

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Avelumab.

Eine Durchstechflasche zu 10 ml enthält 200 mg Avelumab.

Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen den immunmodulatorischen Zelloberflächen-Liganden PD-L1 gerichtet ist und mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Die Lösung hat einen pH-Wert von 5,0–5,6 und eine Osmolalität zwischen 270 und 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Bavencio beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht.

Die Verabreichung von Bavencio sollte gemäß dem empfohlenen Behandlungsplan fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Patienten mit radiologischer Tumorprogression, die nicht mit einer bedeutsamen Verschlechterung des klinischen Zustands einhergeht, definiert als keine neuen oder sich verschlimmernden Symptome, keine Veränderung des Performance-Status über mehr als zwei Wochen und keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie, können die Behandlung weiterführen.

Prämedikation

Vor den ersten 4 Infusionen von Bavencio ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Wenn die vierte Infusion ohne infusionsbedingte Reaktion abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei darauffolgenden Dosen nach Ermessen des Arztes verabreicht werden.

Behandlungsmodifikationen

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich; siehe Tabelle 1 auf Seite 2.

Detaillierte Leitlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bavencio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Datenlage zu Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Datenlage zu Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

Art der Anwendung

Bavencio ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Bavencio ist entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zu verdünnen. Das Arzneimittel wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern verabreicht.

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, auch

mit schwerwiegendem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.

Bei infusionsbedingten Reaktionen 3. oder 4. Grades sollte die Infusion abgebrochen und Avelumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei infusionsbedingten Reaktionen 1. Grades sollte die Infusionsgeschwindigkeit der aktuellen Infusion um 50 % gesenkt werden. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen 2. Grades sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen werden, bis die Reaktionen auf Grad 1 zurückgegangen oder vollständig abgeklungen sind. Danach kann die Infusion mit einer um 50 % niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine infusionsbedingte Reaktion 1. oder 2. Grades erneut auf, kann der Patient unter engmaschiger Beobachtung nach geeigneter Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit und Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminika weiterhin mit Avelumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien trat eine infusionsbedingte Reaktion bei 98,6 % (433/439) der Patienten, die eine infusionsbedingte Reaktion hatten, zum ersten Mal während der ersten 4 Infusionen auf, wobei die Reaktionen in 2,7 % (12/439) der Fälle einen Grad ≥ 3 aufwiesen. Bei den übrigen 1,4 % (6/439) der Patienten, die infusionsbedingte Reaktionen hatten, traten diese nach den ersten 4 Infusionen auf, wobei alle Reaktionen 1. oder 2. Grades waren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die unter Avelumab auftraten, waren reversibel und konnten durch vorübergehendes oder dauerhaftes Absetzen von Avelumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen kontrolliert werden.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebenwirkung eingesetzt werden, sollte die Kortikosteroid-Therapie nach Besserung der Nebenwirkung über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden.

Bei Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrollierbar sind, kann eine Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Tabelle 1: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad*	Behandlungsmodifikation
Infusionsbedingte Reaktionen	Infusionsbedingte Reaktion Grad 1	Infusionsgeschwindigkeit um 50 % herabsetzen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 abgeklungen sind; Infusion mit einer um 50 % niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufnehmen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder Grad 4	Dauerhaft absetzen
Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 abgeklungen sind
	Pneumonitis Grad 3 oder Grad 4 oder rezidivierende Pneumonitis Grad 2	Dauerhaft absetzen
Hepatitis	Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) auf mehr als das 3fache und bis zum 5fachen der oberen Normgrenze (ULN) erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 1,5fache und bis zum 3fachen der ULN erhöht	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 abgeklungen sind
	AST oder ALT auf mehr als das 5fache der ULN erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 3fache der ULN erhöht	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Kolitis oder Diarrhö Grad 2 oder Grad 3	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 abgeklungen sind
	Kolitis oder Diarrhö Grad 4 oder rezidivierende Kolitis Grad 3	Dauerhaft absetzen
Endokrinopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hyperglykämie)	Endokrinopathien Grad 3 oder Grad 4	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 abgeklungen sind
Nephritis und renale Dysfunktion	Serumkreatinin über dem 1,5- und bis zum 6fachen der ULN	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 abgeklungen sind
	Serumkreatinin über dem 6fachen der ULN	Dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich Myokarditis, Myositis, Hypophysitismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom)	Bei jedem der folgenden: • Oben nicht beschriebene klinische Anzeichen oder Symptome einer immunvermittelten Nebenwirkung Grad 2 oder Grad 3	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 abgeklungen sind
	Bei jedem der folgenden: • Lebensbedrohliche Nebenwirkung oder Nebenwirkung Grad 4 (mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mittels Hormonersatztherapie beherrschbar sind) • Rezidivierende immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 • Notwendigkeit von mindestens 10 mg Prednison pro Tag oder Äquivalent über mehr als 12 Wochen • Persistierende immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder Grad 3 über mindestens 12 Wochen	Dauerhaft absetzen

* Die Toxizitätsgrade entsprechen den Allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des US-amerikanischen National Cancer Institute, Version 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v4.03]*).

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Pneumonitis aufgetreten. In einem Fall wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Ein Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt werden.

Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Pneumonitis 3. oder 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Hepatitis aufgetreten. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden, und andere Ursachen als eine immunvermittelte Hepatitis sind auszuschließen.

Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Hepatitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Hepatitis 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Kolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden. Andere Ursachen als

eine immunvermittelte Kolitis sind auszuschießen. Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Kolitis 2. oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Kolitis 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Kolitis 3. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelten Schilddrüsenerkrankungen, immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Endokrinopathie überwacht werden. Bei einer Endokrinopathie 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

Schilddrüsenerkrankungen können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie je nach klinischer Beurteilung) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden. Wenn erforderlich sollte eine Hypothyreose mit einer Hormonsubstitutionstherapie und eine Hyperthyreose mit Thyreostatika behandelt werden.

Bei Schilddrüsenerkrankungen 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei einer Nebenniereninsuffizienz ≥ 3 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison intravenös oder orales Äquivalent), mit anschließendem Ausschleichen, bis eine Dosis von ≤ 10 mg/Tag erreicht wurde.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1

Avelumab kann Diabetes mellitus Typ 1 einschließlich diabetischer Ketoazidose hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome eines Diabetes überwacht werden. Im Fall eines Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Insulin-Therapie einzuleiten. Bei Patienten mit Hyperglykämie ≥ 3 . Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen und eine antihyperglykämische Behandlung verabreicht werden. Die Behandlung mit Avelumab sollte wiederaufgenommen wer-

den, nachdem unter Insulin-Ersatztherapie eine metabolische Kontrolle erreicht wurde.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

Avelumab kann eine immunvermittelte Nephritis hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf erhöhte Serumkreatinin-Werte überwacht werden. Bei einer Nephritis ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids) verabreicht werden. Bei einer Nephritis 2. Grades oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen auf \leq Grad 1 unterbrochen werden. Bei einer Nephritis 4. Grades sollte Avelumab dauerhaft abgesetzt werden.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei weniger als 1 % der Patienten wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myokarditis, darunter auch tödliche Fälle, Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen ist durch eine geeignete Abklärung die Ätiologie zu bestätigen oder andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn die immunvermittelte Nebenwirkung nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide auf einen Schweregrad von 1 oder weniger zurückgegangen ist, sollte die Behandlung mit Avelumab wiederaufgenommen werden. Avelumab sollte bei erneutem Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades und bei Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von klinischen Studien ausgeschlossen: aktive Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS); aktive oder anamnestiche Autoimmunerkrankung; Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorausgegangenen 5 Jahren; Organtransplantat; Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit HIV, oder Hepatitis B oder C.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Avelumab durchgeführt.

Avelumab wird hauptsächlich über katabole Stoffwechselwege abgebaut, daher sind keine pharmakokinetischen Wechselwir-

kungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Avelumab eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Avelumab sowie bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung von Avelumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. Bei Tiermodellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Hemmung der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbindet und zu erhöhten fetalen Verlusten führt (siehe Abschnitt 5.3). Diese Befunde weisen auf das potentielle Risiko hin, dass die Verabreichung von Avelumab während der Schwangerschaft aufgrund des Wirkmechanismus des Arzneimittels zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich vermehrter Aborte und Totgeburten, führen könnte.

Es ist bekannt, dass humane IgG1-Immunglobuline plazentagängig sind. Daher besteht bei Avelumab die Möglichkeit einer Übertragung von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus. Die Anwendung von Avelumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dass eine Behandlung mit Avelumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Avelumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden werden können, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Stillenden Frauen sollte geraten werden, aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen während der Behandlung und bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung nicht zu stillen.

Fertilität

Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Auch wenn keine Studien zur Untersuchung der Wirkung von Avelumab auf die Fertilität durchgeführt wurden, zeigten Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe über einen Zeitraum von einem bzw. drei Monaten keine beachtenswerten Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane von Affen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Avelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Avelumab wurde von Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Den Patienten sollte geraten werden, beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass Avelumab keinen ungünstigen Einfluss auf sie besitzt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Am häufigsten ist Avelumab mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Avelumab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Die Sicherheit von Avelumab wurde bei 1.738 Patienten mit soliden Tumoren, auch mit metastasiertem MCC, untersucht. Diese Patienten haben im Rahmen klinischer Studien Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen erhalten. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten unter Avelumab auftretenden Nebenwirkungen Ermüdung (32,4 %), Übelkeit (25,1 %), Diarrhö (18,9 %), verminderter Appetit (18,4 %), Obstipation (18,4 %), infusionsbedingte Reaktionen (17,1 %), Gewichtsabnahme (16,6%) und Erbrechen (16,2%).

Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ 3 . Grades waren Anämie (6,0%), Dyspnoe (3,9%) und Abdominalschmerzen (3,0%). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen gelistet, die für 88 Patienten mit metastasiertem MCC unter 10 mg/kg Avelumab berichtet wurden, sowie Nebenwirkungen, die für 1.650 Patienten in einer Phase I-Studie an Patienten mit anderen soliden Tumoren gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Daten der nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen stammen von 1.650 Patienten aus der Phase-I-Studie EMR100070-001 an Patienten mit anderen soliden Tumoren und 88 Patienten aus Studie EMR100070-003, die Avelumab erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlungsleitlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in der klinischen Studie EMR100070-003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie (EMR100070-001) an Patienten mit anderen soliden Tumoren

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Lymphopenie
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Eosinophilie [§]
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktion, Typ-1-Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose*
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz*, Hyperthyreose*, Thyreoiditis*, Autoimmunthyreoiditis*, akute Nebennierenrindeninsuffizienz*, Autoimmunhypothyreose*, Hypopituitarismus*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Gelegentlich	Diabetes mellitus*, Diabetes mellitus Typ 1*
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom*
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Uveitis*
Herzkrankungen	
Selten	Myokarditis*
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Hypotonie
Gelegentlich	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit
Gelegentlich	Kolitis*, Autoimmunkolitis*, Enterokolitis*, Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Autoimmunhepatitis*, akutes Leberversagen*, Leberversagen*, Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag*, Pruritus*, makulo-papulöser Ausschlag*, trockene Haut
Gelegentlich	Ausschlag mit Juckreiz*, Erythem*, generalisierter Ausschlag*, Psoriasis*, erythematöser Ausschlag*, makulöser Ausschlag*, papulöser Ausschlag*, exfoliative Dermatitis*, Erythema multiforme*, Pemphigoid*, generalisierter Pruritus*, Ekzem, Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Rückenschmerzen, Arthralgie
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Fieber, peripheres Ödem
Häufig	Asthenie, Schüttelfrost, Influenza-ähnliche Erkrankung
Gelegentlich	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom*
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Kreatinin im Blut erhöht
Gelegentlich	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht*, Aspartataminotransferase (AST) erhöht*, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*, Transaminasen erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion

* Immunvermittelte Nebenwirkungen auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung

§ Reaktion nur in Studie EMR100070-003 (Teil B) nach dem Stichtag der Datenerhebung für die gepoolte Analyse beobachtet, die Häufigkeit wurde daher geschätzt

Immunvermittelte Pneumonitis

Insgesamt entwickelten 1,2% (21/1.738) der Patienten in den klinischen Studien eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 1 (0,1%) Patient tödlich. Bei 1 (0,1%) Patient lag eine immunvermittelte Pneumonitis 4. Grades und bei 5 (0,3%) Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 2,5 Monate (Spanne: 3 Tage bis 11 Monate). Die mediane Dauer betrug 7 Wochen (Spanne: 4 Tage bis mehr als 4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,3% (6/1.738) Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 21 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 17 (81%) dieser 21 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 12 (57%) der 21 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Hepatitis

Insgesamt entwickelten 0,9% (16/1.738) der Patienten in den klinischen Studien eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 2 (0,1%) Patienten tödlich, und bei 11 (0,6%) Patienten lag eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 3,2 Monate (Spanne: 1 Woche bis 15 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis mehr als 7,4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5% (9/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 16 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 15 (94%) der 16 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 14 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,5 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 9 (56%) der 16 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Kolitis

Insgesamt entwickelten 1,5% (26/1.738) der Patienten in den klinischen Studien eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 7 (0,4%) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 2,1 Monate (Spanne: 2 Tage bis 11 Monate). Die mediane Dauer betrug 6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 14 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5% (9/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 26 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 15 (58%) der 26 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 19 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 18 (70%) der 26 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Endokrinopathien Schilddrüsenerkrankungen

Insgesamt entwickelten 6% (98/1.738) der Patienten in den klinischen Studien immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 90 (5%) Patienten mit einer Hypothyreose, 7 (0,4%) Patienten mit einer Hyperthyreose und 4 (0,2%) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 3 (0,2%) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 2 Wochen bis 13 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 1 Tag bis mehr als 26 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1% (2/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 7 (7%) der 98 Patienten abgeklungen.

Nebenniereninsuffizienz

Insgesamt entwickelten 0,5% (8/1.738) der Patienten in den klinischen Studien eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,1%) Patient eine Erkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis 8 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 2 Tage bis mehr als 6 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1% (2/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Alle 8 Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, 4 (50%) der 8 Patienten erhielten hochdosierte systemische Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) mit anschließendem Ausschleichen über eine mediane Dauer von 1 Tag (Spanne: 1 Tag bis 24 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 1 Patienten unter Kortikosteroid-Gabe abgeklungen.

Diabetes mellitus Typ 1

Ein Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie trat bei 0,1% (2/1.738) der Patienten auf, darunter 2 Reaktionen 3. Grades, die zum dauerhaften Absetzen von Avelumab führten.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 0,1% (1/1.738) der Patienten unter Avelumab auf und führte zum dauerhaften Absetzen von Avelumab.

Immunogenität

Von 1.738 Patienten, die alle 2 Wochen 10 mg/kg Avelumab als intravenöse Infusion erhalten hatten, waren 1.627 Patienten für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 96 (5,9%) positiv getestet wurden. Bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten kann ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen bestehen (etwa 40% bei Patienten,

die jemals positiv getestet wurden, bzw. 25% bei Patienten, die noch nie positiv getestet wurden). Auf der Grundlage der verfügbaren Daten, einschließlich der niedrigen Inzidenz der Immunogenität, ist der Einfluss von Antikörpern gegen das Arzneimittel auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit unklar, während der Einfluss von neutralisierenden Antikörpern unbekannt ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über drei Patienten mit einer Überdosierung in Höhe von 5% bis 10% über der empfohlenen Dosis von Avelumab vor. Die Patienten zeigten keine Symptome, benötigten keine Behandlung der Überdosierung und führten die Avelumab-Therapie fort.

Bei einer Überdosierung sind die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 1) und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8⁺ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) eine direkte Tumorzelllyse, die durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt ist, induziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Merkelzellkarzinom

(Studie EMR100070-003)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab wurde in der zweiteiligen Studie EMR100070-003 untersucht. Teil A war

eine einarmige, multizentrische Studie bei Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem MCC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie zur Behandlung von Fernmetastasen fortgeschritten war und die eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten hatten. Teil B umfasste Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem MCC, die zuvor noch keine systemische Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten hatten.

Patienten mit aktiven oder anamnestischen Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS), aktiver oder anamnestischer Autoimmunerkrankung, einer Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorangegangenen 5 Jahren, einem Organtransplantat, Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder einer aktiven Infektion mit HIV oder Hepatitis B oder C waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten erhielten Avelumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr getragen wurde. Patienten mit radiologisch bestätigter Krankheitsprogression, die nicht mit einer deutlichen Verschlechterung des klinischen Zustands einherging, definiert als keine neuen oder sich verschlimmernden Symptome, keine Veränderung des Performance-Status über mehr als zwei Wochen und keine Notwendigkeit einer Salvage-Therapie, konnten die Behandlung weiterführen.

Das Tumoransprechen wurde alle 6 Wochen von einem unabhängigen Endpunkt-Beurteilungskomitee (*Independent Endpoint Review Committee*, IERC) gemäß den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1) beurteilt.

In Teil A war der wichtigste Ergebnisparameter zur Wirksamkeit das bestätigte beste Gesamtansprechen (BOR, *best overall response*), sekundäre Ergebnisparameter zur Wirksamkeit waren die Ansprechdauer (DOR, *duration of response*) und das progressionsfreie Überleben (PFS, *progression-free survival*).

In Teil A erfolgte die Wirksamkeitsanalyse bei allen 88 Patienten nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 18 Monaten. Die Patienten erhielten im Median 7 Dosen Avelumab (Spanne: 1 Dosis bis 61 Dosen), und die mediane Behandlungsdauer betrug 17 Wochen (Spanne: 2 Wochen bis 132 Wochen).

Von den 88 Patienten waren 65 (74%) männlich, das mediane Alter betrug 73 Jahre (Spanne: 33 Jahre bis 88 Jahre), 81 (92%) Patienten waren kaukasischer Abstammung, und 49 (56%) und 39 (44%) der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 bzw. 1 (ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Insgesamt hatten 52 (59%) Patienten eine vorherige Krebstherapie gegen das metastasierte MCC, 26 (30%) Patienten zwei vorherige Therapien und 10 (11%) Patienten 3 oder mehr vorherige Therapien erhalten.

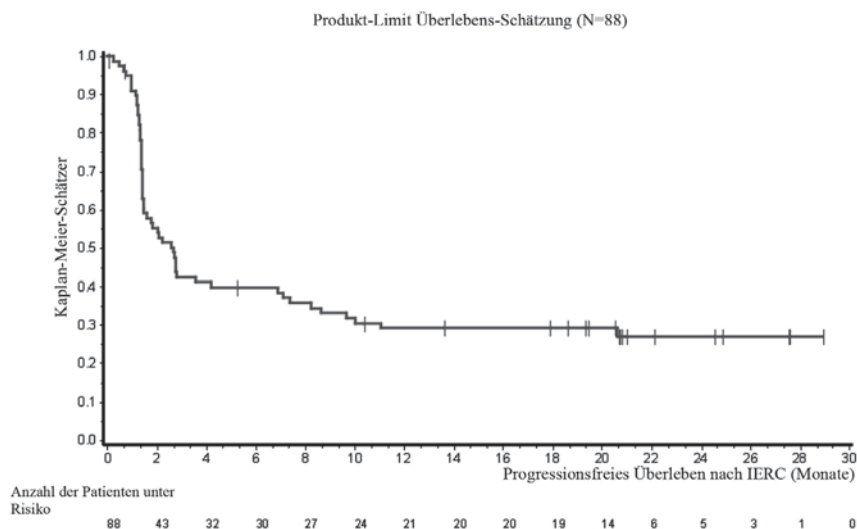
Tabelle 3: Ansprechen von Patienten mit metastasiertem MCC auf Avelumab 10 mg/kg alle zwei Wochen in der Studie EMR100070-003 (Teil A)

Wirksamkeitsendpunkte (Teil A) (nach RECIST v1.1 und IERC)	Ergebnisse (N = 88)
Objektive Ansprechrates (ORR) Ansprechrates, CR+PR* n (%) (95%-KI)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
Bestätigtes bestes Gesamtansprechen (BOR) Komplette Remission (CR)* n % Partielle Remission (PR)* n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
Ansprechdauer (DOR)^a Median, Monate (95%-KI) Minimum, Maximum ≥ 6 Monate nach K-M (95%-KI) ≥ 12 Monate nach K-M (95%-KI)	NE (18, nicht bestimmbar) 2,8, 24,9 + 93% (75; 98) 71% (51; 85)
Progressionsfreies Überleben (PFS) Medianes PFS, Monate (95%-KI) 6-monatiges PFS nach K-M (95%-KI) 12-monatiges PFS nach K-M (95%-KI)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39)

KI: Konfidenzintervall; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren); IERC: *Independent Endpoint Review Committee* (Unabhängiges Endpunkt-Beurteilungskomitee); K-M: Kaplan-Meier; NE: Nicht erreicht; + bezeichnet einen zensierten Wert

* CR oder PR wurde bei einer späteren Tumorbeurteilung bestätigt
^a Auf der Grundlage der Patientenzahl mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST v1.1 und IERC (Teil A)



ten. 47 (53%) Patienten wiesen viszerale Metastasen auf.

In Tabelle 3 sind die Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten zusammengefasst, die Avelumab in Teil A der Studie EMR100070-003 in der empfohlenen Dosis erhielten.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen nach der ersten Dosis Avelumab betrug 6 Wochen (Spanne: 6 Wochen bis 36 Wochen). Von den 29 Patienten mit einer Remission sprachen 22 (76%) innerhalb von 7 Wochen nach der ersten Dosis Avelumab auf die Behandlung an.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der 88 Patienten (Teil A) mit metastasiertem MCC ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tumorproben wurden mithilfe einer studien-spezifischen immunhistochemischen

Analyse (ICH) hinsichtlich der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und auf das Merkelzell-Polyomavirus (MCV) getestet. Tabelle 4 fasst die PD-L1-Expression und den MCV-Status der Patienten mit metastasiertem MCC in der Studie EMR100070-003 (Teil A) zusammen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4.

Der klinische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker beim MCC ist nicht erwiesen.

In Teil B war der wichtigste Ergebnisparameter zur Wirksamkeit das dauerhafte Ansprechen, definiert als objektives Ansprechen (komplette Remission [CR] oder partielle Remission [PR]) mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten; sekundäre Ergebnisparameter waren bestes Gesamtansprechen, Ansprechdauer, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Tabelle 4: Objektive Ansprechraten nach PD-L1-Expression und MCV-Status der Patienten mit metastasiertem MCC in der Studie EMR100070-003 (Teil A)

	Avelumab ORR (95%-KI)
PD-L1-Expression bei einem Cut-off von 1 %	N = 74 ^a
Positiv (n = 58)	36,2 % (24,0; 49,9)
Negativ (n = 16)	18,8 % (4,0; 45,6)
PD-L1-Expression bei einem Cut-off von 5 %	N = 74 ^a
Positiv (n = 19)	57,9 % (33,5; 79,7)
Negativ (n = 55)	23,6 % (13,2; 37,0)
MCV-Tumorstatus gemäß IHC	N = 77 ^b
Positiv (n = 46)	28,3 % (16,0; 43,5)
Negativ (n = 31)	35,5 % (19,2; 54,6)

IHC: Immunhistochemie; MCV: Merkelzell-Polyomavirus; ORR: Objektive Ansprechraten

^a Auf Grundlage der Daten von Patienten, bei denen die PD-L1-Expression ausgewertet werden konnte

^b Auf Grundlage der Daten von Patienten, bei denen der MCV-Status immunhistochemisch ausgewertet werden konnte

Tabelle 5: Ansprechen von Patienten mit metastasiertem MCC auf Avelumab 10 mg/kg alle zwei Wochen in der Studie EMR100070-003 (Teil B)

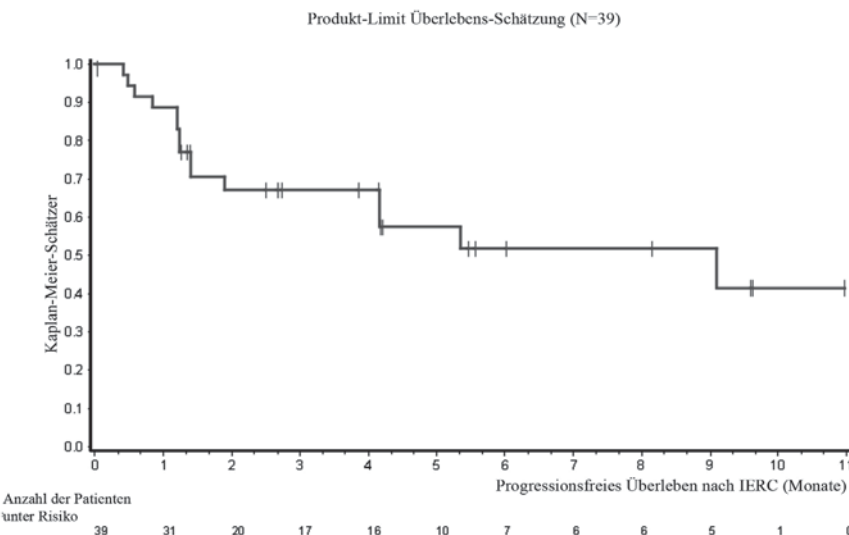
Wirksamkeitsendpunkte (Teil B) (nach RECIST v1.1 und IERC)	Ergebnisse
Objektive Ansprechraten (ORR) Ansprechraten, CR+PR* n (%) (95%-KI)	(N = 29) 18 (62,1 %) (42,3; 79,3)
Bestätigtes bestes Gesamtansprechen (BOR) Komplette Remission (CR)* n % Partielle Remission (PR)* n (%)	(N = 29) 4 (13,8 %) 14 (48,3 %)
Ansprechdauer (DOR)^a Median, Monate (95%-KI) Minimum, Maximum ≥ 3 Monate nach K-M (95%-KI)	(N = 29) NE (4,0, nicht bestimmbar) 1,2 +; 8,3 + 93 % (61; 99)
Progressionsfreies Überleben (PFS) Medianes PFS, Monate (95%-KI) 3-monatiges PFS nach K-M (95%-KI)	(N = 39) 9,1 (1,9, nicht bestimmbar) 67 % (48; 80)

KI: Konfidenzintervall; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren); IERC: *Independent Endpoint Review Committee* (Unabhängiges Endpunkt-Beurteilungskomitee); K-M: Kaplan-Meier; NE: Nicht erreicht; + bezeichnet einen zensierten Wert

* CR oder PR wurde bei einer späteren Tumorbeurteilung bestätigt

^a Auf der Grundlage der Zahl von Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST v1.1 und IERC (Teil B)



In Teil B wurde bei 39 Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten hatten, eine Zwischenanalyse der Wirksamkeit durchgeführt. Von diesen Patienten waren 30 (77 %) männlich, das mediane Alter betrug 75 Jahre (Spanne: 47 Jahre bis 88 Jahre), 33 (85 %) der Patienten waren kaukasischer Abstammung und 31 (79 %) der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0, während 8 (21 %) der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 1 aufwiesen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 29 Patienten mindestens 13 Wochen lang nachbeobachtet worden.

In Tabelle 5 sind die Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten zusammengefasst, die Avelumab in Teil B der Studie EMR100070-003 in der empfohlenen Dosis erhielten.

In Abbildung 2 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS bei den 39 Patienten dargestellt, die in Teil B der Studie aufgenommen wurden und vor dem Datenstichtag für die Zwischenanalyse mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bavencio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des Merkelzellkarzinoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Es ist zu erwarten, dass sich Avelumab im systemischen Kreislauf und in geringerem Umfang im Extrazellulärraum verteilt. Das Verteilungsvolumen im *Steady State* betrug 4,72 l.

In Übereinstimmung mit einer begrenzten extravaskulären Verteilung ist das Verteilungsvolumen von Avelumab im *Steady State* gering. Wie bei Antikörpern zu erwarten bindet Avelumab nicht spezifisch an Plasmaproteine.

Elimination

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 1.629 Patienten beträgt die systemische Gesamtclearance 0,59 l/Tag. In der zusätzlichen Analyse zeigte sich, dass sich die Clearance von Avelumab im Lauf der Zeit verringert: die größte mittlere maximale Reduktion (% Variationskoeffizient [CV%]) im Vergleich zum Ausgangswert bei verschiedenen Tumortypen betrug etwa 32,1 % (CV 36,2 %).

Die *Steady-State*-Konzentrationen von Avelumab wurden bei wiederholter Gabe von 10 mg/kg alle 2 Wochen nach ca. 4 bis

6 Wochen (2 bis 3 Zyklen) erreicht, und die systemische Akkumulation betrug ungefähr das 1,25fache.

Auf der Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei der empfohlenen Dosis 6,1 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition gegenüber Avelumab nahm innerhalb des Dosisbereichs von 10 mg/kg bis 20 mg/kg alle 2 Wochen dosisproportional zu.

Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, PD-L1-Status, Tumorlast, eine eingeschränkte Nierenfunktion und eine leicht oder mäßig eingeschränkte Leberfunktion keinen Einfluss auf die systemische Gesamclearance von Avelumab ausüben.

Die systemische Gesamclearance nimmt mit dem Körpergewicht zu. Die Exposition im *Steady State* war bei gewichtskontrollierter Dosierung über einen breiten Bereich von Körpergewichten (30 bis 204 kg) hinweg annähernd einheitlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Clearance von Avelumab bei Patienten mit leicht (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 60 bis 89 ml/min, Cockcroft-Gault-Kreatinin-Clearance (CrCL); n = 623) oder mäßig (GFR 30 bis 59 ml/min, n = 320) eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit normaler (GFR \geq 90 ml/min, n = 671) Nierenfunktion festgestellt.

Avelumab wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min) nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Clearance von Avelumab bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin zwischen dem 1- bis 1,5fachen der ULN, n = 217) und normaler Leberfunktion (Bilirubin und AST \leq ULN, n = 1.388) festgestellt. Eingeschränkte Leberfunktion war entsprechend den Kriterien des *National Cancer Institute* (NCI) für hepatische Dysfunktion definiert.

Avelumab wurde bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin zwischen dem 1,5- bis 3fachen der ULN) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin $>$ 3faches der ULN) nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Toxizitätsstudien an Cynomolgus-Affen, in denen 20, 60 oder 140 mg/kg Avelumab intravenös einmal wöchentlich für einen Monat und für drei Monate, gefolgt von einer zwei-monatigen Erholungsphase nach der dreimonatigen Behandlungsphase, verabreicht wurde, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Gehirn und Rückenmark von

Affen, die 3 Monate lang mit \geq 20 mg/kg Avelumab behandelt wurden, waren perivaskuläre Infiltrate mononuklearer Zellen zu beobachten. Obwohl keine eindeutige Dosisabhängigkeit festgestellt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Befund mit der Behandlung mit Avelumab in Zusammenhang steht.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. Es wird vermutet, dass der PD-1/PD-L1-Signalweg daran beteiligt ist, während der Schwangerschaft die Immuntoleranz gegen den Fötus aufrechtzuerhalten. Es wurde gezeigt, dass eine Blockade der PD-L1-Signalübertragung in Tiermodellen mit trächtigen Mäusen zu einer Störung der Toleranz gegen den Fötus und erhöhten fetalen Verlusten führt. Diese Befunde weisen auf das potentielle Risiko hin, dass die Verabreichung von Avelumab während der Schwangerschaft zu einer Schädigung des Fötus einschließlich vermehrter Aborte und Totgeburten führen könnte.

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials und der Genotoxizität von Avelumab durchgeführt.

Fertilitätsstudien wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. In einer einmonatigen und einer dreimonatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine bedeutsamen Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet. Da viele der männlichen Affen in diesen Studien sexuell unreif waren, sind keine expliziten Schlussfolgerungen zu den Effekten auf die männlichen Fortpflanzungsorgane möglich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol
- Essigsäure 99 %
- Polysorbat 20
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
2 Jahre

Nach Anbruch

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch sofort verdünnt und infundiert werden.

Nach Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der verdünnten Lösung ist für 24 Stunden bei 20 °C bis 25 °C und Raumbeleuchtung nachgewiesen. Wenn durch die Verdünnungsmethode eine mikrobielle Kontamination nicht ausgeschlossen ist, sollte die verdünnte Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort infundiert werden. Falls die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der

Verantwortung des Anwenders (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Halobutylgummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit abnehmbarem Schnappdeckel aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bavencio ist kompatibel mit Infusionsbeuteln aus Polyethylen, Polypropylen und Ethylenvinylacetat, Glasflaschen, Infusionssets aus Polyvinylchlorid und Inline-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 Mikrometern.

Die verdünnte Lösung darf nicht länger als insgesamt 24 Stunden bei gekühlter Lagerung (2 °C bis 8 °C) bzw. bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank sollten die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung der Infusionslösung sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

- Die Durchstechflasche sollte einer Sichtprüfung auf Schwebstoffe und Verfärbung unterzogen werden. Bavencio ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe oder verfärbt erscheint oder Schwebstoffe enthält, sollte die Durchstechflasche verworfen werden.
- Es sollte ein Infusionsbeutel geeigneter Größe (vorzugsweise 250 ml) mit entweder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) oder Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45%) verwendet werden. Das erforderliche Volumen von Bavencio sollte aus der (den) Durchstechflasche(n) entnommen und in den Infusionsbeutel gegeben werden. Teilweise gebrauchte oder leere Durchstechflaschen sind zu entsorgen.
- Die verdünnte Lösung sollte gemischt werden, indem der Beutel vorsichtig umgedreht wird, um Schaumbildung oder eine übermäßige Scherung der Lösung zu verhindern.
- Es sollte darauf geachtet werden, dass die Lösung klar, farblos und frei von sichtbaren Schwebstoffen ist. Die verdünnte Lösung sollte unmittelbar nach der Zubereitung angewendet werden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch die gleiche intravenöse Lei-

tung verabreicht werden. Die Infusionslösung wird über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern wie in Abschnitt 4.2 beschrieben verabreicht.

Nach Verabreichung von Bavencio sollte die Leitung entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) oder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45%) gespült werden.

Die verdünnte Lösung nicht schütteln oder einfrieren.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono Europe Limited
56 Marsh Wall
London E14 9TP
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1214/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt