

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BAVENCIO® 200 mg/10 mL I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Konsantrenin her mililitresi 20 mg avelumab içerir.
Her bir 10 mL'lik flakon 200 mg avelumab içerir.

Avelumab, Çin hamster over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş olan, immün modüle edici hücre yüzeyi ligand proteini PD-L1'e yönelik bir insan monoklonal IgG1 antikorudur.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit 3 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre (steril)

Berrak, renksiz ile hafif sarı arası çözelti.

Çözelti pH'si 5,0 - 5,6 arasındadır ve ozmolalite 285 ile 350 mOsm/kg arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BAVENCIO, metastatik Merkel hücreli karsinomlu (MHK) erişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

BAVENCIO, rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik evre 1. basamak platin bazı kemoterapiyi takiben hastalığı progresyon göstermemiş PD-L1 pozitif ürotelyal karsinomu (ÜK) olan yetişkin hastaların idame tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

BAVENCIO, aksitinib ile kombinasyonunda ileri evre PD-L1 pozitif berrak hücreli renal kanserli yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, kanser tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve bu hekimin gözetimi altında yürütülmelidir.

Pozoloji

Önerilen BAVENCIO dozu (monoterapi olarak) her 2 haftada bir 60 dakika süresince intravenöz olarak 800 mg'dır.

Hastalar BAVENCIO ile önerilen programa uygun şekilde hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmelidir.

Hastalık progresyonuna ya da kabul edilemez toksisiteye kadar aksitinib ile kombinasyon halinde önerilen doz her 2 haftada bir 60 dakika süreyle intravenöz olarak uygulanan 800 mg BAVENCIO ve yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak günde iki defa (12 saat aralıklarla) oral yolla alınan 5 mg aksitinib'tir.

Aksitinib pozolojisi hakkındaki bilgiler için aksitinib ürün bilgilerine bakınız.

Premedikasyon

Hastalara BAVENCIO'nun ilk 4 infüzyonundan önce bir antihistaminik ajan ve parasetamol ile premedikasyon uygulanmalıdır. Dördüncü infüzyon, infüzyonla ilgili bir reaksiyon oluşmadan tamamlanırsa, sonraki dozlar için premedikasyon, doktorun kararına göre uygulanmalıdır.

Tedavi değişiklikleri

Dozun yükseltilmesi veya azaltılması önerilmez. Bireysel güvenilirlik ve tolerabiliteye bağlı olarak dozun ertelenmesi veya kesilmesi gerekebilir (bakınız Tablo 1).

İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar için ayrıntılı kılavuzlar bölüm 4.4'te açıklanmaktadır.

Tablo 1: BAVENCIO tedavisine ara verilmesi veya tedavinin kalıcı olarak kesilmesi

Tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet*	Tedavi değişikliği
İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar	Derece 1 infüzyon ile ilişkili reaksiyon	İnfüzyon hızı %50 oranında azaltılır.
	Derece 2 infüzyon ile ilişkili reaksiyon	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir; infüzyon %50 oranında daha yavaş hızda tekrar başlatılır.
	Derece 3 veya Derece 4 infüzyon ile ilişkili reaksiyon	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Pnömonit	Derece 2 pnömonit	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.

Tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet*	Tedavi değişikliği
	Derece 3 veya Derece 4 pnömonit veya tekrarlayan Derece 2 pnömonit	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Hepatit BAVENCIO'nun aksitinib ile kombinasyonu için aşağıya bakınız.	Aspartat aminotransferazın (AST) veya alanin aminotransferazın (ALT) üst normal limitin (ULN) >3 ve ≤5 katına kadar veya total bilirubin değerinin üst normal limitin (ULN) >1,5 ve ≤3 katına kadar yükselmesi	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	AST veya ALT değerlerinin ULN'nin >5 katına kadar veya total bilirubin değerinin ULN'nin >3 katına kadar yükselmesi	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Kolit	Derece 2 veya Derece 3 kolit veya diyare	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	Derece 4 kolit veya diyare veya tekrarlayan Derece 3 kolit	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Pankreatit	Pankreatit şüphesi	Tedaviye ara verilir.
	Pankreatit tanısı	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Miyokardit	Miyokardit şüphesi	Tedaviye ara verilir.
	Miyokardit tanısı	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Endokrinopatiler (hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, hiperglisemi)	Derece 3 veya Derece 4 endokrinopati	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
Nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Serum kreatin düzeyinin üst normal limitin (ULN) >1,5 ve ≤6 katına kadar yükselmesi	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	Serum kreatinin (ULN)>6 katı yükselmesi	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Deri reaksiyonları	Derece 3 döküntü	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	Derece 4 veya tekrarlayan Derece 3 döküntü veya tanısı konmuş Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	Tedavi kalıcı olarak kesilir.

Tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet*	Tedavi değişikliği
Diğer immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar (miyozit, hipopitüitarizm, üveit, myastenia gravis, miyastenik sendrom, Guillain-Barré sendromu dahil)	Aşağıdakilerden herhangi birisi için: <ul style="list-style-type: none"> Yukarıda tanımlanmamış immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonun Derece 2 veya Derece 3 klinik bulguları veya belirtileri 	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	Aşağıdakilerden herhangi birisi için: <ul style="list-style-type: none"> Hayatı tehdit eden ya da Derece 4 advers reaksiyon (hormon replasman tedavisi ile kontrol edilen endokrinopatiler hariç) Tekrarlayan Derece 3 immün sistem ile ilişkili advers reaksiyon Günde ≥ 10 mg prednizolon ya da eşdeğerine 12 haftadan fazla süre ile ihtiyaç duyulması 12 hafta veya üzeri devam eden Derece 2 veya Derece 3 inatçı immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar 	Tedavi kalıcı olarak kesilir.

* Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 4.0'e (NCI-CTCAE v.4.03) göre belirlenmiştir.

BAVENCIO'nun aksitinib ile kombinasyon halinde kullanımındaki tedavi modifikasyonları:

Eğer ALT ya da AST, ULN'nin 3 katından büyük veya eşit fakat 5 katından küçükse ya da total bilirubin, ULN'nin 1,5 katından büyük veya eşit fakat ULN'nin 3 katından küçükse, bu advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar hem BAVENCIO hem de aksitinib kullanımına ara verilmelidir. Kalıcı olduğunda (5 günden daha fazla) prednizon veya eşdeğeri ile kortikosteroid tedavisi uygulanmalı ardından ilacın azaltılarak kesilmesi düşünülmelidir. İyileşme sonrasında BAVENCIO veya aksitinib veya sıralı olarak hem BAVENCIO hem de aksitinibin tekrar başlatılması düşünülmelidir. Aksitinib'e yeniden başlanacaksa, aksitinib ürün bilgilerine göre doz azaltımı düşünülmelidir.

Eğer ALT ya da AST, ULN'nin 5 katından büyük ve eşit veya ULN'nin 3 katından büyükse ve eş zamanlı olarak toplam bilirubin ULN'nin 2 katından büyük ve eşit ya da toplam bilirubin ULN'nin 3 katından büyük ve eşit ise hem BAVENCIO hem de aksitinib kalıcı olarak kesilmeli ve kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

Aksitinibin BAVENCIO ile kombinasyon halinde kullanımındaki doz modifikasyonu tavsiyeleri: BAVENCIO'nun aksitinib ile kombinasyon halinde uygulanması durumunda tavsiye edilen aksitinib doz modifikasyonları için lütfen aksitinib ürün bilgilerine bakınız.

Uygulama şekli:

BAVENCIO, sadece intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. İntravenöz yükleme veya bolus enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır.

BAVENCIO, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti veya 4,5 mg/mL (%0,45) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ile seyreltilmelidir. Steril, pirojenik olmayan, düşük

protein bağlama özelliğine sahip 0,2 mikrometrelik hat içi veya ek filtre kullanılarak 60 dakika süresince intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Tıbbi ürünün hazırlanması ve uygulanması ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz önerisinde bulunmak için yeterli veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz önerisinde bulunmak için yeterli veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

BAVENCIO'nun 18 yaş altındaki çocuklarda ve ergenlerde güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

BAVENCIO kullanan hastalarda infüzyon ile ilişkili şiddetli olabilen reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, ateş, üşüme, al basması, hipotansiyon, dispne, hırıltılı soluma, sırt ağrısı, karın ağrısı ve ürtiker gibi infüzyonla ilişkili reaksiyon bulguları ve belirtileri açısından izlenmelidir.

Derece 3 veya Derece 4 infüzyon ile ilişkili reaksiyonlarda, infüzyon durdurulmalı ve BAVENCIO ile tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Derece 1 infüzyon ile ilişkili reaksiyonlarda, infüzyon hızı, mevcut infüzyon için %50 oranında yavaşlatılmalıdır. Derece 2 infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar gösteren hastalarda, infüzyon, hasta Derece 1'e gerileyinceye veya tamamen iyileşinceye kadar geçici olarak kesilmeli, ardından infüzyon hızı %50 daha yavaş olacak şekilde yeniden başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Derece 1 veya Derece 2 infüzyon ile ilişkili reaksiyonların tekrarlaması halinde, parasetamol ve antihistaminik ile premedikasyon uygulandıktan ve infüzyon hızında uygun değişiklik yapıldıktan sonra hasta, yakından izlenmek koşuluyla BAVENCIO kullanmaya devam edebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Klinik çalışmalarda, infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar gösteren hastaların %98,6'sı (433/439) ilk infüzyon ile ilişkili reaksiyonlarını ilk 4 infüzyon boyunca geliştirmiş olup, gelişen reaksiyonların %2,7'si (12/439) Derece ≥ 3 idi. Geriye kalan %1,4 (6/439) hasta infüzyon ile ilişkili reaksiyonlarını ilk 4 infüzyondan sonra geliştirmiş olup, bu reaksiyonların tümü Derece 1 veya Derece 2 idi.

İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar

BAVENCIO'a bağlı immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonların çoğu geri dönüşlüdür ve BAVENCIO'nun geçici veya kalıcı olarak kesilmesi ile, kortikosteroidler uygulanarak ve/veya destekleyici tedavi ile iyileştirilebilir.

İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyon şüphesinde, etiolojinin doğrulanması veya diğer nedenlerin dışlanması için yeterli değerlendirme yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak, BAVENCIO tedavisi durdurulmalı ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Bir advers reaksiyonu tedavi etmek için kortikosteroidler kullanılıyorsa, iyileşme başlar başlamaz, en az 1 ay sürdürmek kaydı ile, kortikosteroid azaltımına gidilmelidir.

İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyonların kortikosteroid kullanımıyla kontrol edilemediği hastalarda, diğer sistemik immün süpresanların uygulanması düşünülebilir.

İmmün sistem ile ilişkili pnömonit

BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda immün sistem ile ilişkili pnömonit meydana gelmiştir. BAVENCIO kullanan hastalarda bir ölümcül vaka bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, pnömonit belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Pnömonit kuşkusu radyografik görüntülemeyle doğrulanmalı ve diğer nedenler dışlanmalıdır.

Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri uygulanmalı ve ardından kortikosteroid dozu azaltılarak kesilmelidir).

Derece 2 immün sistem ile ilişkili pnömonit geçene kadar BAVENCIO tedavisine ara verilmeli ve Derece 3, Derece 4 veya tekrarlayan Derece 2 immün sistem ile ilişkili pnömonit durumunda ise BAVENCIO tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ile ilişkili hepatit

BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda immün sistem ile ilişkili hepatit meydana gelmiştir. BAVENCIO kullanan hastalarda iki ölümcül vaka bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, karaciğer fonksiyonunda değişiklikler, immün sistem ile ilişkili hepatit belirtileri yönünden izlenmeli ve immün sistem ile ilişkili hepatitten başka nedenler dışlanmalıdır.

Derece ≥ 2 olaylar (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri uygulanmalı ve ardından kortikosteroid dozu azaltılarak kesilmelidir) için kortikosteroidler uygulanmalıdır.

Derece 2 immün sistem ile ilişkili hepatit geçene kadar BAVENCIO tedavisine ara verilmeli ve Derece 3 veya Derece 4 immün sistem ile ilişkili hepatit durumunda ise BAVENCIO tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ile ilişkili kolit

BAVENCIO kullanan hastalarda immün sistem ile ilişkili kolit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, immün sistem ile ilişkili kolit bulguları ve belirtileri yönünden izlenmeli ve diğer nedenler dışlanmalıdır. Derece ≥ 2 olaylar için kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri uygulanmalı, ardından kortikosteroid azaltılarak kesilmelidir).

Derece 2 veya Derece 3 immün sistem ile ilişkili kolit geçene kadar BAVENCIO tedavisine ara verilmeli ve Derece 4 veya tekrarlayan Derece 3 immün sistem ile ilişkili kolit durumunda ise BAVENCIO uygulaması kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ile ilişkili pankreatit

BAVENCIO kullanan hastalarda immün sistem ile ilişkili pankreatit bildirilmiştir. BAVENCIO'yu aksitinib ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda iki fatal olgu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar immün sistem ile ilişkili pankreatitin bulguları ve belirtileri açısından izlenmelidir. Semptomatik hastalarda, uygun önlemlerin erken bir evrede başlatılması için gastroenteroloji konsültasyonu ve laboratuvar incelemeleri (görüntüleme dahil) edinilmelidir. İmmün sistem ile ilişkili pankreatitte kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıç dozu olarak 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri, ardından kortikosteroid dozu azaltılmalıdır).

İmmün sistem ile ilişkili pankreatitten şüphelenildiği olgularda BAVENCIO kullanımına ara verilmelidir. İmmün sistem ile ilişkili pankreatit doğrulandığında BAVENCIO tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ile ilişkili miyokardit

BAVENCIO kullanan hastalarda immün sistem ile ilişkili miyokardit bildirilmiştir. BAVENCIO'yu aksitinib ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda iki fatal olgu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8)

Hastalar immün sistem ile ilişkili miyokarditin bulguları ve belirtileri açısından izlenmelidir. Semptomatik hastalarda, uygun önlemlerin erken bir evrede başlatıldığından emin olabilmek için kardiyoloji konsültasyonu ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. İmmün sistem ile ilişkili miyokarditte kortikosteroidler uygulanmalıdır (başlangıç dozu olarak 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri ardından kortikosteroid dozu azaltılmalıdır). Kortikosteroid tedavisinde ilk 24 saat içerisinde iyileşme bulunmadığında, ilave immünosüpresan (örn., mikofenolat, infliksimab, anti-timosit globülin) düşünülmelidir.

İmmün sistem ile ilişkili miyokarditten şüphelenildiği olgularda BAVENCIO kullanımına ara verilmelidir. İmmün sistem ile ilişkili miyokardit doğrulandığında BAVENCIO tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmün sistem ile ilişkili endokrinopatiler

BAVENCIO kullanan hastalarda immün sistem ile ilişkili tiroid bozuklukları, immün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik ve Tip 1 diabetes mellitus bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar endokrinopatinin klinik belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. BAVENCIO kullanımına Derece 3 veya Derece 4 endokrinopati iyileşene kadar ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Tiroid bozuklukları (hipotiroidizm/hipertiroidizm)

Tiroid bozuklukları, tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, tiroid fonksiyonundaki değişiklikler (tedavinin başında, tedavi süresince periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye göre endike olduğu gibi) ve tiroid bozukluklarının klinik belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Hipotiroidizm replasman tedavisi ile ve hipertiroidizm gerektiğinde anti-tiroid tıbbi ürün ile tedavi edilmelidir.

Derece 3 veya Derece 4 tiroid bozukluklarında BAVENCIO tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Adrenal yetmezlik

Hastalar, tedavi sırasında ve sonrasında adrenal yetmezlik belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Derece ≥ 3 adrenal yetmezlik için kortikosteroid uygulanmalı (günde 1-2 mg/kg intravenöz prednizon veya oral eşdeğeri), sonrasında ise günde 10 mg'a eşit veya daha az doza erişilene kadar kortikosteroid kullanımı azaltılmalıdır.

Derece 3 veya Derece 4 semptomatik adrenal yetmezlik durumunda BAVENCIO tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Tip 1 diabetes mellitus

BAVENCIO, diyabetik ketoasidoz da dahil olmak üzere Tip 1 diyabete neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, hiperglisemi veya diyabetin diğer belirtileri ve bulguları yönünden takip edilmelidir. Tip 1 diyabet için insülin tedavisi başlanır. Derece ≥ 3 hiperglisemili hastalarda BAVENCIO kullanımına ara verilmeli ve anti-hiperglisemikler uygulanmalıdır. İnsülin replasman tedavisi ile metabolik kontrol sağlandığında, BAVENCIO tedavisine devam edilmelidir.

İmmün sistem ile ilişkili nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu

BAVENCIO, immün sistem ile ilişkili nefrite neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar, tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak artmış serum kreatinin düzeyleri açısından takip edilmelidir. Derece ≥ 2 nefrit için kortikosteroidler (başlangıçta günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri, takiben kortikosteroid azaltılarak kesilir) uygulanmalıdır. Derece 2 veya Derece 3 nefrit, Derece ≤ 1 'e gerileyinceye kadar BAVENCIO tedavisine ara verilmeli ve Derece 4 nefrit durumunda ise BAVENCIO tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün sistem ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar

İmmün sistem ile ilişkili diğer klinik olarak önemli advers reaksiyonlar hastaların %1'inden azında bildirilmiştir; miyozit, hipopitüitarizm, üveit, myastenia gravis, miyastenik sendrom, enfeksiyon ile ilişkili olmayan sistit ve Guillain-Barré sendromu (bkz. bölüm 4.8).

İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyon şüphesinde, etiyolojinin doğrulanması veya diğer nedenlerin dışlanması için yeterli değerlendirme yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak, BAVENCIO tedavisine ara verilmeli ve kortikosteroid uygulanmalıdır. İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyon, Derece 1 veya daha az olduğunda BAVENCIO ile tedaviye devam edilmeli ve kortikosteroid azaltılarak kesilmelidir. BAVENCIO, tekrarlayan tüm Derece 3 ve Derece 4 immün sistem ile ilişkili advers reaksiyon durumunda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Hepatotoksisite (aksitinib ile kombinasyon halinde)

Derece 3 ve 4 ALT ve AST yükselmesiyle seyreden hepatotoksisite, BAVENCIO'yu aksitinib ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda, tek başına BAVENCIO kullananlara göre beklenenden daha sık oluşmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar BAVENCIO'nun monoterapi şeklinde kullanımına kıyasla aksitinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler ve belirtiler açısından daha sık izlenmelidir.

Derece 2 hepatotoksisite geçene kadar BAVENCIO'ya ara verilmeli ve Derece 3 veya Derece 4 hepatotoksisitede kalıcı olarak kesilmelidir. Derece ≥ 2 olgularda kortikosteroid tedavileri düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Klinik çalışma dışı bırakılan hastalar

Aşağıdaki durumları olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir: aktif merkezi sinir sistemi (MSS) metastazı; aktif otoimmün hastalık veya otoimmün hastalık öyküsü; son 5 yıl içinde başka malignite öyküsü; organ nakli; terapötik immün süpresyonu gerektiren tıbbi durumlar veya aktif HIV enfeksiyonu veya hepatit B veya C.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün, her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve parti numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BAVENCIO ile ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

BAVENCIO öncelikle katabolik yollarla metabolize olduğundan, diğer tıbbi ürünlerle farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimine sahip olması beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kullanım kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki kadınlara BAVENCIO kullanırken hamile kalmamaları ve BAVENCIO tedavisi süresince ve BAVENCIO'nun son dozundan sonraki en az 1 ay boyunca etkin kontrasepsiyon kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda BAVENCIO kullanımına ilişkin veri mevcut değildir veya mevcut veriler sınırlıdır. BAVENCIO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

BAVENCIO ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, farelerdeki gebelik modellerinde, PD-L1 sinyalinin bloke edilmesinin, fetusa toleransı bozduğu ve fetus kaybında artışa yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu sonuçlar, etki mekanizmasına bağlı olarak, gebelik döneminde avelumab uygulamasının düşük veya ölü doğum oranlarında artış dahil olmak üzere fetal hasara yol açabileceğine ilişkin potansiyel bir riski göstermektedir.

İnsan IgG1 immüoglobülinlerinin plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle, avelumab gelişmekte olan fetusa geçme potansiyeline sahiptir. Klinik durum BAVENCIO ile tedavi gerektirmediği sürece, BAVENCIO'nun gebelik sırasında kullanılması tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

BAVENCIO'nun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Antikorların insan sütüne geçebileceği bilindiğinden, yenidoğan/bebekler için bir risk olduğu göz ardı edilemez.

Emzirilen bebeklerde ciddi advers reaksiyona neden olabileceğinden, emziren kadınlara tedavi sırasında ve ilacın son dozundan sonra en az 1 ay süreyle emzirmemeleri önerilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

BAVENCIO'nun erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

BAVENCIO'nun fertilité üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar bulunmasa da, 1 aylık ve 3 aylık tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarına bakıldığında maymunlarda dişi üreme organlarında göze çarpan bir etki bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BAVENCIO'nun araç veya makine kullanımı üzerinde ihmal edilebilir düzeyde bir etkisi vardır. BAVENCIO uygulanmasından sonra yorgunluk bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalara BAVENCIO'nun kendilerini olumsuz etkilemediğinden emin olana kadar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

BAVENCIO, immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Bunların çoğu (şiddetli reaksiyonlar dahil) uygun tıbbi tedaviye başlandıktan sonra veya avelumabın kesilmesinden sonra ortadan kalkmıştır (bkz. Aşağıda "Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi").

Güvenlilik profilinin özeti:

Avelumab ile görülen en yaygın advers reaksiyonlar yorgunluk (%30), bulantı (%23,6), diyare (%18,5), kabızlık (%18,1), iştah azalması (%17,6), infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (%15,9), kusma (%15,6) ve kilo kaybıdır (%14,5).

En yaygın görülen Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar anemi (%5,6), hipertansiyon (%3,9), hiponatremi (%3,6), dispne (%3,5) ve karın ağrısıdır (%2,6). Ciddi advers reaksiyonlar, immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların listesi

Klinik çalışmalarda avelumabı her 2 haftada bir 10 mg/kg dozunda alan metastatik MHK veya lokal ileri/metastatik ürotelyal karsinomun da dahil olduğu solid tümörleri olan 2.082 hastada monoterapi olarak avelumabın güvenliliği değerlendirilmiştir (bkz. Monoterapi olarak BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar).

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir. Kullanılan sıklık kategorileri:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Monoterapi olarak BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Anemi
Yaygın: Lenfopeni, trombositopeni
Yaygın olmayan: Eozinofili^s

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, ilaç aşırı duyarlılığı
Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, Tip I aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıklar:

Yaygın: Hipotiroidizm*, hipertiroidizm*
Yaygın olmayan: Adrenal yetmezlik*, otoimmün tiroidit*, tiroidit*, otoimmün hipotiroidizm*
Seyrek: Akut adrenokortikal yetmezlik*, hipopitüitarizm*.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok yaygın: İştah azalması
Yaygın: Hiponatremi
Yaygın olmayan: Hiperglisemi*
Seyrek: Diabetes mellitus*, Tip 1 diabetes mellitus*

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, periferik nöropati
Yaygın olmayan: Myastenia gravis**, miyastenik sendrom**
Seyrek: Guillain-Barré Sendromu*, Miller Fisher sendromu*.

Göz hastalıkları:

Seyrek: Üveit*

Kardiyak hastalıkları:

Seyrek: Miyokardit*

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Hipertansiyon
Yaygın olmayan: Hipotansiyon, al basması

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları:

Çok yaygın: Öksürük, dispne
Yaygın: Pnömonit*
Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı*

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı, diyare, kabızlık, kusma, karın ağrısı
Yaygın: Ağız kuruluğu
Yaygın olmayan: İleus, kolit*
Seyrek: Pankreatit*, otoimmün kolit*, enterokolit*, otoimmün pankreatit*, enterit*, proktit*

Hepato-bilier hastalıkları:

Yaygın olmayan: Otoimmün hepatit*,
Seyrek: Akut karaciğer yetmezliği*, karaciğer yetmezliği*, hepatit*, hepatotoksisite*

Deri ve deri-altı doku hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı*, döküntü*, deride kuruluk, makülo-papüler döküntü*
Yaygın olmayan: Egzama, dermatit, kaşıntılı döküntü*, psöriyazis*, eritem*, eritematöz döküntü*, jeneralize döküntü*, maküler döküntü*, papüler döküntü*
Seyrek: Eritema multiforme*, purpura*, vitiligo*, jeneralize kaşıntı*, ekfoliyatif dermatit*, pemfigoid*, psoriasiform dermatit, ilaç erüpsiyonu *, liken planus*.

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Sırt ağrısı, artralji
Yaygın: Miyalji
Yaygın olmayan: Miyozit*, romatoid artrit*
Seyrek: Artrit*, poliartrit*, oligoartrit*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği*, nefrit*
Seyrek: Tübülointerstisyel nefrit*, enfeksiyon ile ilişkili olmayan sistit*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok yaygın: Yorgunluk, ateş, periferik ödem
Yaygın: Asteni, üşüme, grip benzeri hastalık
Seyrek: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu*

Araştırmalar

Çok yaygın: Kilo kaybı
Yaygın: Kan kreatinin artışı, kan alkali fosfataz artışı, lipaz artışı, gama-glutamilttransferaz artışı, amilaz artışı

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz (ALT) artışı*, aspartat aminotransferaz (AST) artışı*, kan kreatin fosfokinaz artışı*
Seyrek: Transaminaz artışı*, serbest tiroksin azalması*, kan tiroid uyarıcı hormon artışı*

Yaralanma ve zehirlenme

Çok yaygın: İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon

*Tıbbi incelemeye göre immün sistem ile ilişkili advers reaksiyon

**Havuzlanmış analizin yanı sıra avelumab monoterapisine maruz kalan tahmini 4000 hastada advers reaksiyonlar meydana gelmiştir.

§ Yalnızca birleştirilmiş analizin veri kesim tarihinden sonra çalışma EMR 100070-003'ten (bölüm B) gözlenen reaksiyon, dolayısıyla sıklık hesaplanmıştır.

Renal hücreli karsinom

Güvenlilik profilinin özeti:

BAVENCIO'nun aksitinib ile kombine şekilde kullanımındaki güvenliliği her 2 haftada bir 10 mg/kg BAVENCIO ve günde iki defa oral 5 mg aksitinib kullanan ileri evre renal hücreli karsinom (RHK)'sı olan 489 hastanın yer aldığı iki klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Bu hasta popülasyonundaki en yaygın advers reaksiyonlar diyare (%62,8), hipertansiyon (%49,3), yorgunluk (%42,9), bulantı (%33,5), disfoni (%32,7), iştah azalması (%26,0), hipotiroidizm (%25,2), öksürük (%23,7), baş ağrısı (%21,3), dispne (%20,9) ve artraljidir (%20,9).

Advers Reaksiyonların Listesi

BAVENCIO'nun aksitinib ile kombinasyon halinde kullanıldığı iki klinik çalışmada ileri evre RHK'si olan 489 hastada bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda sunulmuştur.

Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığına göre aşağıda listelenmektedir. Kullanılan sıklık kategorileri:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Advers reaksiyonlar her bir sıklık grubunda azalan şiddetine göre sunulmuştur.

Klinik çalışma B9991002 ve B9991003'de BAVENCIO'nun aksitinib ile kombinasyon halinde kullanıldığı hastalarda görülen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Püstüler döküntü

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, trombositopeni

Yaygın olmayan: Lenfopeni, eozinofili

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Endokrin hastalıklar:

Çok yaygın: Hipotiroidizm

Yaygın: Hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, tirodit

Yaygın olmayan: Otoimmün tirodit, hipofizit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok yaygın:	İştah azalması
Yaygın:	Hiperglisemi
Yaygın olmayan:	Diabetes mellitus, tip 1 diabetes mellitus

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın:	Periferik nöropati
Yaygın olmayan:	Myastenia gravis, miyastenik sendrom

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan:	Miyokardit
-----------------	------------

Vasküler hastalıklar:

Çok yaygın:	Hipertansiyon
Yaygın:	Hipotansiyon, al basması

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları:

Çok yaygın:	Disfoni, öksürük, dispne
Yaygın:	Pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın:	Diyare, bulantı, kabızlık, kusma, karın ağrısı
Yaygın:	Ağız kuruluğu, kolit
Yaygın olmayan:	Otoimmün kolit, otoimmün pankreatit, enterokolit, ileus, nekrotizan pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları:

Yaygın:	Anormal hepatik fonksiyonu
Yaygın olmayan:	Hepatit, hepatotoksisite, immün aracılı hepatit, karaciğer bozukluğu

Deri ve deri-altı doku hastalıkları:

Çok yaygın:	Döküntü, kaşıntı
Yaygın:	Kaşıntılı döküntü, makülo-papüler döküntü, jeneralize kaşıntı, akneiform dermatit, eritem, maküler döküntü, papüler döküntü, eritematöz döküntü, dermatit, egzama, jeneralize döküntü
Yaygın olmayan:	İlaç erüpsiyonu, eritema multiforme, psöriyazis

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın:	Artralji, sırt ağrısı, miyalji
-------------	--------------------------------

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın:	Akut böbrek hasarı
---------	--------------------

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok yaygın:	Yorgunluk, üşüme, asteni, pireksi
-------------	-----------------------------------

Yaygın: Periferik ödem, grip benzeri hastalık

Araştırmalar

Çok yaygın: Kilo kaybı, alanin aminotransferaz (ALT) artışı, aspartat aminotransferaz (AST) artışı

Yaygın: Kan kreatinin artışı, amilaz artışı, lipaz artışı, gama-glutamiltransferaz artışı, kan alkali fosfataz artışı, kan kreatin fosfokinaz artışı, kanda tiroid stimüle edici hormon düzeylerinde düşme, transaminaz artışı

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyonu testinde artış

Yaralanma ve zehirlenme

Çok yaygın: İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Monoterapi olarak BAVENCIO için immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlara ilişkin veriler; faz I çalışma EMR100070-001'de solid tümörleri olan 1.650 hasta ve çalışma EMR100070-003'te MHK'lı 88 hasta, çalışma B9991001'te ürotelyal karsinomlu 344 hasta ve çalışma B9991002 ve B9991003'te BAVENCIO'yu aksitinib ile kombinasyon halinde kullanmış RHK'sı olan 489 hastadan elde edilen toplam 2.082 hastanın verilerine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Bu advers reaksiyonlara yönelik tedavi kılavuzları, Bölüm 4.4'te açıklanmaktadır.

İmmün sistem ile ilişkili pnömonit

BAVENCIO ile monoterapi şeklinde tedavi edilen hastaların %1,3'ünde (28/2.082) immün sistem ile ilişkili pnömonit görülmüştür. Bu hastalardan 1'inde (%0,1'den az) ölümcül sonuçlu, 1'inde (%0,1'den az) Derece 4 ve 6 hastada (%0,3) Derece 3 immün sistem ile ilişkili pnömonit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili pnömonit başlangıcına kadar geçen medyan zaman 2,5 aydır (aralık: 3 gün-13,8 ay). Medyan süre 8,1 haftadır (aralık: 4 gün - >4,9 ay).

İmmün sistem ile ilişkili pnömonit nedeniyle %0,4 (9/2.082) hastada avelumab kullanımı kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili pnömonitli 28 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 28 hastanın 21'i (%75) medyan 9 gün süreyle yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir (aralık: 1 gün-2,3 ay). İmmün sistem ile ilişkili pnömonit, 28 hastanın 18'inde (%64,3) veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

Aksitinib ile kombinasyon halinde BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %0,6'sında (3/489) immün sistem ile ilişkili pnömonit gelişmiştir. Bu hastaların hiçbirinde immün sistem ile ilişkili pnömonit Derece \geq 3 görülmemiştir.

İmmün sistem ile ilişkili pnömonit için medyan başlangıç zamanı 3,7 aydır (aralık: 2,7 ay ila 8,6 ay). Medyan süre 2,6 aydır (aralık: 3,3 hafta ila 7,9 aydan fazla).

İmmün sistem ile ilişkili pnömonit hiçbir hastada BAVENCIO'nun kesilmesine neden olmamıştır. İmmün sistem ile ilişkili pnömonitli 3 hastanın hepsi medyan 3,3 ay süreyle yüksek dozda kortikosteroidlerle (aralık: 3 hafta ila 22,3 ay) tedavi edilmiştir. Veri kesim tarihinde 3 hastanın 2'sinde (%66,7) immün sistem ile ilişkili pnömonit iyileşmiştir.

İmmün sistem ile ilişkili hepatit

BAVENCIO ile monoterapi şeklinde tedavi edilen hastaların %1'inde (21/2.082) immün sistem ile ilişkili hepatit görülmüştür. Bu hastalardan 2'sinde (%0,1) ölümcül sonuçlu ve 16'sında (%0,8) Derece 3 immün sistem ile ilişkili hepatit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili hepatit başlangıcına kadar geçen medyan zaman 3,3 aydır (aralık: 9 gün-14,8 ay). Medyan süre 2,5 aydır (aralık: 1 gün - >7,4 ay).

İmmün sistem ile ilişkili hepatit nedeniyle avelumab kullanımı %0,6 (13/2.082) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili hepatiti olan 21 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 21 hastanın 20'si (%95,2) medyan 17 gün süreyle yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir (aralık: 1 gün-4,1 ay). İmmün sistem ile ilişkili hepatit, 21 hastanın 12'sinde (%57,1) veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

Aksitinib ile kombinasyon halinde BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %6,3'ünde (31/489) immün sistem ile ilişkili hepatit gelişmiştir. Bu hastaların 18'inde (%3,7) Derece 3 ve 3'ünde (%0,6) Derece 4 immün sistem ile ilişkili hepatit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili hepatit için medyan başlangıç zamanı 2,3 aydır (aralık: 2,1 hafta ila 14,5 ay). Medyan süre 2,1 haftadır (aralık: 2 gün ila 8,9 ay).

İmmün sistem ile ilişkili hepatite bağlı olarak hastaların %4,7'sinde (23/489) avelumab tedavisi kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili hepatiti olan 31 hastanın hepsi hepatit tedavisi alırken, 30 hasta (%96,8) kortikosteroidlerle ve 1 hasta steroid olmayan immünoşüpresan ile tedavi edilmiştir. 31 hastanın 28'i (%90,3) medyan 2,4 hafta (aralık: 1 gün ila 10,2 ay) süreyle yüksek dozda kortikosteroid tedavisi almıştır. Veri kesim tarihinde 31 hastanın 27'sinde (%87,1) immün sistem ile ilişkili hepatit iyileşmiştir.

İmmün sistem ile ilişkili kolit

BAVENCIO ile monoterapi şeklinde tedavi edilen hastaların %1,5'i (31/2.082) immün sistem ile ilişkili kolit geliştirmiştir. Bu hastaların 10'unda (%0,5) Derece 3 immün sistem ile ilişkili kolit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili kolit başlangıcına kadar geçen medyan zaman 2,0 aydır (aralık: 2 gün-11,5 ay). Medyan süre 5,9 haftadır (aralık: 1 gün - >14 ay).

İmmün sistem ile ilişkili kolit nedeniyle avelumab kullanımı %0,5 (11/2.082) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili koliti olan 31 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 31 hastanın 19'si (%61,3) medyan 19 gün süreyle yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir (aralık: 1 gün-2,3 ay). İmmün sistem ile ilişkili kolit, 31 hastanın 22'sinde (%71) veri kesim tarihinde geçmiştir.

Aksitinib ile kombinasyon halinde BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %2,7'sinde (13/489) immün sistem ile ilişkili kolit gelişmiştir. Bu hastaların 9'u (%1,8) Derece 3 immün sistem ile ilişkili kolit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili kolit için medyan başlangıç zamanı 5,1 aydır (aralık: 2,3 hafta ila 14 ay). Medyan süre 1,6 haftadır (aralık: 1 gün ila 9 aydan fazla).

İmmün sistem ile ilişkili kolite bağlı olarak hastaların %0,4'ünde (2/489) avelumab tedavisi kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili koliti bulunan 13 hastanın hepsi kortikosteroidlerle tedavi edilirken, 13 hastanın 12'si (%92,3) medyan 2,3 hafta (aralık: 5 gün ila 4,6 ay) yüksek doz

kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir. Veri kesim tarihinde 13 hastanın 10'unda (%76,9) immün sistem ile ilişkili kolit iyileşmiştir.

İmmün sistem ile ilişkili pankreatit

BAVENCIO monoterapisi ile tedavi edilen, multipl tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda yer alan hastaların %1'inden daha azında (1/4.000) ve BAVENCIO'nun aksitinib ile kombine olarak kullanıldığı hastaların, 2'si (%0,4) fatal sonuç olmak üzere, %0,6'sında (3/489) immün sistem ile ilişkili pankreatit oluşmuştur.

İmmün sistem ile ilişkili miyokardit

BAVENCIO monoterapisi ile tedavi edilen, multipl tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda yer alan hastaların %1'inden daha azında (5/4.000) ve BAVENCIO'nun aksitinib ile birlikte kullanıldığı hastaların, 2'si (%0,4) fatal sonuç olmak üzere, %0,6'sında (3/489) immün sistem ile ilişkili miyokardit oluşmuştur.

İmmün sistem ile ilişkili endokrinopatiler

Tiroid bozuklukları

BAVENCIO ile monoterapi şeklinde tedavi edilen, %6,7 (140/2.082) hastada immün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklar gelişmiş olup, 127'sinde (%6,1) hipotiroidizm, 23'ünde (%1,1) hipertiroidizm ve 7'sinde (%0,3) tiroidit mevcuttur. Bu hastaların 4'ünde (%0,2) Derece 3 immün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklar mevcuttur.

Tiroid bozukluk başlangıcına kadar geçen medyan zaman 2,8 aydır (aralık: 2 hafta-12,8 ay). Medyan süre hesaplanabilir değildir (aralık: 3 gün - >27,6 ay).

İmmün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklar nedeniyle avelumab tedavisi %0,2 (4/2.082) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklar, 140 hastanın 14'ünde (%10) veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

Aksitinib ile kombinasyon halinde BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda, hastaların 111'inde (%22,7) hipotiroidi, 17'sinde (%3,5) hipertiroidi ve 7'sinde (%1,4) tiroidit olmak üzere %24,7'sinde (121/489) immün sistem ile ilişkili tiroid bozuklukları gelişmiştir. Bu hastaların 2'sinde (%0,4) Derece 3 immün sistem ile ilişkili tiroid bozuklukları mevcuttur.

Tiroid bozuklukları için medyan başlangıç zamanı 2,8 aydır (aralık: 3,6 hafta ila 19,3 ay). Medyan süre tahmin edilebilir değildir (aralık: 8 gün ila 23,9 aydan fazla).

Hastaların %0,2'sinde (1/489) immün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklara bağlı olarak BAVENCIO tedavisi kesilmiştir. Veri kesim tarihinde 121 hastanın 15'inde (%12,4) tiroid bozukluğu iyileşmiştir.

Adrenal yetmezlik

BAVENCIO ile monoterapi şeklinde tedavi edilen hastaların %0,5'i (11/2.082) immün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik geliştirmiştir. Bu hastaların 1 tanesinde (%0,1'den az) Derece 3 immün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik görülmüştür.

İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik başlangıcına kadar geçen medyan zaman 3,3 aydır (aralık: 1 gün-7,6 ay). Medyan süre hesaplanabilir değildir (aralık: 2 gün - >10,4 ay).

İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik nedeniyle avelumab tedavisi %0,1 (2/2.082) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezliği bulunan 11 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 11 hastanın 5'ine (%45,5) yüksek doz sistemik

kortikosteroid (≥ 40 mg prednizon veya eşdeğeri) uygulanmış, ardından medyan 2 gün süreyle kortikosteroidler azaltılarak kesilmiştir (aralık: 1 gün-24 gün). Adrenal yetmezlik, 3 (%27,3) hastada kortikoid tedavi ile veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

Aksitinib ile kombinasyon halinde BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %1,8'sinde (9/489) immün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik gelişmiştir. Bu hastaların 2'sinde (%0,4) Derece 3 immün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik için medyan başlangıç zamanı 5,5 aydır (aralık: 3,6 hafta ila 8,7 ay). Medyan süre 2,8 aydır (aralık: 3 gün ila 15,5 aydan daha fazla).

İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik hiçbir hastada BAVENCIO'nun kesilmesine neden olmamıştır. İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezliği olan 8 hasta (%88,9) kortikosteroidlerle, 8 hastanın 2'si (%25) medyan 8 günde (aralık: 5 gün ila 11 gün) yüksek doz kortikosteroidlerle (≥ 40 mg prednizon veya eşdeğeri) tedavi edilmiştir. Veri kesim noktasında 9 hastanın 4'ünde (%44,4) adrenal yetmezlik iyileşmiştir.

Tip 1 diabetes mellitus

BAVENCIO ile monoterapi şeklinde tedavi edilen hastalarda, alternatif etiyojisi olmaksızın Tip 1 diabetes mellitus, hastaların %0,2'sinde (5/2.082) gelişmiştir. 5 hastanın tümünde Derece 3 tip 1 diabetes mellitus gelişmiştir.

Tip 1 diabetes mellitus için medyan başlangıç zamanı 3,3 aydır (aralık: 1 gün ila 18,7 ay). Medyan süre hesaplanabilir değildir (aralık: 14 gün - $>4,8$ ay).

Hastalarının %0,1'inde (2/2.082) Tip 1 diabetes mellitusa bağlı olarak BAVENCIO tedavisi kesilmiştir. Veri kesim tarihinde 2 hastada (%40) Tip 1 diabetes mellitus iyileşmiştir.

Aksitinib ile kombinasyon halinde avelumab ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %1,0'ında (5/489) alternatif bir etiyojisi olmayan Tip 1 diabetes mellitus gelişmiştir. Bu hastaların 1'inde (%0,2) Derece 3 Tip 1 diabetes mellitus mevcuttur.

Tip 1 diabetes mellitus için medyan başlangıç zamanı 1,9 aydır (aralık: 1,1 ay ila 7,3 ay).

Hastaların %0,2'sinde (1/489) Tip 1 diabetes mellitusa bağlı olarak avelumab tedavisi kesilmiştir. Tip 1 diabetes mellitusu olan 5 hastanın hepsi insülinle tedavi edilmiştir. Veri kesim noktasında hastaların hiçbirinde Tip 1 diabetes mellitus iyileşmemiştir.

İmmün sistem ile ilişkili nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu

BAVENCIO ile monoterapi şeklinde tedavi edilen hastalarda, immün sistem ile ilişkili nefrit, hastaların %0,3'ünde (7/2.082) meydana gelmiştir. 1 hastada (%0,1'den az) Derece 3 immün sistem ile ilişkili nefrit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili nefrit için medyan başlangıç zamanı 2,4 aydır (aralık: 7,1 hafta ila 21,9 ay). Medyan süre 6,1 aydır (aralık: 9 gün ila 6,1 ay).

İmmün sistem ile ilişkili nefrit nedeniyle avelumab tedavisi %0,2 (4/2.082) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili nefriti bulunan 7 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 7 hastanın 6'sına (%85,7) yüksek doz kortikosteroid uygulanmış, medyan 2,5 hafta (aralık: 6 gün-2,8 ay) olmuştur. İmmün sistem ile ilişkili nefrit, 4 (%57,1) hastada veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

Aksitinib ile kombinasyon halinde avelumab ile tedavi edilen hastalarda hastaların %0,4'ünde (2/489) immün sistem ile ilişkili nefrit oluşmuştur. Bu hastalardan 2'si (%0,4) Derece 3 immün sistem ile ilişkili nefrit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili nefrit için medyan başlangıç zamanı 1,2 aydır (aralık: 2,9 hafta ila 1,8 ay). Medyan süre 1,3 haftadır (aralık: 4 günden fazla ila 1,3 hafta).

İmmün sistem ile ilişkili nefrit hiçbir hastada BAVENCIO'nun kesilmesine neden olmamıştır. İmmün sistem ile ilişkili nefriti olan 2 hastanın tümü medyan 1,1 hafta süre ile (aralık: 3 gün ila 1,9 hafta) yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir. Veri kesim noktasında 2 hastanın 1'inde (%50) immün sistem ile ilişkili nefrit iyileşmiştir.

Hepatotoksisite (aksitinib ile kombinasyon halinde)

Aksitinib ile kombinasyon halinde avelumab ile tedavi edilen hastalarda hastaların %9'unda Derece 3 ve %7'sinde Derece 4 ALT düzeyinde ve AST düzeyinde yükselme bildirilmiştir.

ALT düzeyi \geq ULN'nin 3 katı olan hastaların (Derece 2-4, n=82), %92'sinde ALT Derece 0-1'e gerilemiştir.

Avelumab (%59) veya aksitinib (%85) monoterapisi veya her ikisinin (%55) yeniden başlatıldığı 73 hastanın %66'sında ALT düzeyi \geq ULN'nin 3 katı seviyesine yeniden çıkmamıştır.

İmmünojenisite

MHK popülasyonunda yürütülen EMR107000-003 çalışması için, en az bir doğrulanmış anti ilaç antikorları (ADA) olan 204 hastadan (Bölüm A'dan 88 ve Bölüm B'den 116 kişi) herhangi bir zaman noktasında 2 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 10 mg/kg avelumab ile tedavi sonucunda; 189 (Bölüm A'dan 79 ve Bölüm B'den 110 kişi) kişi tedaviyle ortaya çıkan ADA için değerlendirilebilir durumda olmuştur ve 16'sının (%8,5) (Bölüm A'dan 7 ve Bölüm B'den 9 kişi) test sonucu pozitif bulunmuştur.

ÜK popülasyonunda yürütülen B9991001 çalışması için, 2 haftada bir intravenöz infüzyon olarak 10 mg/kg avelumab ve BSC ile herhangi bir zamanda tedavi edilen en az bir doğrulanmış ADA sonucu olan 344 hastadan 325'i tedavi kaynaklı ADA için değerlendirilebilir durumda olmuştur ve 62'sinin (%19,1) test sonucu pozitif bulunmuştur.

RHK popülasyonunda yürütülen B9991002 çalışması ve B9991003 çalışması için 2 haftada bir infüzyon yoluyla 10 mg/kg avelumab ile kombine olarak günde iki defa 5 mg aksitinib ile tedavi edilen ve herhangi bir zaman noktasında en az 1 doğrulanmış ADA sonucu bulunan 480 hastanın 453'ünde tedavi ile ortaya çıkan ADA için değerlendirilebilir durumda olmuştur ve 66'sının (%14,6) test sonucu pozitif bulunmuştur.

Genel olarak anti-avelumab antikor gelişimi ile değiştirilmiş farmakokinetik profil, infüzyon reaksiyonları insidansında artış veya etkililik üzerinde değişim olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. Nötralizan antikorların (nAb) etkisi bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovilijans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Üç hastada BAVENCIO'nun önerilen dozunun %5'i ile %10'u üzerinde doz aşımı olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda belirti oluşmamıştır, doz aşımı için herhangi bir tedaviye gerek duyulmamıştır ve BAVENCIO tedavisine devam edilmiştir.

Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyonların belirtileri ve bulguları yönünden yakından izlenmelidir. Tedavi ile belirtilerin yönetilmesi hedeflenmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01FF04.

Etki mekanizması

BAVENCIO, programlanmış ölüm ligandı 1'e (PD-L1) yönelik bir insan immünoglobülin G1 (IgG1) monoklonal antikorudur. BAVENCIO, PD-L1'e bağlanır ve PD-L1 ile programlanmış ölüm 1 (PD-1) ve B7.1 reseptörleri arasındaki etkileşimi bloke eder. Böylece PD-L1'in sitotoksik CD8⁺ T hücreleri üzerindeki süpresif etkileri ortadan kalkar ve anti-tümör T-hücre yanıtları geri kazanılır.

BAVENCIO'nun ayrıca antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite (ADCC) aracılığıyla doğal katil (NK) hücre aracılı direkt tümör hücresi lizisini indüklediği gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Merkel hücreli karsinom (çalışma EMR100070-003)

BAVENCIO etkililiği ve güvenliliği, EMR100070-003 çalışmasında iki bölüm halinde araştırılmıştır. Bölüm A, histolojik olarak metastatik MHK bulunduğu doğrulanmış, uzak metastatik hastalık için uygulanan kemoterapi sırasında veya ondan sonra hastalığı ilerleme göstermiş olan, yaşam beklentisi 3 aydan uzun hastalarda yapılan, tek kollu, çok merkezli bir çalışmadır. Bölüm B'ye daha önce metastatik hastalık için sistemik tedavi görmemiş, histolojik olarak doğrulanmış metastatik MHK'lı hastalar dahil edilmiştir.

Aktif merkezi sinir sistemi (MSS) metastazı veya merkezi sinir sistemi (MSS) metastazı öyküsü; aktif otoimmün hastalık veya otoimmün hastalık öyküsü; son 5 yıl içinde başka malignite öyküsü; organ nakli; terapötik immün süpresyonu gerektiren tıbbi durumlar veya aktif HIV enfeksiyonu veya hepatit B veya C olan hastalar, çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalara hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar 2 haftada bir 10 mg/kg dozunda BAVENCIO verilmiştir. Anlamlı klinik kötüleşme ile ilişkili olmayan ancak radyolojik olarak hastalık progresyonu görülen durumlarda hastalar tedaviye devam edebilir. Bu durumlar, yeni belirti oluşmaması veya varolan belirtilerin kötüleşmemesi, iki haftadan uzun süren performans statüsünde değişiklik olmaması ve ek tedaviye ihtiyaç duyulmaması olarak tanımlanmıştır.

Tümör yanıt değerlendirmeleri, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) v1.1 kullanılarak 6 haftada bir Bağımsız Sonlanım Noktası İnceleme Komitesi (IERC) tarafından değerlendirilerek gerçekleştirilmiştir.

Çalışma 003 Bölüm A- önceden tedavi edilmiş hastalar

Ana etkililik sonuç ölçüsü, doğrulanmış en iyi genel yanıt (BOR); sekonder etkililik sonuç ölçüsü ise yanıt süresi (DOR), progresyonsuz sağkalımdır (PFS) ve genel sağkalımdır (OS).

En az 36 aylık takip süresinden sonra 88 hastanın tümünde etkililik analizi yapılmıştır. Hastalar medyan 7 doz BAVENCIO (aralık: 1 doz - 95 doz) almıştır, medyan tedavi süresi 17 haftadır (aralık: 2 hafta - 208 hafta).

88 hastanın 65'i (%74) erkektir, medyan yaş 73'tür (aralık: 33-88 yaş), 81'i (%92) beyaz ırktır ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans statüsü 49 (%56) hastada 0 ve 39 (%44) hastada 1'dir.

Genel olarak, 52 (%59) hastanın MHK için daha önce kansere yönelik olarak 1 sıra tedavi aldığı, 26 (%30) hastanın daha önce 2 sıra tedavi aldığı ve 10 (%11) hastanın daha önce 3 veya daha fazla sıra tedavi aldığı bildirilmiştir. Olguların 47'sinde (%53) organ metastazı mevcuttur.

En az 36 aylık takip süresi ile EMR100070-003, Bölüm A çalışması için, önerilen dozda BAVENCIO uygulanan hastalarda etkililik sonlanım noktaları Tablo 2'de özet halinde gösterilmektedir. Genel sağ kalım en az 44 aylık takip süresi ile bir analizde değerlendirilmiştir. Medyan OS 12,6 ay'dır (%95 GA 7,5, 17,1)

Tablo 2: Çalışma EMR100070-003'te (Bölüm A)* metastatik MHK'lı hastalarda 2 haftada bir BAVENCIO 10 mg/kg uygulamasına verilen yanıt

Etkililik sonlanım noktaları (Bölüm A) (RECIST v1.1, IERC uyarınca)	Bulgular (N=88)
Objektif yanıt oranı (ORR) Yanıt oranı, CR+PR** n (%) (%95 GA)	29 (%33,0) (23,3, 43,8)
Doğrulan en iyi genel yanıt (BOR) Tam yanıt (CR)** n (%) Kısmi yanıt (PR)** n (%)	10 (%11,4) 19 (%21,6)
Yanıt süresi (DOR)^a Medyan (aylar) (%95 GA) Minimum, maksimum (aylar) K-M ile ≥ 6 ay, (%95 GA) K-M ile ≥ 12 ay, (%95 GA) K-M ile ≥ 24 ay, (%95 GA) K-M ile ≥ 36 ay, (%95 GA)	40,5 (18, hesaplanabilir değil) 2,8, 41,5+ %93 (75, 98) %71 (51, 85) %67 (47, 82) %52 (26, 73)
Progresyonsuz sağkalım (PFS) Medyan PFS (aylar) (%95 GA) K-M ile 6 aylık PFS oranı, (%95 GA) K-M ile 12 aylık PFS oranı, (%95 GA) K-M ile 24 aylık PFS oranı, (%95 GA) K-M ile 36 aylık PFS oranı, (%95 GA)	2,7 (1,4, 6,9) %40 (29, 50) %29 (19, 39) %26 (17, 36) %21 (12, 32)

GA: Güven aralığı; RECIST: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri; IERC: Bağımsız Sonlanım Noktası İnceleme Komitesi; K-M: Kaplan-Meier; +sensörlü değeri gösterir

*En az 36 aylık takip ile oluşturulmuş etkililik verisi (veri kesim tarihi 14 Eylül 2018)

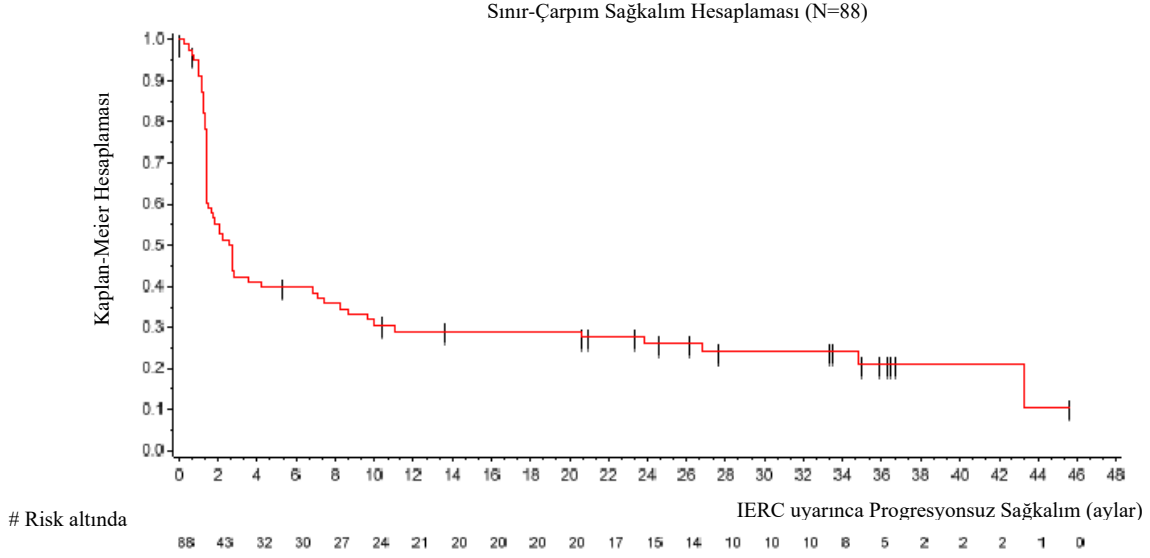
** CR veya PR, müteakip tümör değerlendirmesinde doğrulandı.

^a Yanıtı doğrulanmış (CR veya PR) hasta sayısına göre

BAVENCIO ilk dozundan sonra yanıt alınana kadar geçen medyan süre 6 haftadır (aralık: 6 hafta - 36 hafta). 29 hastanın 22'sinde (%76) yanıtın ilk BAVENCIO dozundan sonraki 7 hafta içinde alınmış olduğu bildirilmiştir.

Metastatik MHK'lı 88 hastada (Bölüm A) Kaplan-Meier PFS tahminleri Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 1: RECIST v1.1, IERC uyarınca (Bölüm A, en az 36 aylık takip) progresyonsuz sağkalımın (PFS) Kaplan-Meier tahminleri



Tümör numuneleri, bir araştırma immünohistokimya (IHK) analizi kullanılarak, PD-L1 tümör hücresi ekspresyonu ve Merkel hücreli polyomavirüs (MHV) yönünden değerlendirilmiştir. Çalışma EMR100070-003'te (Bölüm A) metastatik MHK'lı hastaların PD-L1 ekspresyonu ve MHV statüsü Tablo 3'te özet halinde gösterilmektedir.

Tablo 3: Çalışma EMR100070-003'te (Bölüm A) metastatik MHK'lı hastalarda PD-L1 ekspresyonu ve MHV statüsüne göre objektif yanıt oranları

	BAVENCIO ORR (%95 GA)*
PD-L1: \geq %1	N=74 ^a
Pozitif (n=58)	%36,2 (24,0, 49,9)
Negatif (n=16)	%18,8 (4,0, 45,6)
IHK-MCV tümör statüsü	N=77 ^b
Pozitif (n=46)	%28,3 (16,0, 43,5)
Negatif (n=31)	%35,5 (19,2, 54,6)

IHK:İmmünohistokimya; MHV Merkel hücreli polyomavirüs; ORR:Objektif yanıt oranı

*ORR (veri kesim tarihi 14 Eylül 2018)

^a PD-L1 için değerlendirilebilir statüdeki hastalardan alınan verilere dayanır

^b İmmünohistokimya (IHK) ile MHK için değerlendirilebilir statüdeki hastalardan elde edilen verilere göre

Çalışma 003 Bölüm B - metastatik ortamda sistemik tedavi almamış hastalar

Ana etkililik sonuç ölçüsü, en az 6 aylık bir süre ile objektif yanıt (tam yanıt (CR) veya kısmi yanıt (PR)) olarak tanımlanan kalıcı yanıt olmuştur. İkincil sonuç ölçütleri BOR, DOR, PFS ve OS'yi içermiştir.

Bölüm B için primer analiz, veri işlemlerinin sonlandığı tarihte (2 Mayıs 2019'da) en az 15 aylık takip süresi ile en az bir doz avelumab alan 116 hastayı içermiştir.

116 hastanın 81'i (%70) erkek ve ortalama yaş 74 (aralık: 41 ila 93 yaş) idi;. 75'i (%65) beyaz ırktan idi;. 72 hastanın (%62) ve 44 hastanın (%38) ECOG performans durumu sırasıyla 0 ve 1 idi.

Tablo 4'de EMR100070-003, Bölüm B çalışması için önerilen dozda BAVENCIO alan hastalarda DOR ve PFS için Kaplan-Meier ile hesaplanan 24 aylık oranları içeren etkililik sonlanım noktalarının primer analizi özetlenmiştir.

Tablo 4: Çalışma EMR100070-003'te (Bölüm B)* metastatik MHK'lı hastalarda 2 haftada bir BAVENCIO 10 mg/kg uygulamasına verilen yanıtın primer analizi

Etkililik sonlanım noktaları (Bölüm B) (RECIST v1.1, IERC uyarınca)	Bulgular (N=116)
Kalıcı yanıt ≥ 6 ay (%95 GA)	%30,2 (22, 39,4)
Objektif yanıt oranı (ORR) Yanıt oranı, CR+PR** n (%) (%95 GA)	46 (%39,7) (30,7, 49,2)
Doğrulan en iyi genel yanıt (BOR) Tam yanıt (CR)** n (%) Kısmi yanıt (PR)** n (%)	19 (%16,4) 27 (%23,3)
Yanıt süresi (DOR)^a Medyan (aylar) (%95 GA) Minimum, maksimum (aylar) K-M ile ≥3 ay, (%95 GA) K-M ile ≥6 ay, (%95 GA) K-M ile ≥12 ay, (%95 GA) K-M ile ≥18 ay, (%95 GA) K-M ile ≥24 ay, (%95 GA)	18,2 (11,3 hesaplanabilir değil) 1,2, 28,3 %89 (75, 95) %78 (63, 87) %66 (50, 78) %52 (34, 67) %45 (25, 63)
Progresyonsuz sağkalım (PFS) Medyan PFS (aylar) (%95 GA) K-M ile 3 aylık PFS oranı, (%95 GA) K-M ile 6 aylık PFS oranı, (%95 GA) K-M ile 12 aylık PFS oranı, (%95 GA) K-M ile 24 aylık PFS oranı, (%95 GA)	4,1 (1,4, 6,1) %51 (42, 60) %41 (32, 50) %31 (23, 40) %20 (12, 30)

GA: Güven aralığı; RECIST: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri; IERC: Bağımsız Sonlanım Noktası İnceleme Komitesi; K-M: Kaplan-Meier

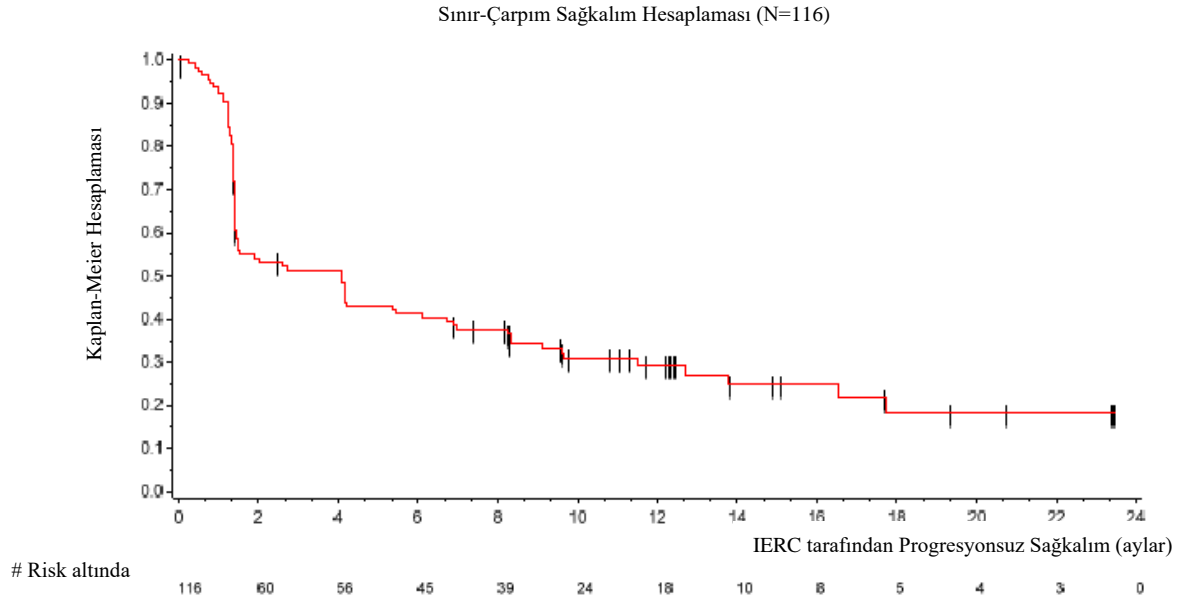
* En az 15 aylık takip süresi ile etkililik verisi (veri kesim tarihi 02 Mayıs 2019)

** CR veya PR, müteakip tümör değerlendirmesinde doğrulanmıştır.

^a Yanıtı doğrulanmış (CR veya PR) hasta sayısına göre

Şekil 2’de Bölüm B’ye kaydedilen, en az 15 aylık bir takip süresi olan 116 hastanın primer analizinden elde edilen PFS için Kaplan-Meier tahminleri gösterilmiştir.

Şekil 2: RECIST v1.1, IERC tarafından (Bölüm B, N=116) progresyonsuz sağkalımın (PFS) Kaplan-Meier değerlendirmesi



Tümör örnekleri, PD-L1 tümör hücresi ekspresyonu için ve araştırma amaçlı IHC tayini kullanılarak MCV için değerlendirilmiştir. Tablo 5, EMR100070-003 çalışmasında (Bölüm B) metastatik MHK'lı hastaların PD-L1 ekspresyonu ve MHV durumuna göre objektif yanıt oranlarını özetlemektedir.

Tablo 5: EMR100070-003 çalışmasında (Bölüm B) metastatik MHK'lı hastalarda PD-L1 ekspresyonu ve MHV tümör durumuna göre objektif yanıt oranları

	Avelumab ORR (95% GA)*
PD-L1: \geq %1	N=108 ^a
Pozitif (n=21)	%61,9 (38,4, 81,9)
Negatif (n=87)	%33,3 (23,6, 44,3)
IHC-MCV tümör durumu	N=107 ^b
Pozitif (n=70)	%34,3 (23,3, 46,6)
Negatif (n=37)	%48,6 (31,9, 65,6)

IHK: İmmünohistokimya; MHV Merkel hücreli polyomavirüs; ORR: Objektif yanıt oranı

* ORR (veri kesim tarihi 02 Mayıs 2019)

^a PD-L1 için değerlendirilebilir hastalardan alınan verilere dayanmaktadır.

^b IHC ile MHV için değerlendirilebilen hastalardan elde edilen verilere dayanmaktadır.

Lokal ileri evre veya metastatik ürotelyal karsinom (B9991001 çalışması)

Avelumab'ın etkililiği ve güvenliliği, 4-6 sikluluk birinci basamak platin bazlı indüksiyon kemoterapisi ile hastalığı progrese olmamış, rezeke edilemeyen, lokal ileri veya metastatik ürotelyal karsinomlu 700 hastada yürütülen randomize, çok merkezli, açık etiketli bir çalışma olan B9991001 çalışmasında gösterilmiştir. Otoimmün hastalığı olan veya immünosupresyon gerektiren tıbbi rahatsızlığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir

Randomizasyon, birinci basamak indüksiyon kemoterapisinin başlatıldığı sırada kemoterapiye verilen en iyi yanıt (CR/PR'ye karşın stabil hastalık [SD]) ve metastaz bölgesine (viserale karşın visceral olmayan) göre gruplandırılmıştır. Hastalar, 2 haftada bir 10 mg/kg avelumab intravenöz infüzyon ile en iyi destekleyici bakım (BSC) veya tek başına BSC alacak şekilde randomize edilmiştir (1:1).

Avelumab ile tedavi, Körleştirilmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) değerlendirmesine göre Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) v1.1 tanımlı hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmiştir. Hastanın klinik olarak stabil olması durumunda ve araştırmacı tarafından klinik fayda sağlandığı düşünüldüğü takdirde, avelumab uygulamasına RECIST tanımlı hastalık progresyonunun sonrasında da izin verilmiştir. Tümör durumunun değerlendirilmesi, başlangıçta, randomizasyondan 8 hafta sonra, ardından randomizasyondan sonra 12 aya kadar 8 haftada bir ve daha sonrasında RECIST v1.1'e göre BICR değerlendirmesine dayalı olarak doğrulanmış hastalık progresyonu belgelenene kadar 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri genellikle avelumab ile BSC ve tek başına BSC kolu arasında iyi dengelenmiştir. Başlangıç özellikleri, medyan yaş 69 yıl (aralık: 32 - 90), hastaların %66'sı 65 yaş veya üzeri, %77'si erkek, %67'si beyaz ırktan ve ECOG Performans Skoru her iki kol için 0 (%61) veya 1 (%39) olmuştur.

Birinci basamak indüksiyon kemoterapisi için, hastaların %56'sı sisplatin artı gemitabin, hastaların %38'i karboplatin artı gemitabin ve hastaların %6'sı sisplatin artı gemitabin ve karboplatin artı gemitabin (yani, bu hastalar her kombinasyondan bir veya daha fazla siklus almıştır) almıştır. Birinci basamak indüksiyon kemoterapisine verilen en iyi yanıt, CR veya PR (%72) veya SD (%28) olmuştur. Kemoterapi öncesi metastaz bölgeleri visceral (%55) veya visceral olmayan (%45) şeklinde olmuştur. Hastaların yüzde elli birinde PD-L1 pozitif tümörler saptanmıştır. Avelumab artı BSC kolundaki hastaların yüzde altısı ve tek başına BSC kolundaki hastaların % 44'ü, tedavinin sonlandırılmasından sonra başka bir PD-1/PD-L1 kontrol noktası inhibitörü almıştır.

Birincil etkililik sonuç/sonlanım ölçüsü, tüm randomize hastalarda ve PD-L1-pozitif tümörleri olan hastalarda genel sağ kalım (OS) olmuştur. RECIST v1.1'e göre BICR değerlendirmesine dayalı progresyonsuz sağ kalım (PFS), ek bir etkililik sonuç ölçüsüdür. Etkililik sonuçları, randomizasyondan itibaren 4 - 6 sikluluk platin bazlı indüksiyon kemoterapisinden sonra ölçülmüştür.

Tümörün PD-L1 durumu, Ventana PD-L1 (SP263) testi kullanılarak değerlendirilmiştir. PD-L1- pozitifliği, PD-L1 için boyanan tümör hücrelerinin \geq %25'i olarak veya tümör alanının $>$ %1'i bağışıklık hücreleri içerirse, PD-L1 için boyanan bağışıklık hücrelerinin \geq % 25'i olarak veya tümör alanının %1'i bağışıklık hücreleri içerirse, PD-L1 için boyanan bağışıklık hücrelerinin %100'ü olarak tanımlanmıştır.

Önceden belirlenmiş ara analizde (veri kesim tarihi 21 Ekim 2019), B9991001 çalışması, her iki eş-primer popülasyonda OS için primer sonlanım noktasını karşılamıştır: medyan OS 21,4

ay olan (%95 GA: 18,9, 26,1; HR 0,69, %95 GA: 0,556, 0,863) avelumab artı BSC kolunda ve medyan OS 14,3 ay olan (%95 GA: 12,9, 17,8) tek başına BSC kolunda olacak şekilde tüm randomize hastalarda. PD-L1 pozitif tümörü olan hastalar için, avelumab artı BSC kolunda medyan OS'ye ulaşılmamıştır (%95 GA: 20,3, ulaşılmamıştır; HR 0,56, %95 GA: 0,404, 0,787) ve tek başına BSC kolunda medyan OS 17,1 ay (%95 GA: 13,5, 23,7) olmuştur. Veri işlemlerinin sonlandığı 19 Ocak 2020 tarihi itibarıyla güncellenmiş OS sonuçları ve veri işlemlerinin sonlandığı 21 Ekim 2019 tarihi itibarıyla PFS verileri, aşağıda yer alan Tablo 6 ile Şekil 3'te ve Şekil 4'te sunulmaktadır.

Tablo 6: B9991001 çalışmasında PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktaları	Avelumab artı BSC (N=350)	BSC (N=350)	Avelumab artı BSC (N=189)	BSC (N=169)	Avelumab artı BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Tüm randomize hastalar		PD-L1-pozitif tümörler		PD-L1-negatif tümörler ^c	
Genel sağ kalım (OS)^a						
Olaylar (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Medyan, ay	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(%95 GA)	(19,0, 26,1)	(12,8, 17,8)	(20,6, NE)	(13,5, 31,6)	(13,3, 22,1)	(10,4, 17,3)
Tehlike oranı	0,70		0,60		0,83	
(%95 GA)	(0,564, 0,862)		(0,439, 0,833)		(0,603, 1,131)	
2-tarafli p-değeri ^d	0,0008		0,0019		-	
Progresyonsuz sağ kalım (PFS)^{b, e, f}						
Olaylar (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Medyan, ay	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(%95 GA)	(3,5, 5,5)	(1,9, 2,7)	(3,7, 7,4)	(1,9, 3,5)	(2,0, 3,7)	(1,9, 2,1)
Tehlike oranı	0,62		0,56		0,63	
(%95 GA)	(0,519, 0,751)		(0,431, 0,728)		(0,474, 0,847)	
2-tarafli p-değeri ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

GA: Güven aralığı; K-M: Kaplan-Meier, NE: Tahmin edilebilir değildir.

Not: 72 hastada (avelumab artı BSC kolunda 22 hasta ve tek başına BSC kolunda 50 hasta) bilinmeyen PD-L1 durumu olan tümör saptanmıştır.

^a OS için veri kesim tarihi 19 Ocak 2020'dir.

^b PFS için veri kesim tarihi 21 Ekim 2019'dur.

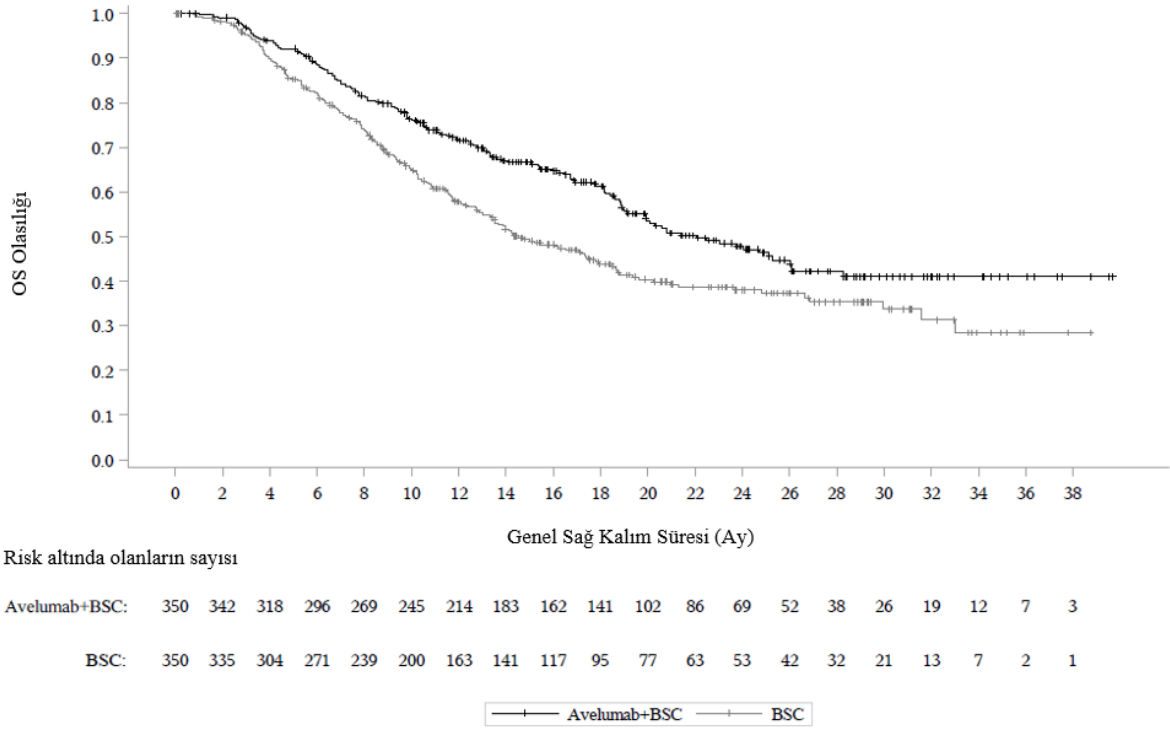
^c PD-L1-negatif popülasyon analizleri keşifsel nitelikte olmuştur ve resmi test yapılmamıştır.

^d Gruplandırılmış log-sirasına dayalı p-değeri.

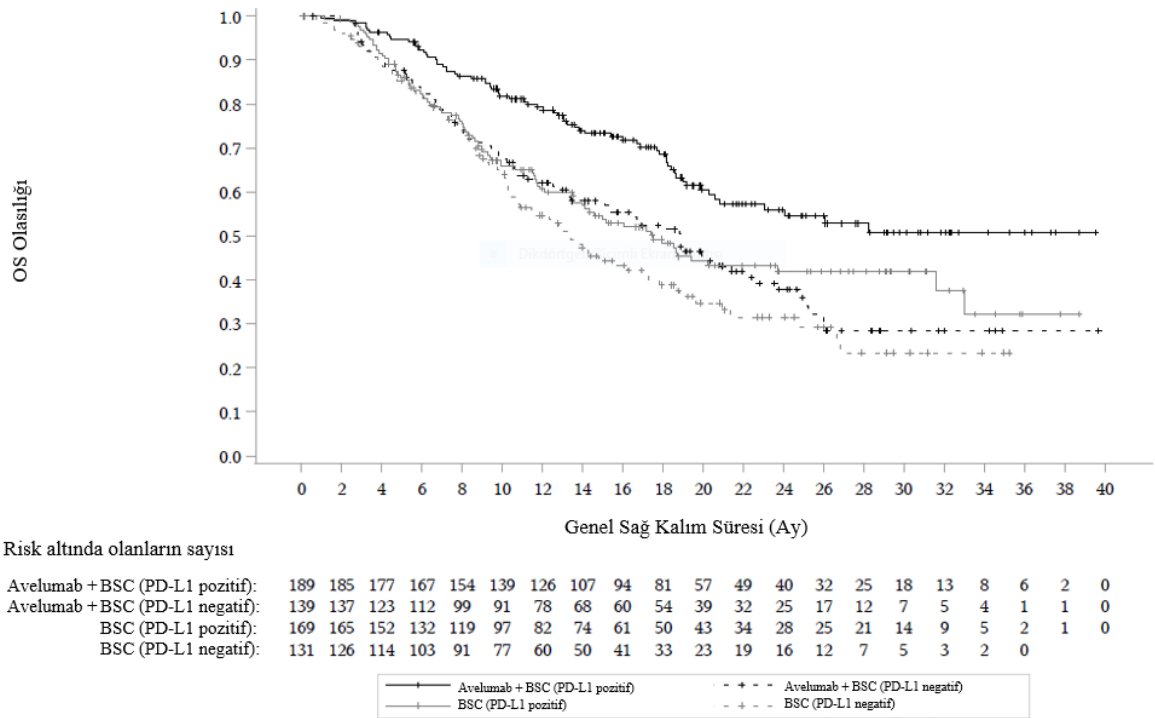
^e RECIST v1.1'e göre BICR değerlendirmesine dayalı

^f PFS sansürleme nedenleri sıralı şekilde hiyerarşiyi takip eder: Yeterli başlangıç değerlendirmesinin olmaması, yeni anti-kanser tedavisinin başlaması, 2 veya daha fazla eksik değerlendirmeden sonraki olay, olurun geri çekilmesi, takip dışı kalınması, yeterli başlangıç sonrası tümör değerlendirmesinin olmaması, olaysız devam etmesi

Şekil 3: PD-L1 ekspresyonu ile Genel sağ kalım (OS) için Kaplan-Meier tahminleri (veri kesim tarihi 19 Ocak 2020) - Tam analiz seti

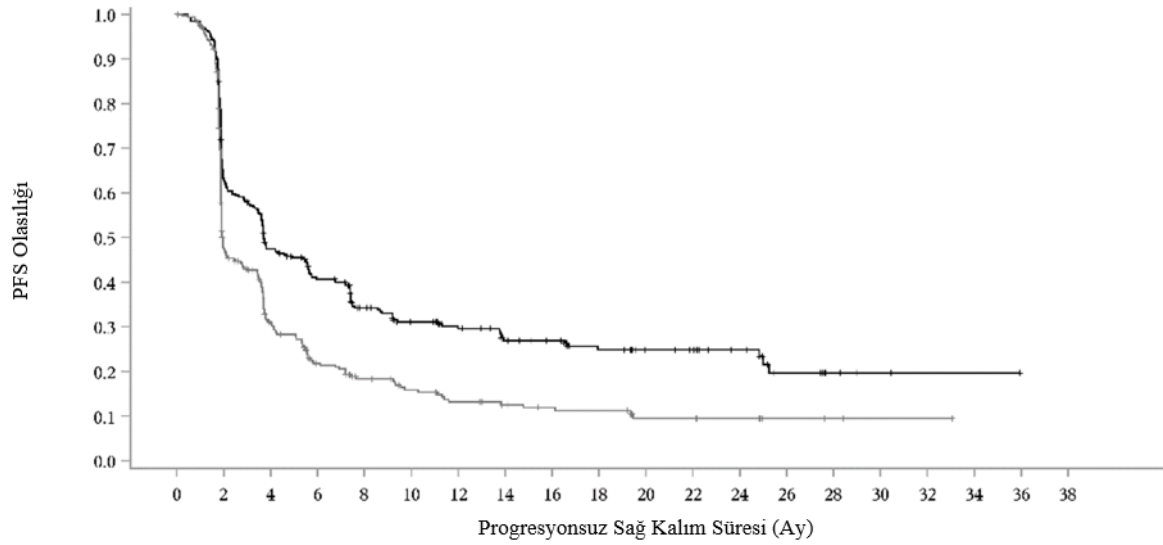


(A): Tüm Randomize hastalar



(B): PD-L1 ekspresyonu ile hastalar

Şekil 4: PD-L1 ekspresyonu ile BICR değerlendirmesine (RECIST v1.1) dayalı progresyonsuz sağ kalım (PFS) için Kaplan-Meier tahminleri (veri kesim tarihi 21 Ekim 2019)- Tam analiz seti

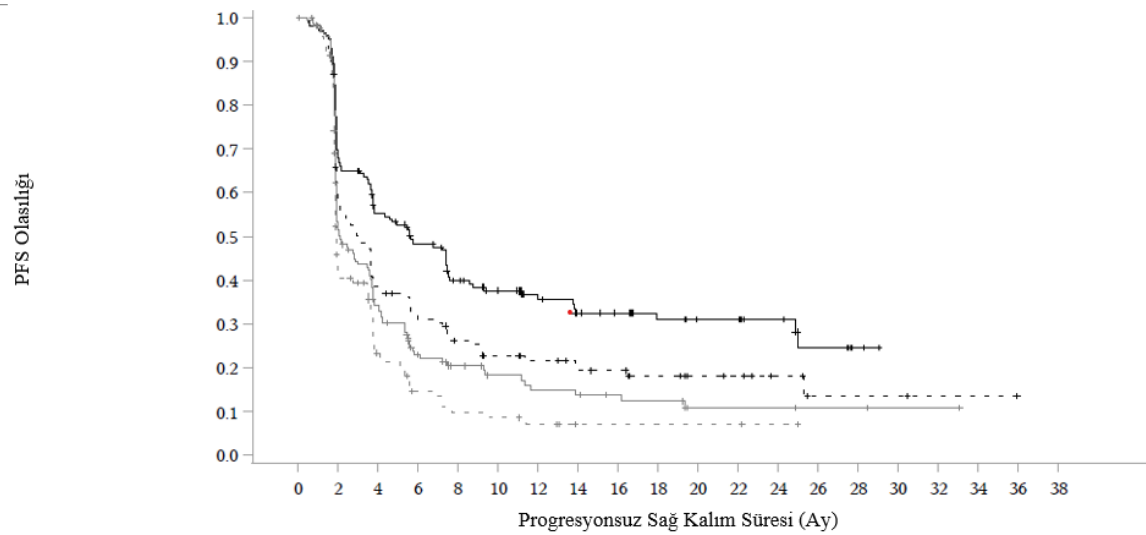


Risk altında olanların sayısı

Avelumab+BSC:	350	198	145	118	90	72	59	49	45	34	27	25	17	9	4	2	1	1	0
BSC:	350	144	87	52	39	31	24	20	17	16	10	10	7	3	2	1	1	1	0

— Avelumab+BSC — BSC

(A): Tüm randomize hastalar



Risk altında olanların sayısı

Avelumab + BSC (PD-L1 pozitif):	189	114	89	73	55	45	35	29	26	20	17	17	12	7	2	0			
Avelumab + BSC (PD-L1 negatif):	139	74	49	38	30	24	21	17	16	12	9	8	5	2	2	2	1	1	0
BSC (PD-L1 pozitif):	169	80	51	28	21	16	13	12	10	9	5	5	5	2	2	1	1	1	0
BSC (PD-L1 negatif):	131	45	22	12	8	7	5	2	2	2	2	2	2	1	0				

— Avelumab + BSC (PD-L1 pozitif) — + + + Avelumab + BSC (PD-L1 negatif)
— BSC (PD-L1 pozitif) — + + + BSC (PD-L1 negatif)

(B): PD-L1 ekspresyonu ile hastalar

Renal hücreli karsinom (çalışma B9991003)

Avelumabın aksitinib ile kombinasyon halinde kullanımındaki etkililiği ve güvenliliği, tedavi edilmemiş ileri veya metastatik evre, berrak hücre içeren RHK'si bulunan 886 hastada avelumabın aksitinib ile kombine kullanıldığı randomize, çok merkezli, açık etiketli Çalışma B9991003'de gösterilmiştir.

Hastalar Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriteri (RECIST) versiyon 1.1'da tanımlı ve öncesinde ışın tedavisi almamış en az bir ölçülebilir lezyona sahip olmak zorundadır ve prognostik risk gruplarına veya tümör PD-L1 ekspresyonuna bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmişlerdir. Önceden ileri veya metastatik evre RHK'ya yönelik sistemik tedavi almış IL-2, IFN- α , anti-PD-1, anti-PD-L1 veya anti-CTLA-4 antikorları ile önceden sistemik immünoterapi tedavisi almış veya aktif beyin metastazı bulunan; immünotimülatör ajanlarla tedavide kötüleşebilecek aktif otoimmün hastalığı bulunan; son 5 yıl içerisinde diğer malignite öyküsü bulunan; organ transplantasyonu geçirmiş hastalar çalışma için uygun değildir.

Randomizasyon Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu (PS) (0'a kıyasla 1) ve bölgeye göre (ABD'ye kıyasla Kanada/Batı Avrupa'ya kıyasla dünyanın geri kalanı ile karşılaştırılarak) sınıflandırılmıştır. Hastalar aşağıdaki tedavi kollarından birine randomize edilmiştir (1: 1):

- 2 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 10 mg/kg avelumab ile kombinasyon halinde günde iki defa oral 5 mg aksitinib (N=442).
Aksitinib ile ilişkili Derece 2 veya daha yüksek advers olay olmadan ardışık iki hafta boyunca günde iki defa 5 mg aksitinibi tolere eden hastalarda doz günde iki defa 7 mg'a ve daha sonra 10 mg'a çıkartılabilir. Toksikite yönetimi için aksitinibe ara verilebilir ya da günde iki defa 3 mg'a ve daha sonra günde iki defa 2 mg'a düşürülebilir.
- Radyografik veya klinik progresyon veya kabul edilemez toksisiteye kadar, 4 hafta süreyle günde bir defa 50 mg sunitinib ve ardından 2 haftalık ara (N=444)

Avelumab ve aksitinib ile tedavi Kör Bağımsız Merkez İncelemesi (BICR) değerlendirmesi ile RECIST v1.1'de tanımlanan hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etti. Avelumab ve aksitinib uygulamasına, araştırmacı tarafından hastanın yarar risk ve performans durumu, klinik belirtiler, advers olaylar ve laboratuvar verileri dahil olmak üzere klinik durumu değerlendirmesine dayanarak RECIST tanımlı hastalık progresyonundan sonra da uygulanmasına izin verilmiştir. Progresif hastalığı olan hastaların çoğunluğu (n = 160, %71,4), progresyondan sonra her iki tıbbi ürün ile tedaviye devam etmiştir.

Tümör statüsü; başlangıçta, randomizasyondan sonraki 6. haftada, randomizasyondan sonraki 18. aya kadar her 6 haftada bir ve bunun sonrasında ise BICR ile dokümanite edilerek doğrulanmış hastalık progresyonuna kadar her 12 haftada bir değerlendirilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası, PD-L1 pozitif tümörü olan (PD-L1 ekspresyon düzeyi \geq 1%) ileri evre RHK'li hastaların birinci basamak tedavisinde RECIST v1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımdır (OS).

Kilit sekonder sonlanım noktaları PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak RECIST v1.1'e göre BICR değerlendirmesine dayanarak PFS ve OS idi. PD-L1 statüsü immünohistokimya ile belirlenmiştir. İlave sekonder sonlanım noktaları, objektif yanıt (OR), tümör yanıtı için geçen süre (TTR) ve yanıt sürekliliğini (DOR) içermiştir.

Çalışma popülasyonu karakteristikleri: medyan yaş 61 (aralık: 27,0 ila 88,0), hastaların %38'i 65 yaş ve üstü, %75'i erkek, %75'i beyaz ırktan ve ECOG performans skoru 0 (% 63) veya 1 (%37) olan hastalardır.

Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veri tabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk gruplarına göre hasta dağılımı %21'i iyi, % 62'si orta ve %16'sı kötüdür. Memorial Sloan–Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) risk gruplarına göre hasta dağılımı %22'si iyi, %65'i orta ve % 11'i kötüdür.

Etkililik sonuçları 28 Ocak 2019 tarihli veri kesim tarihine göre Tablo 7 ve Şekil 5’da sunulmuştur. Medyan OS takip süresi 19 ay olan OS verileri %27 ölümü içeren olgunlaşmamış verilerdir. Sunitinibe kıyasla avelumabın aksitinib ile birlikte kullanımında OS için gözlemlenen risk oranı (HR) 0,80 (%95 GA: 0,616, 1,027) idi.

Tablo 7: Çalışma B9991003'daki hastalarda PD-L1 ekspresyonundan bağımsız etkililik sonuçları

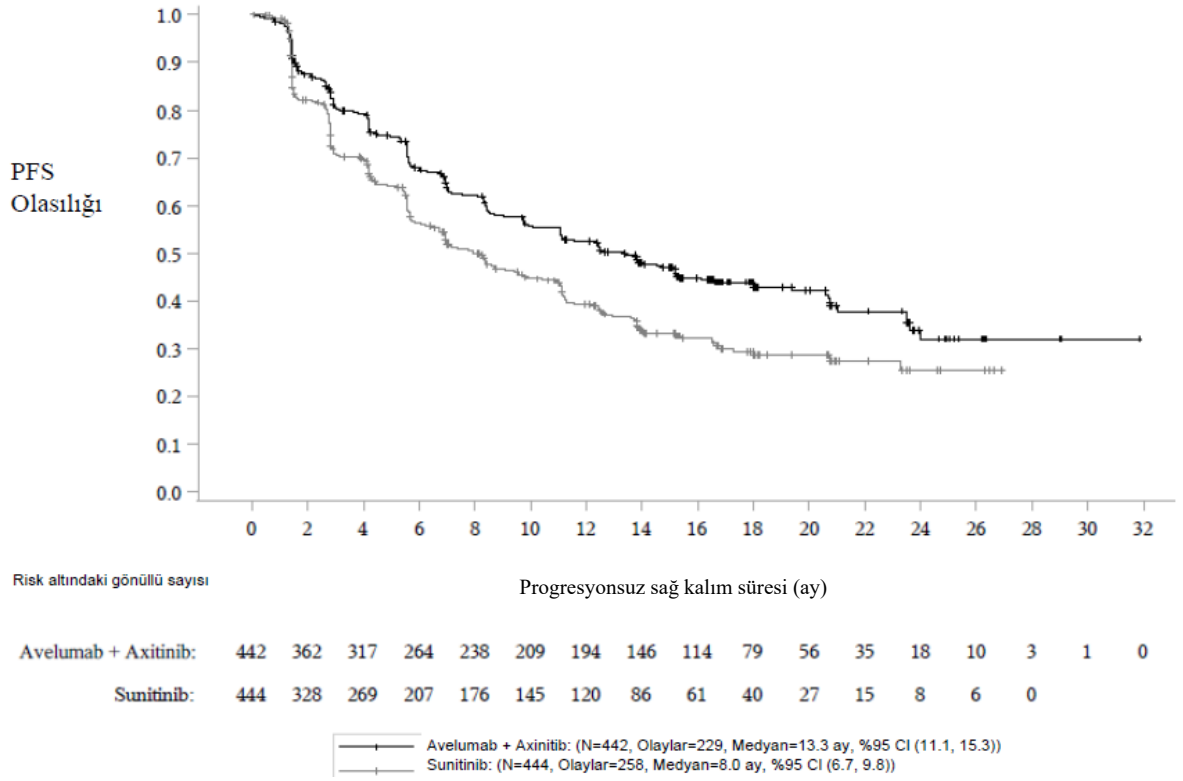
Etkililik sonlanım noktaları (BICR değerlendirmesine göre)	Avelumab artı aksitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Progresyonsuz sağkalım(PFS)		
Olay (%)	229 (52)	258 (58)
Ay cinsinden medyan (%95 GA)	13,3 (11,1, 15,3)	8,0 (6,7, 9,8)
Risk oranı (%95 GA)	0,69 (0,574, 0,825)	
p-değeri*	< 0,0001	
K-M ile 12-aylık PFS oranı (%95 GA)**	%52,4 (47,4, 57,2)	%39,2 (34,1, 44,2)
K-M ile 18-aylık PFS oranı (%95 GA)**	%43,9 (38,8, 49,0)	%29,3 (24,2, 34,6)
Doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR)		
Objektif yanıt oranı (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(%95 GA)	47,7, 57,2	23,2, 31,6
Tam yanıt (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Kısmi yanıt (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Yanıt için geçen süre (TTR)		
Medyan, ay (aralık)	2,7 (1,2, 20,7)	4,0 (1,2, 18,0)
Yanıtın sürekliliği(DOR)		
Medyan, ay (%95 GA)	18,5 (17,8, NE)	NE (16,4, NE)

BICR: Kör Bağımsız Merkez İncelemesi ; GA: Güven aralığı; K-M: Kaplan-Meier NE: Tahmin edilemez.

* tabakalandırılmış log-rant testine göre tek taraflı p değeri

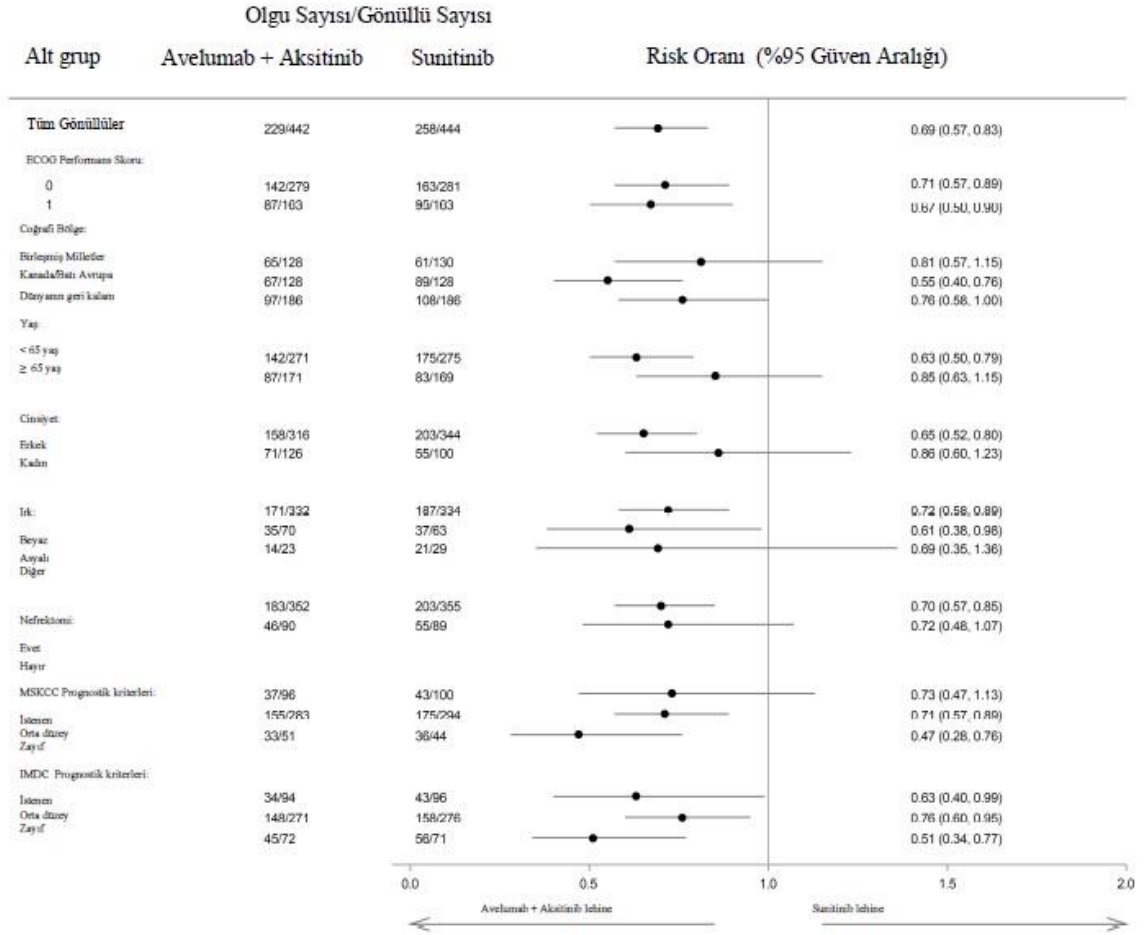
** GA'lar log-log dönüşümü ile dönüştürülmemiş ölçeğe geri dönüşüm kullanarak türetilir.

Şekil 5: BICR değerlendirmesine göre PD-L1 ekspresyonundan bağımsız hastalarda Progresyonsuz Sağkalımın Kaplan-Meier hesaplamaları



Önceden belirlenmiş alt gruplar arasında PFS iyileşmesi gözlemlendi.

Şekil 6: BICR değerlendirmesine göre PD-L1 ekspresyonundan bağımsız hastalarda Progresyonsuz Sağkalımın forest plot diyagramı



5.2 Farmakokinetik özellikler

BAVENCIO monoterapisi ve BAVENCIO'nun aksitinible kombinasyonu için avelumab farmakokinetikleri bir popülasyon PK yaklaşımı kullanılarak değerlendirildi.

Monoterapi olarak avelumab ve aksitinible kombinasyonundaki popülasyon PK analizine göre avelumab maruziyetinde her 2 haftada bir 800 mg veya 10 mg/kg'lık uygulamalar arasında klinik olarak beklenen anlamlı bir fark oluşmamıştır.

Emilim

Avelumab intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır ve bu nedenle anında ve tamamen biyolojik olarak kullanılabilir.

Dağılım

BAVENCIO'nun sistemik dolaşımında ve daha az oranda hücre dışı boşlukta dağılım göstermesi beklenmektedir. Kararlı durum dağılım hacmi 4,72 L'dir.

Sınırlı bir ekstrasvasküler dağılımla uyumlu olarak, BAVENCIO'nun kararlı durumdaki dağılım hacmi küçüktür. Bir antikordan beklendiği gibi BAVENCIO, plazma proteinlerine spesifik bağlanmaz.

Biyotransformasyon

Avelumabın birincil eliminasyon mekanizması proteolitik bozunmadır.

Eliminasyon

1,629 hastadan elde edilen bir popülasyon farmakokinetiği analizine göre, total sistemik klirens değeri 0,59 L/gün'dür. Ek analizde, BAVENCIO klirensi'nin zamanla azaldığı tespit edilmiştir; farklı tümör tipleri ile başlangıç değerine kıyasla en büyük ortalama maksimal azalma (varyasyon katsayısı [CV%]) yaklaşık %32,1'dir (CV %36,2).

BAVENCIO'nun kararlı durum konsantrasyonlarına yaklaşık 4-6 hafta boyunca (2-3 döngü) 2 haftada bir 10 mg/kg'lık tekrarlı dozlama yapıldıktan sonra ulaşılmıştır ve sistemik birikim yaklaşık 1,25 kat olmuştur.

Önerilen dozda eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$), popülasyon PK analizine göre 6,1 gündür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

BAVENCIO maruziyeti, 2 haftada bir 10 mg/kg ila 20 mg/kg doz aralığında doz orantılı olarak artmıştır.

10 mg/kg avelumabın 5 mg aksitinible kombinasyon halinde kullanımında, avelumab ve aksitinib maruziyetlerinin tek ajanlara kıyasla değişmediği görülmüştür. İleri evre RHK'si olan hastalarda zamanla klinik olarak anlamlı avelumab klirensi değişikliğinin görülebileceğine dair bir kanıt yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetik analizi, BAVENCIO'nun total sistemik klirensinde yaş, cinsiyet, ırk, PD-L1 statüsü, tümör yükü, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hafif veya orta şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu zemininde fark olmadığını göstermiştir.

Total sistemik klirens, vücut ağırlığı ile birlikte artmaktadır. Kararlı durum maruziyeti, vücut ağırlığına göre normalize edilmiş dozlama için geniş bir vücut ağırlığı (30-204 kg) aralığında hemen hemen benzer olarak izlenmiştir.

Böbrek yetmezliği

Hafif şiddetli (glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60-89 mL/dak, Cockcroft-Gault Kreatinin Klirensi (KrKL); n=623), orta şiddetli (GFR 30-59 mL/dak, n=320) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ile normal (GFR \geq 90 mL/dak, n=671) böbrek fonksiyonlu hastalar arasında BAVENCIO klirensi açısından klinik olarak önemli farklılıklara rastlanmamıştır.

BAVENCIO'nun şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki etkileri (GFR 15-29 mL/dak) incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Popülasyon PK analizinde, hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar (bilirubin \leq ULN ve AST>ULN veya ULN'nin 1-1,5 katı bilirubin, n=217) ile normal karaciğer fonksiyonlu (bilirubin ve AST \leq ULN, n=1,388) hastalar arasında BAVENCIO klirensi açısından klinik olarak önemli farklılıklara rastlanmamıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterlerine göre tanımlanmıştır.

BAVENCIO, orta şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (bilirubin, ULN'nin 1,5-3 katı) veya şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (bilirubin, ULN'nin >3 katı) olan hastalarda incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

1 ay ve 3 ay boyunca haftada bir kez 20, 60 veya 140 mg/kg intravenöz doz uygulanan, 3 aylık dozlama periyodundan sonra 2 aylık iyileşme periyodu bırakılan Cynomolgus maymunlarında yapılan konvansiyonel tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarından elde edilen klinik dışı verilere göre insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymuştur. BAVENCIO ile ≥ 20 mg/kg dozunda 3 ay süresince tedavi edilen maymunların beyinde ve omuriliğinde perivasküler alanın mononükleer hücrelerce sarıldığı gözlenmiştir. Açık bir doz-yanıt ilişkisi olmasa da, bu bulgunun BAVENCIO tedavisiyle ilişkili olması dışlanamaz.

BAVENCIO ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. PD-1/PD-L1 yolağının gebelik boyunca fetüse toleransın korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Fare gebelik modellerinde, PD-L1 sinyali bloke edildiğinde, fetusa toleransın bozulduğu ve fetus kaybının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, gebelik sırasında BAVENCIO uygulamasının düşük veya ölü doğum oranlarında artış da dahil olmak üzere fetusa zarar verebileceğine dair potansiyel bir risk göstermektedir.

BAVENCIO'nun karsinogenesisite veya genotoksitesite potansiyelinin değerlendirilmesi için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

BAVENCIO ile fertilité çalışmaları yapılmamıştır. Maymunlarda yapılan 1 ve 3 aylık tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında dişi üreme organlarında göze çarpan bir etki görülmemiştir. Bu çalışmalarda kullanılan erkek maymunların çoğu cinsel olarak olgunlaşmamıştır ve bu nedenle erkek üreme organları üzerindeki etkilere ilişkin net sonuçlar elde edilememektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Glasiyal Asetik Asit
Polisorbat 20
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

36 ay

Açıldıktan sonra

Mikrobiyolojik açıdan, tıbbi ürün, açılır açılmaz derhal seyreltilmeli ve infüze edilmelidir.

İnfüzyon hazırlandıktan sonra

Seyreltilmiş çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanım sırasındaki stabilitesi, 20 °C ila 25 °C'de ve oda ışığında 24 saat için gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, seyreltme yöntemi, mikrobiyal kontaminasyon riskini ortadan kaldırmazsa, seyreltilmiş çözelti hemen infüze edilmelidir. Hemen kullanılmaması halinde, kullanımdan önceki kullanım sırası saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2°C-8°C'de saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

Seyreltilen tıbbi ürünün saklama koşulları için, bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir halobutil kauçuk tıpa ve çıkarılabilir plastik başlıklı alüminyum kapak ile kapatılmış bir adet renksiz şeffaf flakon (Tip I cam) içinde 10 mL konsantre çözelti.

Her karton kutuda 1 adet infüzyonluk çözelti içeren flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

BAVENCIO, polietilen, polipropilen ve etilen vinil asetat infüzyon torbaları, cam şişeler, polivinil klorür infüzyon setleri ve gözenekleri 0,2 mikrometre olan polietersülfon membranlı hat içi filtreler ile uyumludur.

Kullanma talimatları

İnfüzyon çözeltisi hazırlamak için aseptik teknik kullanılmalıdır.

- Flakon, partikül madde ve renk değişikliği yönünden görsel olarak incelenmelidir. BAVENCIO, berrak, renksiz ile hafif sarı arası bir çözeltidir. Çözelti bulanıksa, rengi değişmişse veya partikül maddeler içeriyorsa, flakon atılmalıdır.
- 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti veya 4,5 mg/mL (%0,45) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti içeren uygun boyutta (tercihen 250 mL) bir infüzyon torbası kullanılmalıdır. BAVENCIO, gereken hacimde flakon(lar)dan çekilmeli ve infüzyon torbasına aktarılmalıdır. Kısmi kullanılmış veya boş flakonlar atılmalıdır.
- Seyreltik çözelti, çözeltinin köpürmemesi veya yapısının fiziksel olarak bozulmaması için torba nazikçe ters çevirerek karıştırılmalıdır.
- Çözelti incelenmeli ve berrak, renksiz ve görünür partiküllerden arındırılmış olduğundan emin olunmalıdır. Seyreltik çözelti, açılır açılmaz derhal kullanılmalıdır.
- Aynı intravenöz hattından başka tıbbi ürünlerle birlikte uygulama yapılmaz. İnfüzyon çözeltisi, Bölüm 4.2'de açıklandığı şekilde, steril, pirojenik olmayan, düşük protein bağlayıcı özelliğe sahip bir 0,2 mikrometrelilik hat içi veya ek filtre kullanılarak uygulanır.

BAVENCIO uygulandıktan sonra, hat, 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti veya 4,5 mg/mL (%0,45) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ile yıkanmalıdır.

Seyreltik çözeltiyi dondurmuyunuz veya çalkalamayınız. Buzdolabında saklanan intravenöz torbalar içerisindeki seyreltik çözeltinin kullanılmadan hemen önce oda sıcaklığına getirilmesini sağlayınız.

İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2019/399

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

21.03.2022