5+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85) 67 % (47; 82) 52 % (26; 73) |
| Preživetje brez napredovanja (PFS) Mediana PFS, meseci (95 % IZ) 6-mesečna stopnja preživetja brez napredovanja po K-M, (95 % IZ) 12-mesečna stopnja preživetja brez napredovanja po K-M, (95 % IZ) 24-mesečna stopnja preživetja brez napredovanja po K-M, (95 % IZ) 36-mesečna stopnja preživetja brez napredovanja po K-M, (95 % IZ) | 2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39) 26 % (17; 36) 21 % (12; 32) |

IZ: interval zaupanja; RECIST: merila za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: neodvisni odbor za pregled izidov učinkovitosti (Independent Endpoint Review Committee); ORR (Objective Response Rate); BOR (Best Overall Response); CR (Complete Response); PR (Partial Response); DOR (Duration of Response); PFS (Progression Free Survival); K-M: Kaplan-Meier; +označuje cenzorirano vrednost

* Podatki o učinkovitosti z najkrajšim spremljanjem 36 mesecev (datum zbiranja presečnih podatkov 14. september 2018)

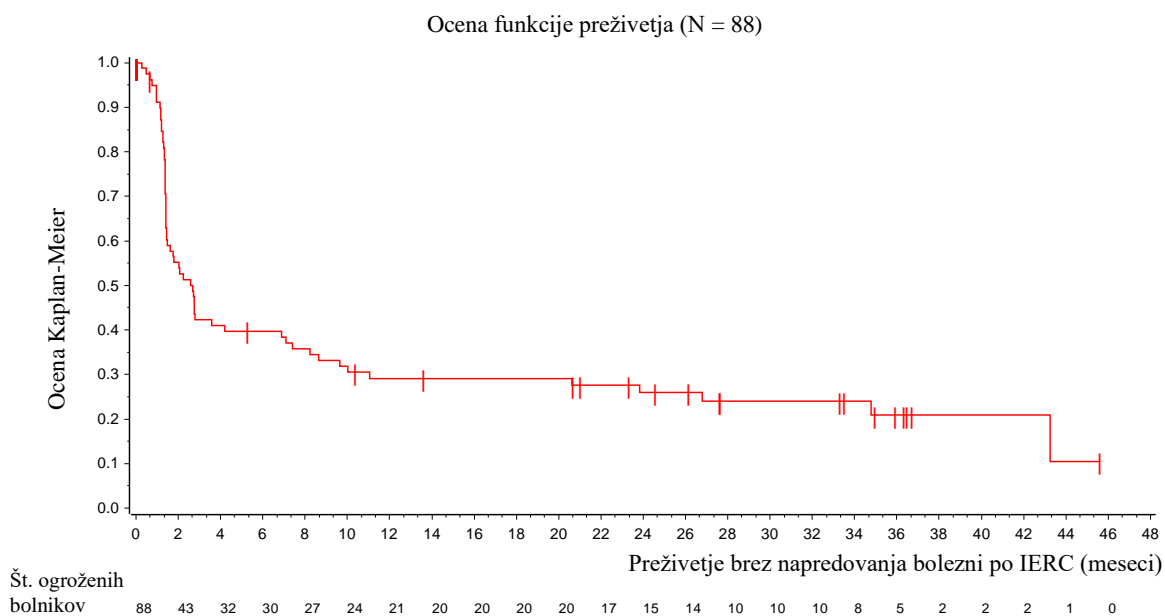
** Popoln odgovor ali delni odgovor so potrdili pri naslednjem ocenjevanju tumorja

^a Na podlagi števila bolnikov s potrjenim odgovorom (popolnim ali delnim)

Mediana časa do odziva je bila 6 tednov (razpon: 6 tednov do 36 tednov) po prvem odmerku avelumaba. Pri dvaindvajsetih od 29 (76 %) bolnikov z odzivom se je odziv pojavil v 7 tednih po prvem odmerku avelumaba.

Ocena preživetja brez napredovanja bolezni po metodi Kaplan-Meier je za 88 bolnikov (del A) z metastatskim KMC predstavljena na sliki 1.

Slika 1: Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier brez napredovanja bolezni po RECIST v1.1, IERC (del A, najkrajše spremljanje 36 mesecev)



V tumorskih vzorcih so izraženost PD-L1 v tumorskih celicah in prisotnost poliomavirusa Merklovih celic (MCV) ocenili z raziskovalnim imunohistokemičnim testom (IHC). Preglednica 5 povzema objektivne stopnje odziva po izraženosti PD-L1 in statusu prisotnosti MCV pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del A).

Preglednica 5: Stopnje objektivnega odziva glede na izraženost PD-L1 in status prisotnosti tumorja MCV pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del A)

| | Avelumab ORR (95 % IZ)* |
|---|------------------------------------|
| Izraženost PD-L1 ob prekinitvi ≥ 1 % | N = 74 ^a |
| Pozitivna (n = 58) | 36,2 % (24,0; 49,9) |
| Negativna (n = 16) | 18,8 % (4,0; 45,6) |
| Status prisotnosti MCV v tumorju po IHC | N = 77 ^b |
| Pozitiven (n = 46) | 28,3 % (16,0; 43,5) |
| Negativen (n = 31) | 35,5 % (19,2; 54,6) |

IHC: imunohistokemija; MCV: poliomavirus Merklovih celic; ORR: stopnja objektivnega odziva

* ORR (datum zbiranja presečnih podatkov 14. september 2018)

^a Na podlagi podatkov o bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti za PD-L1

^b Na podlagi podatkov o bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti za MCV z imunohistokemijo (IHC)

Študija 003 del B – bolniki, ki niso prejeli sistemskega zdravljenja pri metastatski bolezni

Glavno merilo izida učinkovitosti je bil trajen odziv, opredeljen kot objektivni odziv (popolni odziv (CR) ali delni odziv (PR)) s trajanjem najmanj 6 mesecev; sekundarna merila učinkovitosti pa so vključevala najboljši celokupni odziv, trajanje odziva, PFS in celokupno preživetje (OS – *Overall Survival*).

Primarna analiza za del B je vključevala 116 bolnikov, ki so prejeli najmanj en odmerek avelumaba z najmanj 15-mesečnim spremljanjem v času zbiranja presečnih podatkov (datum zbiranja presečnih podatkov 02. maj 2019).

Od 116 bolnikov je bilo 81 (70 %) moških, mediana starosti je bila 74 let (razpon: od 41 do 93 let), 75 (65 %) je bilo belcev in 72 (62 %) je imelo status zmogljivosti po ECOG 0, 44 (38 %) pa je imelo status zmogljivosti po ECOG 1.

V preglednici 6 so povzete primarne analize izidov učinkovitosti, vključno z ocenjenimi 24-mesečnimi stopnjami trajanja odziva in PFS po Kaplan-Meierju pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke avelumaba, za študijo EMR100070-003, del B.

Preglednica 6: Primarna analiza odziva na avelumab 10 mg/kg vsaka 2 tedna pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del B)*

| Izidi učinkovitosti (del B) (po RECIST v1.1, IERC) | Rezultati (N = 116) |
|---|---|
| Trajni odziv ≥ 6 mesecev (95 % IZ) | 30,2 % (22,0; 39,4) |
| Stopnja objektivnega odziva (ORR) Stopnja odziva, CR + PR** n (%) (95 % IZ) | 46 (39,7 %) (30,7; 49,2) |
| Potrjen najboljši celokupni odziv (BOR) Popolni odziv (CR)** n (%) Delni odziv (PR)** n (%) | 19 (16,4 %) 27 (23,3 %) |
| Trajanje odziva (DOR)^a Mediana, meseci (95 % IZ) Najmanj, največ (meseci) ≥ 3 mesece po K-M, (95 % IZ) ≥ 6 mesecev po K-M, (95 % IZ) ≥ 12 mesecev po K-M, (95 % IZ) ≥ 18 mesecev po K-M, (95 % IZ) ≥ 24 mesecev po K-M, (95 % IZ) | 18,2 (11,3; ni mogoče oceniti) 1,2; 28,3 89 % (75; 95) 78 % (63; 87) 66 % (50; 78) 52 % (34; 67) 45 % (25; 63) |
| Preživetje brez napredovanja (PFS) Mediana PFS, meseci (95 % IZ) 3-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ) 6-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ) 12-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ) 24-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ) | 4,1 (1,4; 6,1) 51 % (42; 60) 41 % (32; 50) 31 % (23; 40) 20 % (12; 30) |

IZ: interval zaupanja; RECIST: merila za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours); IERC: neodvisni odbor za pregled izidov učinkovitosti (Independent Endpoint Review Committee); K-M: Kaplan-Meier

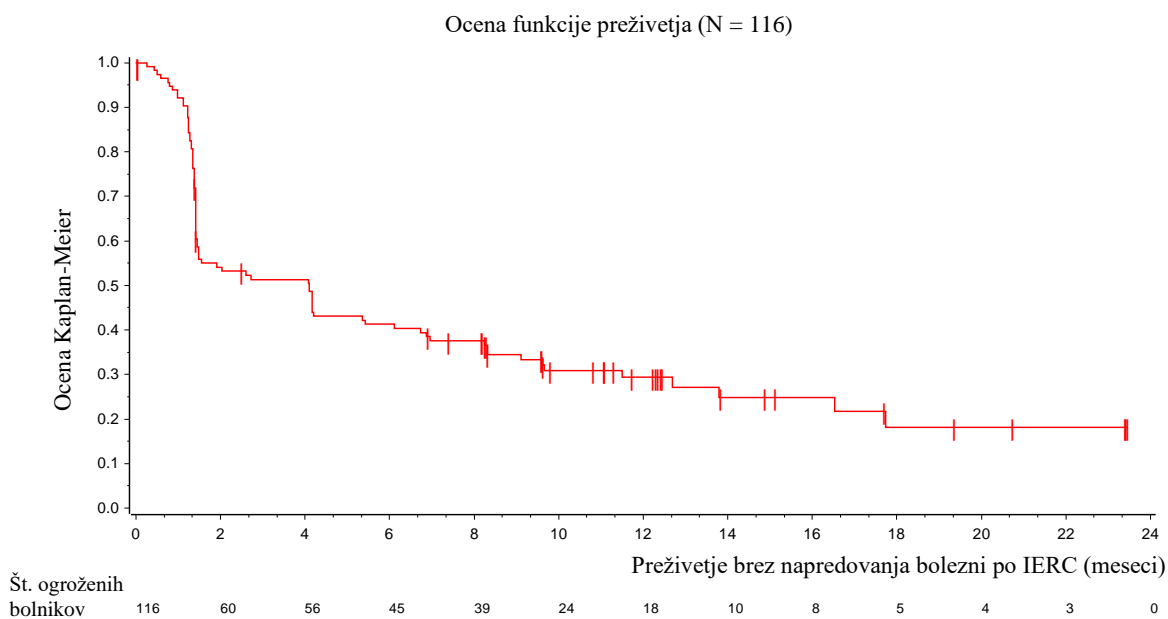
* Podatki o učinkovitosti z najkrajšim spremljanjem 15 mesecev (datum zbiranja presečnih podatkov 02. maj 2019).

** Popolni odziv ali delni odziv so potrdili pri naslednjem ocenjevanju tumorja

^a Na podlagi števila bolnikov s potrjenim odzivom (CR ali PR)

Slika 2 predstavlja Kaplan-Meierjevo oceno PFS primarne analize za 116 bolnikov, vključenih v del B, z najkrajšim spremljanjem 15 mesecev.

Slika 2: Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier brez napredovanja bolezni po RECIST v1.1, IERC (del B, N = 116)



V tumorskih vzorcih so izraženost PD-L1 v tumorskih celicah in prisotnost MCV ocenili z raziskovalnim IHC testom. Preglednica 7 povzema objektivne stopnje odziva po izraženosti PD-L1 in statusu prisotnosti MCV pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del B).

Preglednica 7: Stopnje objektivnega odziva glede na izraženost PD-L1 in status prisotnosti tumorja MCV pri bolnikih z metastatskim KMC v študiji EMR100070-003 (del B)

| | Avelumab ORR (95 % IZ)* |
|---|------------------------------------|
| Izraženost PD-L1 ob prekinitvi ≥ 1 % | N = 108 ^a |
| Pozitivna (n = 21) | 61,9 % (38,4; 81,9) |
| Negativna (n = 87) | 33,3 % (23,6; 44,3) |
| Status prisotnosti MCV v tumorju po IHC | N = 107 ^b |
| Pozitiven (n = 70) | 34,3 % (23,3; 46,6) |
| Negativen (n = 37) | 48,6 % (31,9; 65,6) |

IHC: imunohistokemija; MCV: poliomavirus Merklvih celic; ORR: stopnja objektivnega odziva

* ORR (datum zbiranja presečnih podatkov 02. maj 2019)

^a Na podlagi podatkov o bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti za PD-L1

^b Na podlagi podatkov o bolnikih, ki jih je bilo mogoče oceniti za MCV z IHC

Lokalno napredovali ali metastatski urotelijski karcinom (študija B9991001)

Učinkovitost in varnost avelumaba sta bili prikazani v študiji B9991001, randomizirani, multicentrični, odprti študiji, ki so jo izvedli pri 700 bolnikih z neresektabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, pri katerih bolezen ni napredovala po prejemu 4–6 ciklov indukcijske kemoterapije na osnovi platine kot prve izbire. Bolniki z avtoimunsko boleznijo ali zdravstvenim stanjem, zaradi katerega je bila potrebna terapevtska supresija imunskega odziva, so bili izključeni.

Randomizacija je bila stratificirana glede na najboljši odziv na kemoterapijo (CR/PR v primerjavi s stabilno boleznijo [SD (*stable disease*))] in mesto metastaze (visceralne v primerjavi z nevisceralnimi) ob začetku indukcijske kemoterapije prve izbire. Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) za prejemanje bodisi avelumaba 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije vsaka 2 tedna v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo (BSC, *best supportive care*) ali samo za prejemanje BSC.

Dajanje avelumaba se je lahko nadaljevalo tudi po napredovanju bolezni, opredeljenem v merilih za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih tumorjih (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid*

Tumors), v1.1., in ocenjenem s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR, *Blinded Independent Central Review*), če je bil bolnik klinično stabilen in je raziskovalec ugotovil, da ima od zdravljenja klinično korist. Oceno tumorskega statusa so opravili na začetku, 8 tednov po randomizaciji, nato na vsakih 8 tednov do 12 mesecev po randomizaciji, pozneje pa na vsakih 12 tednov do potrjenega napredovanja bolezni, dokumentiranega z BICR z uporabo kriterijev RECIST v.1.1.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile na splošno dobro uravnotežene med krakom, ki je prejemal avelumab v kombinaciji z BSC, in krakom, ki je prejemal samo BSC. Izhodiščne značilnosti so bile mediana starost 69 let (razpon: 32 do 90), 66 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 77 % je bilo moških, 67 % je bilo belcev, status zmogljivosti po ECOG pa je bil za oba kraka 0 (61 %) ali 1 (39 %).

Za indukcijsko kemoterapijo prve izbire je 56 % bolnikov prejelo cisplatin v kombinaciji z gemcitabinom, 38 % bolnikov je prejelo karboplatin v kombinaciji z gemcitabinom, 6 % bolnikov pa je prejelo cisplatin v kombinaciji z gemcitabinom in karboplatin v kombinaciji z gemcitabinom (to pomeni, da so ti bolniki prejeli enega ali več ciklov posamezne kombinacije). Najboljši odziv na indukcijsko kemoterapijo prve izbire je bil CR ali PR (72 %) oz. SD (28 %). Mesta metastaz pred kemoterapijo so bila visceralna (55 %) ali nevisceralna (45 %). Enainpetdeset odstotkov bolnikov je imelo tumorje s pozitivnim PD-L1. Šest odstotkov bolnikov v kraku, ki je prejemal avelumab v kombinaciji z BSC, in 44 % bolnikov v kraku, ki je prejemal samo BSC, je po koncu zdravljenja prejelo dodaten zaviralec PD-1/PD-L1.

Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS) pri vseh randomiziranih bolnikih in pri bolnikih s tumorji s pozitivnim PD-L1. Dodatno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) na osnovi ocene BICR z uporabo meril RECIST v1.1. Izidi učinkovitosti so bili merjeni od časa randomizacije po 4 do 6 ciklih indukcijske kemoterapije na osnovi platine.

Status PD-L1 tumorja je bil ocenjen s pomočjo testa Ventana PD-L1 (SP263). Pozitivnost PD-L1 je bila opredeljena kot izpolnjevanje ≥ 25 % obarvanih tumorskih celic za PD-L1; ≥ 25 % obarvanih imunskih celic za PD-L1, če je > 1 % območja tumorja vseboval imunske celice; ali 100 % obarvanih imunskih celic za PD-L1, če je = 1 % območja tumorja vseboval imunske celice.

V vnaprej specificirani vmesni analizi (presečni datum 21. oktober 2019) je študija B9991001 izpolnila svoj primarni opazovani dogodek za OS v obeh soprimarnih populacijah: pri vseh randomiziranih bolnikih z medianim OS 21,4 meseca (95-% IZ: 18,9; 26,1; razmerje tveganja (HR) (0,69; 95-% IZ: 0,556; 0,863) v kraku z avelumabom plus BSC in z medianim OS 14,3 meseca (95-% IZ: 12,9; 17,8) v kraku s samo BSC. Za bolnike s tumorji s pozitivnim PD-L1 mediano OS ni bilo doseženo (95-% IZ: 20,3; ni bilo doseženo; HR 0,56; 95-%, IZ: 0,404; 0,787) v kraku avelumab plus BSC in mediano OS v kraku s samo BSC je bilo 17,1 meseca (95-% IZ: 13,5; 23,7). Posodobljeni rezultati OS s presečnim datumom 19. januarja 2020 in podatki za PFS s presečnim datumom 21. oktober 2019 so predstavljeni spodaj v preglednici 8 ter na sliki 3 in sliki 4.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti glede na izraženost PD-L1 v študiji B9991001

| Izidi učinkovitosti | Avelumab v kombinaciji z BSC | BSC | Avelumab v kombinaciji z BSC | BSC | Avelumab v kombinaciji z BSC | BSC |
|---|------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|---|--------------|
| | (N = 350) | (N = 350) | (N = 189) | (N = 169) | (N = 139) | (N = 131) |
| | Vsi randomizirani bolniki | | Tumorji s pozitivnim PD-L1 | | Tumorji z negativnim PD-L1 ^c | |
| Celokupno preživetje (OS)^a | | | | | | |
| Dogodki (%) | 156 (44,6) | 190 (54,3) | 68 (36,0) | 85 (50,3) | 80 (57,6) | 80 (61,1) |
| Mediana v mesecih | 22,1 | 14,6 | NE | 17,5 | 18,9 | 13,4 |
| (95 % IZ) | (19,0; 26,1) | (12,8; 17,8) | (20,6; NE) | (13,5; 31,6) | (13,3; 22,1) | (10,4; 17,3) |
| Razmerje ogroženosti | 0,70 | | 0,60 | | 0,83 | |
| (95 % IZ) | (0,564; 0,862) | | (0,439; 0,833) | | (0,603; 1,131) | |
| 2-stranska vrednost p ^d | 0,0008 | | 0,0019 | | - | |
| Preživetje brez napredovanja (PFS)^{b, e, f} | | | | | | |
| Dogodki (%) | 225 (64,3) | 260 (74,3) | 109 (57,7) | 130 (76,9) | 103 (74,1) | 99 (75,6) |
| Mediana v mesecih | 3,7 | 2,0 | 5,7 | 2,1 | 3,0 | 1,9 |
| (95 % IZ) | (3,5; 5,5) | (1,9; 2,7) | (3,7; 7,4) | (1,9; 3,5) | (2,0; 3,7) | (1,9; 2,1) |
| Razmerje ogroženosti | 0,62 | | 0,56 | | 0,63 | |
| (95 % IZ) | (0,519; 0,751) | | (0,431; 0,728) | | (0,474; 0,847) | |
| 2-stranska vrednost p ^d | < 0,0001 | | < 0,0001 | | - | |

IZ: interval zaupanja; K-M: Kaplan-Meier, NE: ni mogoče oceniti

Opomba: 72 bolnikov (22 bolnikov v kraku, zdravljenem z avelumabom v kombinaciji z BSC, in 50 bolnikov v kraku, zdravljenem samo z BSC) je imelo tumor z neznanim statusom PD-L1

^a Presečni datum za OS je bil 19. januarja 2020

^b Presečni datum za PFS je bil 21. oktober 2019

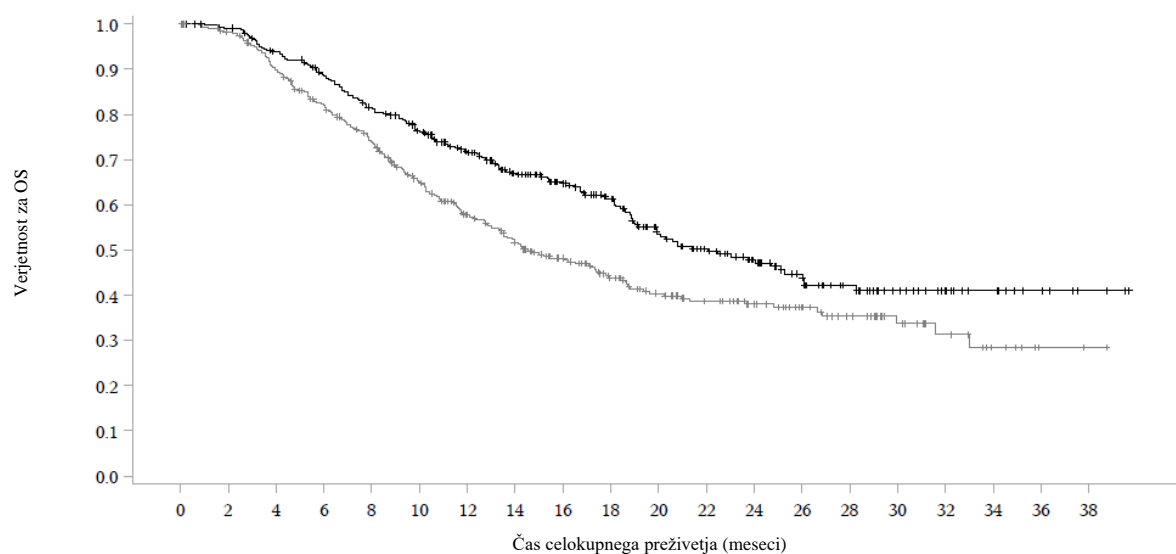
^c Analize populacije z negativnim PD-L1 so bile raziskovalne in ni bil izveden noben uradni preizkus

^d Vrednost p na osnovi log-rank stratifikacije

^e Na osnovi ocene BICR z uporabo meril RECIST v1.1

^f Razlogi za krčenje podatkov za PFS si sledijo hierarhično v zaporednem vrstnem redu: brez ustrezne začetne ocene, začetek novega onkološkega zdravljenja, dogodek po 2 ali več manjkajočih ocenah, umik privolitve, izgubljeni za spremljanje, brez ustrezne ocene tumorja po začetku, nadaljevanje v študiji brez dogodka

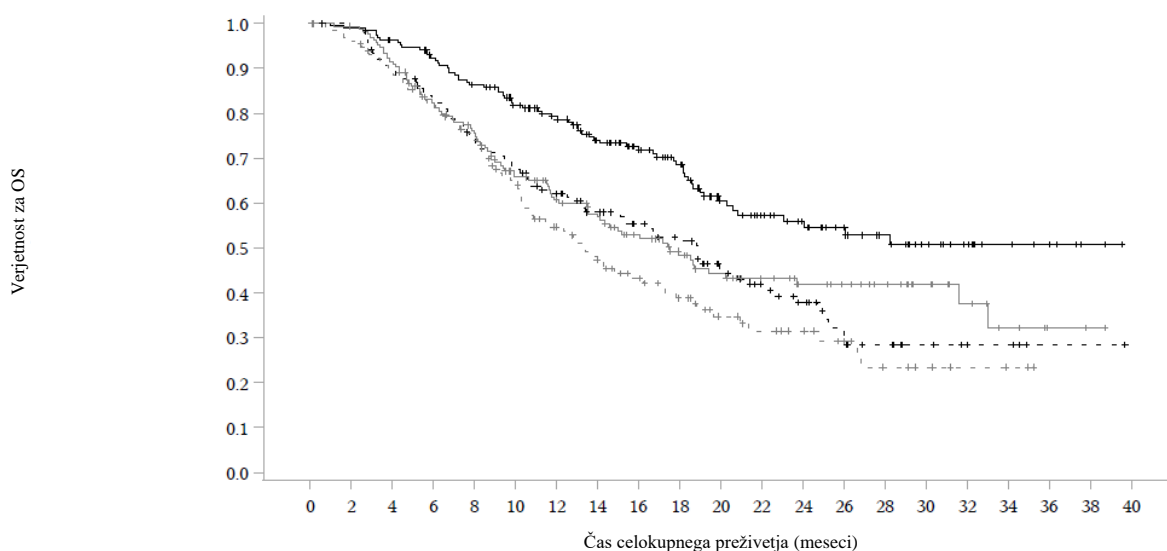
Slika 3: Ocena po metodi Kaplan-Meier za celokupno preživetje (OS) glede na izraženost PD-L1 (presečni datum 19. januarja 2020) – celotni nabor za analizo



| Št. ogroženih | Avelumab+BSC | | | | | | | | | | | | | | | BSC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 |
| Avelumab+BSC: | 350 | 342 | 318 | 296 | 269 | 245 | 214 | 183 | 162 | 141 | 102 | 86 | 69 | 52 | 38 | 26 | 19 | 12 | 7 | 3 | 350 | 335 | 304 | 271 | 239 | 200 | 163 | 141 | 117 | 95 | 77 | 63 | 53 | 42 | 32 | 21 | 13 | 7 | 2 | 1 |
| BSC: | 350 | 335 | 304 | 271 | 239 | 200 | 163 | 141 | 117 | 95 | 77 | 63 | 53 | 42 | 32 | 21 | 13 | 7 | 2 | 1 | 350 | 335 | 304 | 271 | 239 | 200 | 163 | 141 | 117 | 95 | 77 | 63 | 53 | 42 | 32 | 21 | 13 | 7 | 2 | 1 |

—+—+—+ Avelumab+BSC - - - - - BSC

(A): Vsi randomizirani bolniki

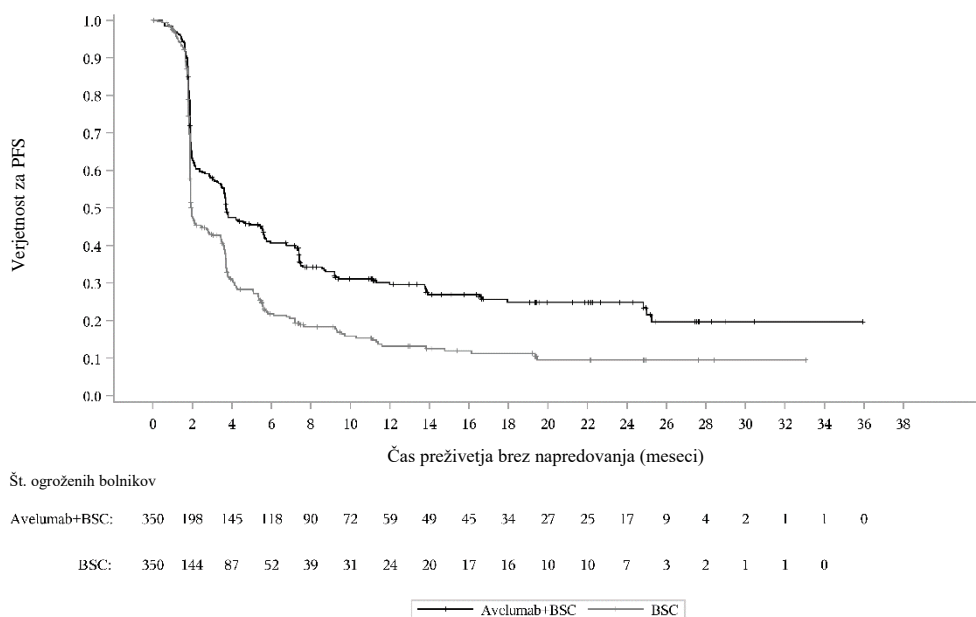


| Št. ogroženih | Avelumab+BSC (PD-L1-pozitivno) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Avelumab+BSC (PD-L1-negativno) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | BSC (PD-L1-pozitivno) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | BSC (PD-L1-negativno) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 |
| Avelumab+BSC (PD-L1-pozitivno): | 189 | 185 | 177 | 167 | 154 | 139 | 126 | 107 | 94 | 81 | 57 | 49 | 40 | 32 | 25 | 18 | 13 | 8 | 6 | 2 | 0 | 139 | 137 | 123 | 112 | 99 | 91 | 78 | 68 | 60 | 54 | 39 | 32 | 25 | 17 | 12 | 7 | 5 | 4 | 1 | 1 | 0 | 169 | 165 | 152 | 132 | 119 | 97 | 82 | 74 | 61 | 50 | 43 | 34 | 28 | 25 | 21 | 14 | 9 | 5 | 2 | 1 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Avelumab+BSC (PD-L1-negativno): | 139 | 137 | 123 | 112 | 99 | 91 | 78 | 68 | 60 | 54 | 39 | 32 | 25 | 17 | 12 | 7 | 5 | 4 | 1 | 1 | 0 | 169 | 165 | 152 | 132 | 119 | 97 | 82 | 74 | 61 | 50 | 43 | 34 | 28 | 25 | 21 | 14 | 9 | 5 | 2 | 1 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| BSC (PD-L1-pozitivno): | 169 | 165 | 152 | 132 | 119 | 97 | 82 | 74 | 61 | 50 | 43 | 34 | 28 | 25 | 21 | 14 | 9 | 5 | 2 | 1 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| BSC (PD-L1-negativno): | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 131 | 126 | 114 | 103 | 91 | 77 | 60 | 50 | 41 | 33 | 23 | 19 | 16 | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |

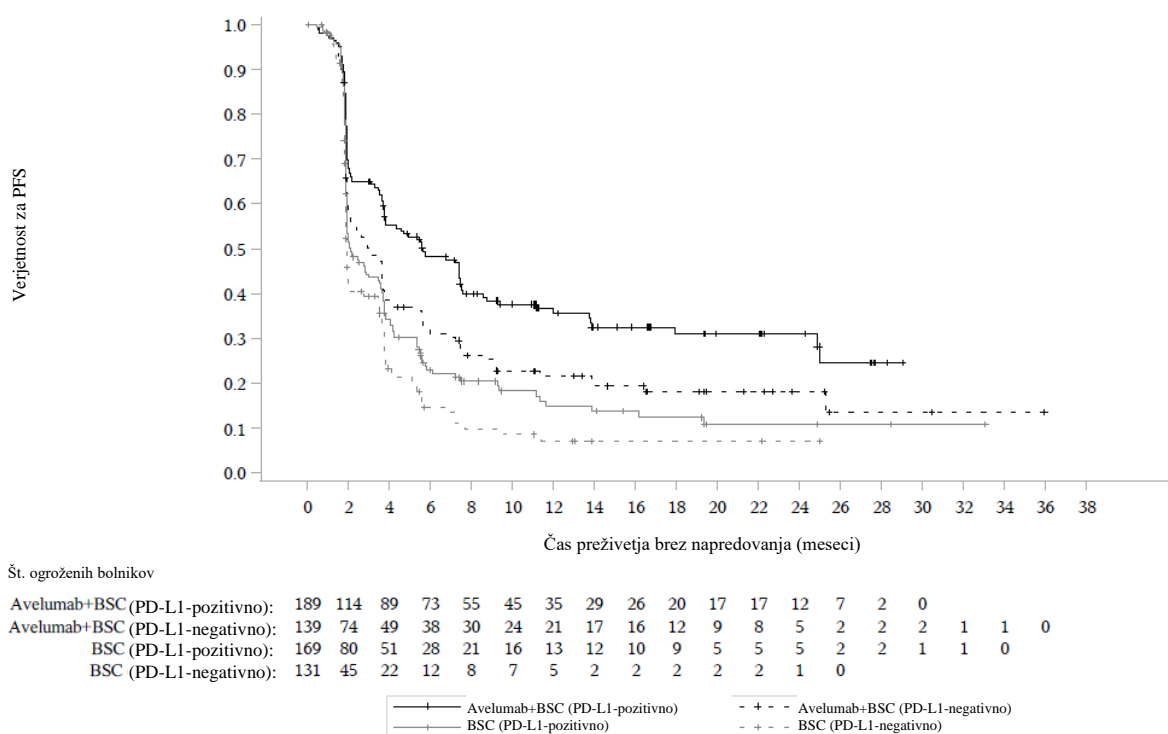
—+—+—+ Avelumab+BSC (PD-L1-pozitivno) - + - - - Avelumab+BSC (PD-L1-negativno)
 —+—+—+ BSC (PD-L1-pozitivno) - + - - - BSC (PD-L1-negativno)

(B): Bolniki glede na izraženost PD-L1

Slika 4: Ocena po metodi Kaplan-Meier za preživetje brez napredovanja (PFS) glede na izraženos PD-L1 na osnovi ocene BICR (RECIST v1.1) (presečni datum 21. oktober 2019) – celoten nabor za analizo



(A): Vsi randomizirani bolniki



(B): Bolniki glede na izraženos PD-L1

Karcinom ledvičnih celic (študija B9991003)

Učinkovitost in varnost avelumaba v kombinaciji z aksitinibom sta bili prikazani v študij B9991003, randomizirani, multicentrični, odprti študiji avelumaba v kombinaciji z aksitinibom pri 886 bolnikih z nezdravljenim napredovalnim ali metastatskim KLC s svetlocelično komponento.

Bolniki so bili vključeni neodvisno od prognostičnih skupin tveganja ali izraženos PD-L1 tumorja in so morali imeti najmanj eno merljivo lezijo po merilih za oceno odgovora na zdravljenje pri čvrstih

tumorjih (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), različica 1.1, ki predhodno ni bila obsevana. Bolniki s predhodnim sistemskim zdravljenjem napredovalega ali metastatskega KLC, predhodnim sistemskim imunskim zdravljenjem z IL-2, IFN- α , anti-PD-1, anti-PD-L1, ali anti-CTLA-4 protitelesi ali z aktivnimi možganskimi metastazami, aktivno avtoimunsko boleznijo, ki bi se pri zdravljenju z imunostimulatorji lahko poslabšala, drugimi malignimi obolenji v zadnjih 5 letih, transplantacijo organa niso bili primerni.

Randomizacija je bila stratificirana skladno s statusom zmogljivosti (PS, *Performance Status*) po Vzhodni kooperativni onkološki skupini (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 proti 1) in regiji (Združene države Amerike v primerjavi s Kanado/Zahodno Evropo v primerjavi z ostalim svetom). Bolniki so bili randomizirani (1:1) v enega od naslednjih krakov zdravljenja:

- Avelumab 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije vsaka 2 tedna v kombinaciji z aksitinibom v odmerku 5 mg dvakrat na dan peroralno (n = 442). Bolniki, ki so aksitinib v odmerku 5 mg dvakrat na dan prenašali 2 zaporedna tedna brez neželenih učinkov 2. stopnje ali višje stopnje, pogojenih z aksitinibom, so lahko odmerek povečali na 7 mg in nato postopoma na 10 mg dvakrat na dan. Za obvladovanje toksičnosti so jemanje aksitiniba lahko prekinili ali odmerek zmanjšali na 3 mg dvakrat na dan in kasneje na 2 mg dvakrat na dan.
- Sunitinib 50 mg enkrat na dan peroralno 4 tedne, katerim sledita 2 tedna brez zdravlila (n = 444) do radiološkega ali kliničnega napredovanja ali nesprejemljive toksičnosti.

Zdravljenje z avelumabom in aksitinibom se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, opredeljenega v RECIST v1.1 in ocenjenega s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR, *Blinded Independent Central Review*), ali nesprejemljive toksičnosti. Dajanje avelumaba in aksitiniba je bilo dovoljeno po napredovanju bolezni, opredeljenem v RECIST, na podlagi preiskovalčeve ocene koristi in tveganja za bolnika in njegovega kliničnega stanja, vključno s statusom zmogljivosti, kliničnimi simptomi, neželenimi dogodki in laboratorijskimi podatki. Večina (n = 160, 71,4 %) bolnikov z napredovalo boleznijo je po napredovanju nadaljevala zdravljenje z obema zdraviloma. Oceno tumorskega statusa so opravili na začetku, po randomizaciji v 6. tednu, nato na vsakih 6 tednov še do 18 mesecev po randomizaciji, pozneje pa na vsakih 12 tednov do potrjenega napredovanja bolezni, dokumentiranega z BICR.

Primarni izidi učinkovitosti so bili stopnja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), kot je bilo ocenjeno z BICR z uporabo RECIST v1.1 in celokupnega preživetja (OS, *overall survival*) v zdravljenju prve izbire pri bolnikih z napredovalim KLC, ki imajo tumorje s pozitivnim PD-L1 (raven izraženosti PD-L1 ≥ 1 %). Ključni sekundarni izidi PFS so temeljili na oceni BICR z uporabo kriterijev RECIST v.1.1 in OS neodvisno od izraženosti PD-L1. Status PD-L1 so ocenili z imunohistokemičnim testom. Dodatni sekundarni izidi so vključevali objektivni odziv (OR, *objective response*), čas do odziva (TTR, *time to response*) in trajanje odziva (DOR, *duration of response*).

Značilnosti študijske populacije: mediana starost 61 let (razpon: 27,0 do 88,0), 38 % bolnikov je bilo starih 65 let ali starejših, 75 % je bilo moških, 75 % je bilo belcev in ocena zmogljivosti ECOG je bila 0 (63 %) ali 1 (37 %).

Porazdelitev bolnikov glede na skupine tveganja po napovednem modelu Mednarodne baze podatkov o metastatskem karcinomu ledvičnih celic (IMDC, *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) je bila 21 % ugodna, 62 % srednje ugodna in 16 % slaba. Porazdelitev bolnikov glede na skupine tveganja po napovednem modelu Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (MSKCC, *Memorial Sloan–Kettering Cancer Center*) je bila 22 % ugodna, 65 % srednje ugodna in 11 % slaba.

Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 9 in sliki 5 na osnovi presečnih podatkov z dne 28. januarja 2019. Mediana spremljanja OS je bila 19 mesecev, podatki OS s 27 % smrtnih primerov so bili še nezreli. Opazovano razmerje ogroženosti (HR, *hazard ratio*) za OS je bilo 0,80 (95 % IZ: 0,616; 1,027) za avelumab v kombinaciji z aksitinibom v primerjavi s sunitinibom.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz študije B9991003 pri bolnikih, neodvisno od izraženosti PD-L1

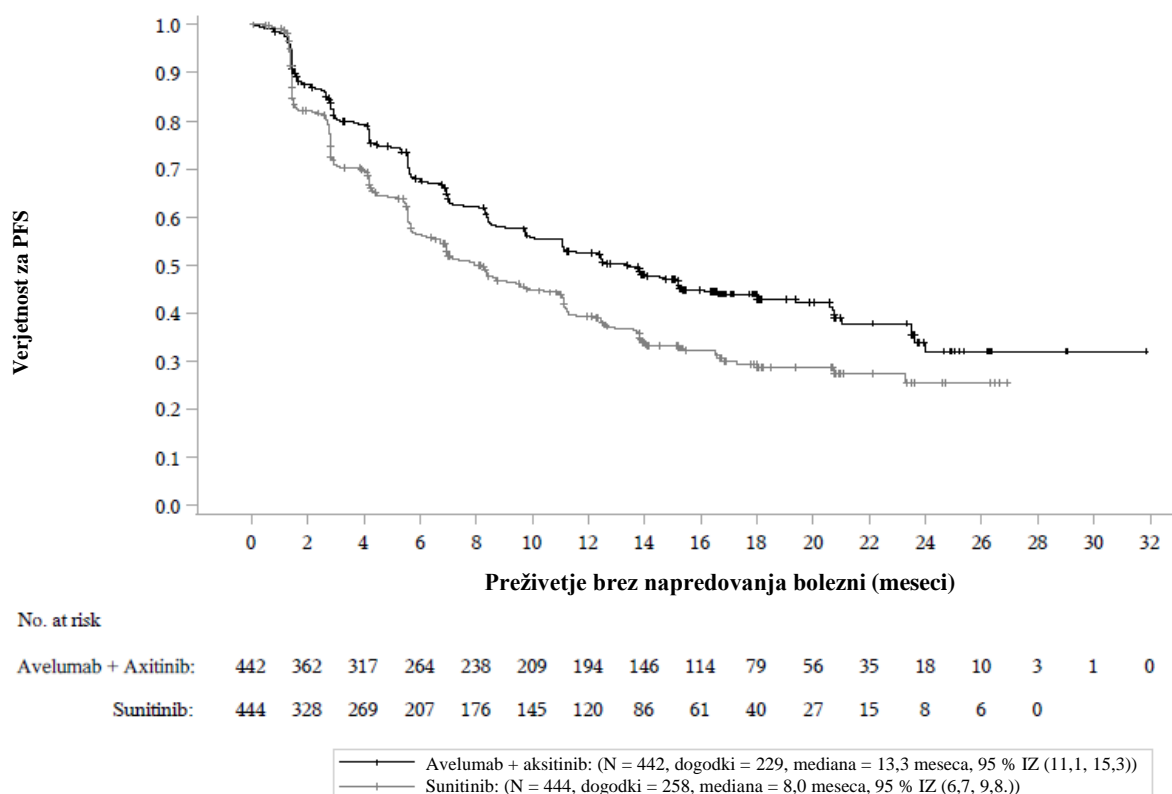
| Izidi učinkovitosti (na osnovi ocene BICR) | Avelumab plus aksitinib (N = 442) | Sunitinib (N = 444) |
|--|--------------------------------------|--------------------------|
| Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) | | |
| Dogodki (%) | 229 (52) | 258 (58) |
| Mediana, meseci (95 % IZ) | 13,3 (11,1; 15,3) | 8,0 (6,7; 9,8) |
| Razmerje ogroženosti (95 % IZ) | 0,69 (0,574; 0,825) | |
| Vrednost p* | < 0,0001 | |
| 12-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ)** | 52,4 % (47,4; 57,2) | 39,2 % (34,1; 44,2) |
| 18-mesečna stopnja PFS po K-M, (95 % IZ)** | 43,9 % (38,8; 49,0) | 29,3 % (24,2; 34,6) |
| Potrjena stopnja objektivnega odziva (ORR) | | |
| Stopnja objektivnega odziva (ORR) n (%) (95 % IZ) | 232 (52,5) 47,7; 57,2 | 121 (27,3) 23,2; 31,6 |
| Popolni odziv (CR) n (%) | 17 (3,8) | 9 (2,0) |
| Delni odziv (PR) n (%) | 215 (48,6) | 112 (25,2) |
| Čas do odziva (TTR) | | |
| Mediana, meseci (razpon) | 2,7 (1,2; 20,7) | 4,0 (1,2; 18,0) |
| Trajanje odziva (DOR) | | |
| Mediana, meseci (95 % IZ) | 18,5 (17,8; NE) | NE (16,4; NE) |

BICR: slepi neodvisni centralni pregled; IZ: interval zaupanja; K-M: Kaplan-Meier; NE: ni mogoče oceniti; TTR (Time To Response)

* 1–stranska vrednost p na osnovi log-rank stratifikacije

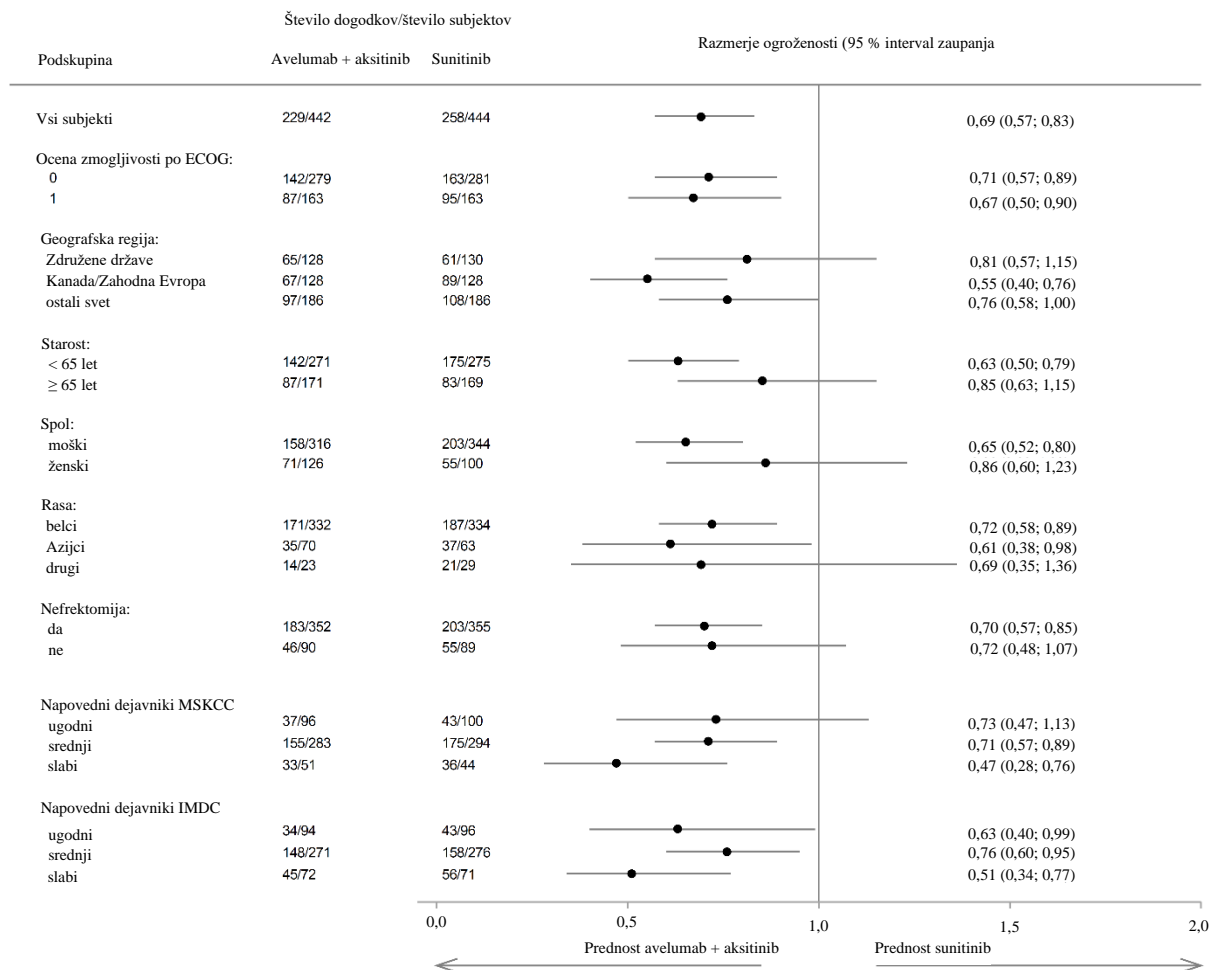
** IZ so izpeljani z uporabo log-log transformacije s povratno transformacijo v netransformirano lestvico

Slika 5: Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier brez napredovanja bolezni na podlagi ocene BICR pri bolnikih, neodvisno od izraženosti PD-L1



Izboljšanje PFS so opazili v vseh predhodno določenih podskupinah.

Slika 6: Drevesni diagram preživetja brez napredovanja bolezni na podlagi ocene BICR pri bolnikih, neodvisno od izraženosti PD-L1



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Bavencio za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje karcinoma Merklvih celic, urotelijskega karcinoma in karcinoma ledvičnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko (FK) avelumaba so ocenili z uporabo populacijskega FK pristopa za avelumab v monoterapiji in v kombinaciji z aksitinibom.

Na osnovi populacijske FK analize za avelumab v monoterapiji in v kombinaciji z aksitinibom ni pričakovati večjih klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti avelumabu med dajanjem na vsaka 2 tedna v odmerku 800 mg ali 10 mg/kg.

Porazdelitev

Pričakuje se, da se avelumab porazdeli v sistemski cirkulaciji, v manjši meri pa v zunajceličnem prostoru. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil 4,72 l.

Skladno z omejeno ekstravaskularno porazdelitvijo je volumen porazdelitve avelumaba v stanju dinamičnega ravnovesja majhen. Kot se za protitelesa pričakuje, se avelumab ne veže na plazemske proteine na specifičen način.

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri 1.629 bolnikih je vrednost skupnega sistemskega očistka 0,59 l/dan. V dopolnilni analizi so ugotovili zmanjšanje skupnega sistemskega očistka avelumaba v odvisnosti od časa: največje povprečno maksimalno zmanjšanje (% koeficient variacije [KV%]) od izhodiščne vrednosti pri različnih vrstah tumorjev je bilo približno 32,1 % (KV 36,2 %).

Koncentracije avelumaba v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po približno 4 do 6 tednih (2 do 3 ciklih) ponavljajočega odmerjanja z 10 mg/kg vsaka 2 tedna, sistemsko kopičenje pa je bilo približno 1,25-kratno.

Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) pri priporočenem odmerku je 6,1 dni na podlagi populacijske farmakokinetične analize.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost avelumabu se je povečevala v odvisnosti od odmerka v razponu odmerkov od 10 mg/kg do 20 mg/kg vsaka 2 tedna.

Kadar je bil avelumab 10 mg/kg dan v kombinaciji z aksitinibom 5 mg, so bile vsakokratne izpostavljenosti avelumabu in aksitinibu nespremenjene v primerjavi s posameznim zdravilom. Ni bilo dokazov, ki bi pri bolnikih z napredovalim KLC kazali na klinično pomembno spremembo očistka avelumaba v odvisnosti od časa.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza ne kaže na razlike v celokupnem sistemskega očistku avelumaba na podlagi starosti, spola, rase, statusa PD-L1, tumorskega bremena, okvare ledvic in blage do zmerne okvare jeter.

Celokupni sistemski očistek se s telesno maso povečuje. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno enakomerna ne glede na telesno maso (30 do 204 kg) pri odmerjanju, normaliziranem glede na telesno maso.

Okvara ledvic

Klinično pomembnih razlik v očistku avelumaba med bolniki z blago okvaro delovanja ledvic (stopnjo glomerularne filtracije (GFR, *glomerular filtration rate*) 60 do 89 ml/min, očistkom kreatinina po Cockcroft- Gaultovi oceni (CrCL); n = 623), zmerno okvaro delovanja ledvic (GFR 30 do 59 ml/min, n = 320) in bolniki z normalnim (GFR \geq 90 ml/min, n = 671) delovanjem ledvic niso ugotovili.

Avelumaba niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR 15 do 29 ml/min).

Okvara jeter

Klinično pomembnih razlik v očistku avelumaba med bolniki z blago okvaro jeter (bilirubin \leq ULN in AST $>$ ULN ali bilirubin med 1- in 1,5-kratnikom ULN, n = 217) in normalnim delovanjem jeter (bilirubin in AST \leq ULN, n = 1.388) v populacijski farmakokinetični analizi niso ugotovili. Okvaro jeter so opredelili po kriterijih Nacionalnega inštituta za raka (NCI, *National Cancer Institute*) za motnje delovanja jeter.

Avelumaba niso preučili pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (bilirubin med 1,5- in 3-kratnikom ULN) ali hudo okvaro jeter (bilirubin $>$ 3-kratnik ULN).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah vrste *Cynomolgus*, ki so intravensko dobivale odmerke 20, 60 ali 140 mg/kg enkrat

na teden 1 mesec oz. 3 mesece, ki jim je sledilo 2-mesečno obdobje okrevanja po 3-mesečnem obdobju odmerjanja. V možganih in hrbtenjači opic, ki so bile 3 mesece zdravljene z avelumabom v odmerkih ≥ 20 mg/kg, so opazili perivaskularni mononuklearni celični infiltrat. Čeprav ni bilo očitnega razmerja med odzivom in odmerkom, ni mogoče izključiti dejstva, da je to odkritje povezano z zdravljenjem z avelumabom.

Študij o delovanju avelumaba na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Pot PD-1/PD-L1 naj bi ves čas nosečnosti sodelovala pri vzdrževanju tolerance za plod. Pokazalo se je, da blokada signaliziranja PD-L1 na modelih brejih miši prekine toleranco za plod in poveča pogostnost izgube ploda. Ti izsledki kažejo na možno tveganje za poškodbe ploda, vključno s povečanjem stopnje splava ali mrtvorojnosti, pri dajanju avelumaba med nosečnostjo.

Študij za oceno kancerogenega in genotoksičnega potenciala avelumaba niso izvedli.

Študij vpliva avelumaba na plodnost niso izvedli. V 1-mesečnih in 3-mesečnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah ni bilo opaznih učinkov na ženske spolne organe. Več opičjih samcev, uporabljenih v tej študiji, je bilo spolno nezrelih, kar ne dopušča eksplicitnega sklepanja glede učinkov na moške spolne organe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
koncentrirana očetna kislina
polisorbat 20
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala
3 leti

Po odprtju
Z mikrobiološkega vidika je treba odprto zdravilo takoj razredčiti in infundirati.

Po pripravi infuzije
Dokazana je 24-urna kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine med uporabo pri temperaturi od 20 °C do 25 °C pri sobni svetlobi. Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino takoj infundirati, razen če metoda redčenja zmanjša tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml koncentrat v viali (steklo vrste I) s halobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom z odstranljivo plastično zaporko.

Velikost pakiranja 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Bavencio je združljivo z infuzijskimi vrečami iz polietilena, polipropilena in etilenvinilacetata, steklenicami, infuzijskimi seti iz polivinilklorida in linijskimi filtri z membranami iz polietersulfona z velikostjo por 0,2 mikrometra.

Navodila za ravnanje

Za pripravo raztopine za infundiranje uporabljajte aseptično tehniko.

- S prostim očesom preglejte, da v viali ni delcev in da vsebina ni spremenila barve. Zdravilo Bavencio je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje delce, morate vialo zavreči.
- Uporabiti morate infuzijsko vrečo ustrezne velikosti (najbolje 250 ml), ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje ali natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za injiciranje. Potrebno količino zdravila Bavencio izvlecite iz vial(e) in prenesite v vrečo za infundiranje. Delno uporabljene ali prazne viale morate zavreči.
- Razredčeno raztopino premešajte tako, da vrečo nežno obrnete. S tem preprečite penjenje ali pretirane strižne obremenitve na raztopino.
- Raztopino preglejte, da se prepričate, da je bistra, brezbarvna in brez vidnih delcev. Razredčeno raztopino morate uporabiti takoj po pripravi.
- Po isti intravenski liniji sočasno ne dajajte drugih zdravil. Za dajanje raztopine za infundiranje uporabite sterilni, apirogen, 0,2-mikrometrski linijski ali dodatni filter z zmanjšano vezavo beljakovin, kot je opisano v poglavju 4.2.

Po dajanju zdravila Bavencio morate linijo izprati z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje ali natrijevim kloridom 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino za injiciranje.

Razredčene raztopine ne zamrzujte in ne stresajte. Pri shranjevanju v hladilniku pred uporabo razredčene raztopine počakajte, da doseže sobno temperaturo.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1214/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 23. julija 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.