

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bavencio 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg awelumabu.  
Jedna 10 ml fiolka zawiera 200 mg awelumabu.

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko immunomodulującemu ligandowi białka powierzchniowego PD-L1 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór. pH roztworu mieści się w zakresie od 5,0 do 5,6, a osmolalność wynosi od 270 do 330 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem z komórek Merkla (ang. *Merkel cell carcinoma*, MCC).

Produkt leczniczy Bavencio jest wskazany do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma*, UC), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Produkt leczniczy Bavencio w skojarzeniu z aktywnym jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu nowotworów.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w monoterapii to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie.

Należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Bavencio według zalecanego schematu dawkowania do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Zalecana dawka produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aksytynibem to 800 mg podawana dożylnie przez 60 minut co 2 tygodnie i 5 mg aksytynibu przyjmowane doustnie dwa razy na dobę (w odstępie 12 godzin) z posiłkiem lub bez posiłku do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Informacje dotyczące dawkowania aksytynibu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego produktu zawierającego aksytynib.

#### Premedykacja

Przed pierwszymi 4 infuzjami produktu leczniczego Bavencio pacjenci powinni otrzymać premedykację lekiem antyhistaminowym i paracetamolem. Jeśli czwarta infuzja zakończy się bez wystąpienia reakcji związanych z infuzją, premedykację przed kolejnymi dawkami można stosować według uznania lekarza.

#### Modyfikacje leczenia

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania konieczne może być odroczenie kolejnej dawki lub przerwanie leczenia; patrz Tabela 1.

Szczegółowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano w punkcie 4.4.

**Tabela 1: Wytyczne dotyczące wstrzymania lub przerwania stosowania produktu leczniczego Bavencio**

<b>Działanie niepożądane związane z leczeniem</b>	<b>Nasilenie*</b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>
Reakcje związane z infuzją	Reakcja związana z infuzją stopnia 1.	Zmniejszyć szybkość infuzji o 50%.
	Reakcja związana z infuzją stopnia 2.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.; ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą.
	Reakcja związana z infuzją stopnia 3. lub 4.	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie płuc	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. lub nawracające zapalenie płuc stopnia 2.	Przerwać leczenie na stałe.

<b>Działanie niepożądane związane z leczeniem</b>	<b>Nasilenie*</b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>
Zapalenie wątroby  Informacje dotyczące produktu leczniczego Bavenio w skojarzeniu z aktywnym, patrz poniżej	Aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) 3 do 5 razy większa niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Aktywność AspAT lub AlAT większa ponad 5 razy niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej większe ponad 3 razy niż górna granica normy	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie jelita grubego	Zapalenie jelita grubego lub biegunka stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Zapalenie jelita grubego stopnia 4. lub biegunka, lub nawracające zapalenie jelita grubego stopnia 3.	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie trzustki	Podejrzenie zapalenia trzustki	Wstrzymać leczenie.
	Potwierdzone zapalenie trzustki	Przerwać leczenie na stałe.
Zapalenie mięśnia sercowego	Podejrzenie zapalenia mięśnia sercowego	Wstrzymać leczenie.
	Potwierdzone zapalenie mięśnia sercowego	Przerwać leczenie na stałe.
Endokrynopatie (niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, hiperglikemia)	Endokrynopatie stopnia 3. lub 4.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy ponad 1,5 do 6 razy większe niż górna granica normy	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Stężenie kreatyniny w surowicy ponad 6 razy większe niż górna granica normy	Przerwać leczenie na stałe.
Reakcje skórne	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	Wysypka stopnia 4. lub nawracająca wysypka stopnia 3. lub potwierdzony zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna rozplywna martwica naskórka	Przerwać leczenie na stałe.

Działanie niepożądane związane z leczeniem	Nasilenie*	Modyfikacja leczenia
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (w tym zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia, zespół miasteniczny, zespół Guillain-Barré)	<p>W poniższym przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kliniczne objawy podmiotowe lub przedmiotowe stopnia 2. lub 3. nieopisanego powyżej działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego</li> </ul>	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1.
	<p>W poniższym przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zagrażające życiu działanie niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych z zastosowaniem hormonalnej terapii zastępczej);</li> <li>• nawracające działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 3.;</li> <li>• wymóg stosowania 10 mg na dobę lub więcej prednizonu, lub jego odpowiednika przez ponad 12 tygodni;</li> <li>• uporczywe działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3. utrzymujące się przez 12 tygodni lub dłużej</li> </ul>	Przerwać leczenie na stałe.

\* Nasilenie toksyczności oceniono w oparciu o wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych Krajowego Instytutu ds. Raka wersja 4.0 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4.03*)

#### *Modyfikacje leczenia w przypadku stosowania produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aktytynibem*

Jeśli aktywność AspAT lub AlAT jest  $\geq 3$  razy niż górna granica normy, ale  $< 5$  razy niż górna granica normy lub stężenie bilirubiny całkowitej jest  $\geq 1,5$  raza niż górna granica normy, ale  $< 3$  razy niż górna granica normy, należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Bavencio i aktytynibem do czasu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0.-1. Jeśli nasilenie działań niepożądanych się utrzymuje (dłużej niż 5 dni) należy rozważyć leczenie kortykosteroidami, prednizonem lub odpowiednikiem, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę. Należy rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym Bavencio lub aktytynibem lub sekwencyjne wznowienie leczenia produktem leczniczym Bavencio i aktytynibem po powrocie do normy. W przypadku ponownego podawania aktytynibu należy rozważyć zmniejszenie dawki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego aktytynib.

Jeśli aktywność AspAT lub AlAT jest  $\geq 5$  razy niż górna granica normy lub  $> 3$  razy niż górna granica normy przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny całkowitej  $\geq 2$  razy niż górna granica normy lub jeśli stężenie bilirubiny całkowitej jest  $\geq 3$  razy niż górna granica normy należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Bavencio i aktytynibem i rozważyć leczenie kortykosteroidami.

#### *Informacje dotyczące modyfikacji dawki aktytynibu w trakcie stosowania z produktem leczniczym Bavencio*

W przypadku podawania produktu leczniczego Bavencio w skojarzeniu z aktytynibem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego aktytynib w celu uzyskania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki aktytynibu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Bavencio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Bavencio jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej. Nie wolno go podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa.

Produkt leczniczy Bavencio należy rozcieńczyć w 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub w 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Produkt leczniczy jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 60 minut przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka.

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

### Reakcje związane z infuzją

U pacjentów otrzymujących awelumab zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją, które mogą mieć ciężki przebieg (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, uderzeń gorąca, niedociśnienia tętniczego, duszności, świszczącego oddechu, bólu pleców, bólu brzucha i pokrzywki.

W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 3. lub 4. związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i przerwać na stałe stosowanie awelumabu (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia reakcji stopnia 1. związanych z infuzją należy zmniejszyć szybkość infuzji o 50%. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje stopnia 2. związane z infuzją należy tymczasowo przerwać infuzję do czasu zmniejszenia ich nasilenia do stopnia 1. lub ustąpienia. Następnie można ponownie rozpocząć infuzję z szybkością o 50% mniejszą (patrz punkt 4.2).

W przypadku nawrotu reakcji stopnia 1. lub 2. związanej z infuzją pacjent może kontynuować leczenie awelumabem, ale pod bardzo dokładną kontrolą, po odpowiedniej zmianie szybkości infuzji oraz premedykacji paracetamolem i lekiem antyhistaminowym (patrz punkt 4.2).

W badaniach klinicznych wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją, u 98,6% (433/439) reakcje wystąpiły w trakcie pierwszych 4 infuzji, a 2,7% (12/439) z nich miało nasilenie stopnia  $\geq 3$ . U pozostałych 1,4% (6/439) pacjentów, reakcje związane z infuzją wystąpiły po pierwszych 4 infuzjach i wszystkie miały nasilenie stopnia 1. lub 2.

#### Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występujące po zastosowaniu awelumabu były w większości odwracalne i ustępowały po tymczasowym lub stałym przerwaniu podawania awelumabu, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia wspomagającego.

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Jeśli w leczeniu działania niepożądanego zastosowano kortykosteroidy, po uzyskaniu poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać przez co najmniej 1 miesiąc.

U pacjentów, u których kontrolowanie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego z zastosowaniem kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem, można rozważyć podanie innych ogólnoustrojowych immunosupresyjnych produktów leczniczych.

#### Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano jeden przypadek zakończony zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Podejrzenie zapalenia płuc należy potwierdzić badaniem rentgenowskim.

W przypadku działań stopnia  $\geq 2$ . należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. lub nawracającego zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego stopnia 2. (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności wątroby i objawów zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego.

W przypadku działań stopnia  $\geq 2$ . należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego i należy wykluczyć przyczyny inne niż zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. W przypadku działań stopnia  $\geq 2$ . należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 2. lub 3. do czasu jego ustąpienia oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. lub nawracającego zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego stopnia 3. (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z gastroenterologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne (w tym obrazowe) aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.2).

#### Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych awelumabem odnotowano przypadki zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Wśród pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem odnotowano dwa przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. U pacjentów z objawami należy skonsultować się z kardiologiem i przeprowadzić badania laboratoryjne aby zapewnić podjęcie odpowiednich działań na jak najwcześniejszym etapie. W przypadku zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Jeśli w ciągu 24 godzin podawania kortykosteroidów nie nastąpi poprawa należy rozważyć dodatkową immunosupresję (np. mykofenolan, infliksymab, globulina antytymocytarna).

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego. Należy zaprzestać stosowania awelumabu w przypadku potwierdzenia zapalenia mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.2).

#### Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących awelumab odnotowano przypadki zaburzeń czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego, niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego i cukrzycy typu 1 (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia klinicznych

objawów podmiotowych i przedmiotowych endokrynopatii. Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku endokrynopatii pochodzenia immunologicznego stopnia 3. lub 4. do czasu ich ustąpienia (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności tarczycy (niedoczynność/nadczynność)*

Zaburzenia czynności tarczycy mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zmian w czynności tarczycy (na początku leczenia, regularnie w trakcie leczenia i w oparciu o wskazania wynikające z oceny klinicznej) oraz pod kątem klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. W razie konieczności niedoczynność tarczycy należy leczyć terapią zastępczą, natomiast nadczynność tarczycy z zastosowaniem przeciwtarczycowego produktu leczniczego.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zaburzeń czynności tarczycy stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2).

#### *Niedoczynność kory nadnerczy*

W trakcie leczenia i po jego zakończeniu pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia  $\geq 3$ . należy podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę dożylnie lub doustnego odpowiednika) stopniowo zmniejszając dawkę do osiągnięcia poziomu  $\leq 10$  mg na dobę.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku objawowej niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2).

#### *Cukrzyca typu 1*

Awelumab może powodować cukrzycę typu 1, w tym cukrzycową kwasicę ketonową (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia hiperglikemii lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych cukrzycy. Rozpocząć leczenie insuliną stosowaną w terapii cukrzycy typu 1. U pacjentów z hiperglikemią stopnia  $\geq 3$ . należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać przeciwcukrzycowe produkty lecznicze. Leczenie awelumabem należy wznowić po osiągnięciu kontroli metabolicznej z zastosowaniem terapii zastępczej insuliną.

#### *Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego*

Awelumab może powodować zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia. W przypadku zapalenia nerek stopnia  $\geq 2$ . należy podać kortykosteroidy (dawkę początkową od 1 do 2 mg prednizonu na kg mc. na dobę lub jego odpowiednika, stopniowo zmniejszając dawkę kortykosteroidu). Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku zapalenia nerek stopnia 2. lub 3. do czasu zmniejszenia jego nasilenia do stopnia  $\leq 1$ . oraz przerwać na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 4.

#### *Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego*

Inne, istotne klinicznie działania niepożądane pochodzenia immunologicznego odnotowano u mniej niż 1% pacjentów: zapalenie mięśni, niedoczynność przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka, miastenia, zespół miasteniczny i zespół Guillain-Barré (patrz punkt 4.8).

W przypadku podejrzenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę, aby potwierdzić etiologię lub wykluczyć inne przyczyny. W zależności od nasilenia działania niepożądanego, należy wstrzymać stosowanie awelumabu i podać kortykosteroidy. Stosowanie awelumabu można ponownie rozpocząć, jeśli po stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidu nasilenie działania niepożądanego pochodzenia



immunologicznego zmniejszy się do stopnia 1. lub poniżej. Stosowanie awelumabu należy przerwać na stałe w przypadku ponownego wystąpienia dowolnego działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3. i w przypadku działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4. (patrz punkt 4.2).

#### Hepatotoksyczność (w skojarzeniu z aksytynibem)

Hepatotoksyczność występowała u pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem z wyższą od oczekiwanej częstością podwyższonej aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. i 4. w porównaniu z samym awelumabem (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy częściej monitorować pod kątem zmian czynności wątroby i objawów w porównaniu do stosowania awelumabu w monoterapii.

Stosowanie awelumabu należy wstrzymać w przypadku hepatotoksyczności stopnia 2. do czasu jego ustąpienia oraz zaprzestać stosowania w przypadku hepatotoksyczności stopnia 3. lub 4. W przypadku działań niepożądanych stopnia  $\geq 2$ . należy rozważyć stosowanie kortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci wyłączeni z badań klinicznych

Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z następującymi chorobami: stwierdzony przerzut do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stwierdzona choroba autoimmunologiczna lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, inne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, przeszczep narządu, schorzenia wymagające leczenia immunosupresyjnego lub stwierdzone zakażenie HIV lub zapalenie wątroby typu B lub C.

#### Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji awelumabu.

Awelumab jest głównie metabolizowany za pośrednictwem szlaków katabolicznych, w związku z tym nie przewiduje się w jego przypadku interakcji farmakokinetycznych z innymi produktami leczniczymi.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, by zapobiegały zajściu w ciążę podczas otrzymywania awelumabu. Kobiety powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia awelumabem i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki awelumabu.

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania awelumabu u kobiet w okresie ciąży.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu awelumabu na reprodukcję. W mysich modelach ciąży wykazano jednak, że blokowanie przekazywania sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję wobec płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień (patrz punkt 5.3). Wyniki te wskazują na potencjalne ryzyko, w oparciu o mechanizm działania produktu leczniczego, że podanie awelumabu w okresie ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód, w tym zwiększać częstość poronień lub martwych urodzeń.

Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny klasy IgG1 przenikają przez barierę łożyskową. W związku z tym, awelumab może przenikać z organizmu matki do organizmu rozwijającego się płodu. Nie

zaleca się stosowania awelumabu w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania awelumabu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy awelumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, gdyż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego.

Kobietom karmiącym piersią należy zalecić, by nie karmiły piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią.

#### Płodność

Wpływ awelumabu na płodność u mężczyzn i kobiet nie jest znany.

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu awelumabu na płodność, nie obserwowano istotnego wpływu na żeńskie narządy rozrodcze u małp w 1-miesięcznym i 3-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Awelumab wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano wystąpienie zmęczenia po podaniu awelumabu (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu potwierdzenia, że awelumab nie ma na nich niekorzystnego wpływu.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Awelumab powoduje działania niepożądane pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania niepożądane, ustępowała po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia lub przerwaniu podawania awelumabu (patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej). Do najczęściej występujących działań niepożądanych awelumabu należą: zmęczenie (30,0%), nudności (23,6%), biegunka (18,5%), zaparcia (18,1%), zmniejszenie apetytu (17,6%), działania niepożądane związane z infuzją (15,9%), wymioty (15,6%) i zmniejszenie masy ciała (14,5%).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . należały: niedokrwistość (5,6%), nadciśnienie tętnicze (3,9%), hiponatremia (3,6%), duszność (3,5%) i ból brzucha (2,6%). Do ciężkich działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i działania niepożądane związane z infuzją (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania awelumabu w monoterapii oceniano w badaniach klinicznych u 2 082 pacjentów z guzami litymi, w tym z przerzutowym MCC czy miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym UC, otrzymujących 10 mg/kg mc. awelumabu co 2 tygodnie (patrz tabela 2).

Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano w zależności od stopnia ciężkości, począwszy od najcięższych.

**Tabela 2: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii**

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Niedokrwistość
Często	Limfopenia, małopłytkowość
Niezbyt często	Eozynofilia <sup>§</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość, nadwrażliwość na produkt leczniczy
Rzadko	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość typu I
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	Niedoczynność tarczycy*, nadczynność tarczycy*
Niezbyt często	Niedoczynność kory nadnerczy*, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy*, zapalenie tarczycy*, autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy*
Rzadko	Ostra niedoczynność kory nadnerczy*, niedoczynność przysadki*
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Często	Hiponatremia
Niezbyt często	Hiperglikemia*
Rzadko	Cukrzyca*, cukrzyca typu 1*
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Ból głowy, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Miastenia <sup>†</sup> , zespół miasteniczny <sup>†</sup>
Rzadko	Zespół Guillain-Barré*, zespół Millera-Fishera*
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka*
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego*
<b>Zaburzenia naczyń</b>	
Często	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Kaszel, duszność
Często	Zapalenie płuc*
Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, biegunka, zaparcie, wymioty, ból brzucha
Często	Suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego*
Rzadko	Zapalenie trzustki*, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego*, zapalenie jelita cienkiego i grubego*, autoimmunologiczne zapalenie trzustki*, zapalenie jelita cienkiego*, zapalenie odbytnicy*
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*
Rzadko	Ostra niewydolność wątroby*, niewydolność wątroby*, zapalenie wątroby*, hepatotoksyczność*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Świąd*, wysypka*, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa*
Niezbyt często	Egzema, zapalenie skóry, swędząca wysypka*, łuszczyca*, rumień*, wysypka rumieniowa*, uogólniona wysypka*, wysypka plamista*, wysypka grudkowa*
Rzadko	Rumień wielopostaciowy*, plamica*, bielactwo*, uogólniony świąd*, złuszczone zapalenie skóry*, pemfigoid*, łuszczycopodobne zapalenie skóry*, wysypka polekowa*, liszaj płaski*

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Ból pleców, ból stawów
Często	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni*, reumatoidalne zapalenie stawów*
Rzadko	Zapalenie stawów*, zapalenie wielostawowe*, zapalenie kilku stawów*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	Niewydolność nerek*, zapalenie nerek*
Rzadko	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy
Często	Oslabienie, dreszcze, choroba grypopodobna
Rzadko	Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej*
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wzrost aktywności amylazy
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)*, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi*
Rzadko	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny*, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi*
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Bardzo często	Reakcja związana z infuzją

\* Działanie niepożądane pochodzenia immunologicznego w oparciu o badanie lekarskie

† Działania niepożądane wystąpiły u około 4 000 pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, którzy nie zostali objęci analizą zbiorczą

§ Reakcję obserwowano wyłącznie w badaniu EMR100070-003 (część B) po terminie zakończenia zbierania danych do analizy zbiorczej dlatego częstość jest oszacowana

### Rak nerkowokomórkowy (RCC, renal cell carcinoma)

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem oceniano w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 489 pacjentów z zaawansowanym RCC, którzy otrzymywali 10 mg awelumabu na kg mc. co 2 tygodnie i 5 mg aksytynibu doustnie dwa razy na dobę.

Działania niepożądane najczęściej występujące w tej populacji pacjentów to biegunka (62,8%), nadciśnienie tętnicze (49,3%), zmęczenie (42,9%), nudności (33,5%), chrypka (32,7%), zmniejszenie apetytu (26,0%), niedoczynność tarczycy (25,2%), kaszel (23,7%), ból głowy (21,3%), duszność (20,9%) i ból stawów (20,9%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane obserwowane u 489 pacjentów z zaawansowanym RCC leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem w dwóch badaniach klinicznych.

Działania niepożądane przedstawiono w oparciu o klasyfikację układów i narządów oraz częstość występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano w zależności od stopnia ciężkości, począwszy od najcięższych.

**Tabela 3: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem w badaniach klinicznych B9991002 i B9991003**

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często	Wysypka kropkowa
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Niezbyt często	Limfopenia, eozynofilia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	Nadwrażliwość
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Często	Hiperglikemia
Niezbyt często	Cukrzyca, cukrzyca typu 1
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy
Często	Neuropatia obwodowa
Niezbyt często	Miastenia, zespół miasteniczny
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Bardzo często	Chrypka, kaszel, duszność
Często	Zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha
Często	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jelita grubego
Niezbyt często	Autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie jelit, niedrożność jelit, martwicze zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby
Niezbyt często	Zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zaburzenia czynności wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Wysypka, świąd
Często	Swędząca wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, uogólniony świąd, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka rumieniowa, zapalenie skóry, egzema, uogólniona wysypka
Niezbyt często	Wysypka polekowa, rumień wielopostaciowy, łuszczyca
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców, ból mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Ostre uszkodzenie nerek
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie, dreszcze, osłabienie, gorączka
Często	Obrzęk obwodowy, schorzenia grypopodobne

<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Często	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi, wzrost aktywności amylazy, wzrost aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz
Niezbyt często	Zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Bardzo często	Reakcja związana z infuzją

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w monoterapii pochodzenia immunologicznego opracowano w oparciu o 2 082 pacjentów, w tym 1 650 pacjentów z guzami litymi biorących udział w badaniu I fazy EMR100070-001, 88 pacjentów z MCC biorących udział w badaniu EMR100070-003 i 344 pacjentów z UC biorących udział w badaniu B9991001, natomiast dane dotyczące działań niepożądanych awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem opracowano w oparciu o 489 pacjentów z RCC biorących udział w badaniach B9991002 i B9991003 (patrz punkt 5.1).

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.4.

#### Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,3% (28/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta miało nasilenie 4. stopnia, a u 6 (0,3%) pacjentów 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 3 dni do 13,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 8,1 tygodnia (zakres: 4 dni do ponad 4,9 miesiąca).

U 0,4% (9/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego. Wszystkich z 28 pacjentów z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 21 (75%) z 28 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu terapii wynoszącą 9 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 18 (64,3%) z 28 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 0,6% (3/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. U żadnego spośród leczonych pacjentów nie wystąpiło zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego  $\geq$  3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: 2,7 miesiąca do 8,6 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 3,3 tygodnia do ponad 7,9 miesiąca).

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego nie spowodowało przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. Wszyscy 3 pacjenci z zapaleniem płuc pochodzenia immunologicznego byli leczeni dużymi dawkami kortykosteroidów przez medianę czasu wynoszącą 3,3 miesiąca (zakres: 3 tygodnie do 22,3 miesiąca). U 2 (66,7%) z 3 pacjentów zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

#### Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,0% (21/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 2 (0,1%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego zakończyło się zgonem, a u 16 (0,8%) pacjentów miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 9 dni do 14,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 1 dzień do ponad 7,4 miesiąca).

U 0,6% (13/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 21 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 20 (95,2%) z 21 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 17 dni (zakres: 1 dzień do 4,1 miesiąca). U 12 (57,1%) z 21 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 6,3% (31/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 18 (3,7%) pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia, a u 3 (0,6%) pacjentów miało nasilenie 4. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 2,1 tygodnia do 14,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,1 tygodnia (zakres: 2 dni do 8,9 miesiąca).

U 4,7% (23/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem wątroby pochodzenia immunologicznego leczono na zapalenie wątroby, w tym 30 (96,8%) pacjentów leczono kortykosteroidami, a 1 pacjenta niesteroidowym produktem immunosupresyjnym. 28 (90,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 2,4 tygodnia (zakres: 1 dzień do 10,2 miesiąca). U 27 (87,1%) z 31 pacjentów zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

#### Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 1,5% (31/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów, u 10 (0,5%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: 2 dni do 11,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 5,9 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 14 miesięcy).

U 0,5% (11/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 31 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 19 (61,3%) z 31 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 19 dni (zakres: 1 dzień do 2,3 miesiąca). U 22 (71%) z 31 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u 2,7% (13/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 9 (1,8%) pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego wynosiła 5,1 miesiąca (zakres: 2,3 tygodnia do 14 miesięcy). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 1 dzień do ponad 9 miesięcy).

U 0,4% (2/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 13 pacjentów z zapaleniem jelita grubego pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 12 (92,3%) z 13 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 5 dni do 4,6 miesiąca).

U 10 (76,9%) z 13 pacjentów zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego ustąpiło do czasu zakończenia zbierania danych.

#### Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego

Zapalenie trzustki pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (1/4 000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów i u 0,6% (3/489) pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, w tym 2 (0,4%) pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem.

#### Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego

Zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego wystąpiło u mniej niż 1% (5/4 000) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, uczestniczących w badaniach klinicznych w wielu typach nowotworów i u 0,6% (3/489) pacjentów otrzymujących awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, w tym 2 (0,4%) pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem.

#### Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

##### *Zaburzenia czynności tarczycy*

Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 6,7% (140/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii, w tym u 127 (6,1%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 23 (1,1%) nadczynność tarczycy, a u 7 (0,3%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 4 (0,2%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 2 tygodnie do 12,8 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 3 dni do ponad 27,6 miesiąca).

U 0,2% (4/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 14 (10%) z 140 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych.

Zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego wystąpiły u 24,7% (121/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem, w tym u 111 (22,7%) wystąpiła niedoczynność tarczycy, u 17 (3,5%) nadczynność tarczycy, a u 7 (1,4%) zapalenie tarczycy. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego miały nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 3,6 tygodnia do 19,3 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 8 dni do ponad 23,9 miesiąca).

U 0,2% (1/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zaburzenia czynności tarczycy pochodzenia immunologicznego. U 15 (12,4%) z 121 pacjentów zaburzenia czynności tarczycy ustąpiły do czasu zakończenia zbierania danych.

##### *Niedoczynność kory nadnerczy*

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 0,5% (11/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii. Wśród tych pacjentów u 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia.



Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 7,6 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 2 dni do ponad 10,4 miesiąca).

U 0,1% (2/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 11 pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, a 5 (45,5%) z 11 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym ( $\geq 40$  mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą wynoszącą 2 dni (zakres: 1 dzień do 24 dni). U 3 pacjentów (27,3%) niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wystąpiła u 1,8% (9/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 3,6 tygodnia do 8,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 3 dni do ponad 15,5 miesiąca).

Niedoczynność kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego nie spowodowała przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. 8 (88,9%) pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami, przy czym 2 (25%) z 8 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów ( $\geq 40$  mg prednizonu lub jego odpowiednik) z medianą czasu wynoszącą 8 dni (zakres: 5 dni do 11 dni). U 4 (44,4%) z 9 pacjentów niedoczynnością kory nadnerczy ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

#### *Cukrzyca typu 1*

U 0,2% (5/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiła cukrzyca typu 1, bez alternatywnej etiologii. U wszystkich 5 pacjentów wystąpiła cukrzyca typu 1 stopnia 3.

Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: 1 dzień do 18,7 miesiąca). Nie można było oszacować mediany czasu trwania (zakres: 14 dni do ponad 4,8 miesiąca).

U 0,1% (2/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Cukrzyca typu 1. ustąpiła u 2 (40%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

U 1,0% (5/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem wystąpiła cukrzyca typu 1 bez alternatywnej etiologii. Wśród tych pacjentów u 1 (0,2%) pacjenta cukrzyca typu 1 miała nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia cukrzycy typu 1 wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: 1,1 miesiąca do 7,3 miesiąca).

U 0,2% (1/489) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na cukrzycę typu 1. Wszystkich 5 pacjentów z cukrzycą typu 1. leczono insuliną. U żadnego z pacjentów cukrzyca typu 1. nie ustąpiła do momentu zakończenia zbierania danych.

#### Zapalenie nerek i zaburzenia czynności nerek pochodzenia immunologicznego

U 0,3% (7/2 082) pacjentów leczonych awelumabem w monoterapii wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. U 1 (mniej niż 0,1%) pacjenta wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 2,4 miesiąca (zakres: 7,1 tygodnia do 21,9 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 6,1 miesiąca (zakres: 9 dni do 6,1 miesiąca).

U 0,2% (4/2 082) pacjentów przerwano stosowanie awelumabu ze względu na zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wszystkich 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono kortykosteroidami. U 6 (85,7%) z tych 7 pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego stosowano duże dawki kortykosteroidów z medianą wynoszącą 2,5 tygodnia (zakres: 6 dni do 2,8 miesiąca). Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego ustąpiło u 4 (57,1%) pacjentów do momentu zakończenia zbierania danych.

U 0,4% (2/489) pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem wystąpiło zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego. Wśród tych pacjentów u 2 (0,4%) pacjentów zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego miało nasilenie 3. stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek pochodzenia immunologicznego wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 2,9 tygodnia do 1,8 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 tygodnia (zakres: ponad 4 dni do 1,3 tygodnia).

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego nie spowodowało przerwania leczenia awelumabem u żadnego pacjenta. Obu pacjentów z zapaleniem nerek pochodzenia immunologicznego leczono dużymi dawkami kortykosteroidów z medianą czasu wynoszącą 1,1 tygodnia (zakres: 3 dni do 1,9 tygodnia). U 1 (50%) z 2 pacjentów zapalenie nerek ustąpiło do momentu zakończenia zbierania danych.

#### Hepatotoksyczność (w skojarzeniu z aksytynibem)

Wśród pacjentów leczonych awelumabem w skojarzeniu z aksytynibem zgłoszono zwiększoną aktywność AlAT i AspAT 3. i 4. stopnia odpowiednio u 9% i 7% pacjentów.

U pacjentów z aktywnością AlAT  $\geq 3$  razy niż górna granica normy (2.-4. stopień, n=82) aktywność AlAT zmniejszyła się do 0.-1. stopnia u 92%.

Spośród 73 pacjentów, u których wznowiono podawanie awelumabu (59%) lub aksytynibu (85%) w monoterapii lub w ich skojarzeniu (55%), u 66% nie wystąpił nawrót aktywności AlAT  $\geq 3$  razy niż górna granica normy.

#### Immunogenność

Wśród 1 738 pacjentów otrzymujących awelumab w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie, 1 627 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności w trakcie leczenia przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). 96 (5,9%) pacjentów miało wynik pozytywny. U pacjentów z pozytywnym wynikiem pod kątem obecności ADA może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (wynoszące odpowiednio 40% u pacjentów, którzy na jakimś etapie mieli pozytywny wynik pod kątem obecności ADA i 25% u pacjentów, którzy nigdy nie mieli pozytywnego wyniku pod kątem obecności ADA).

W badaniu B9991001 w grupie pacjentów z UC leczonych awelumabem w monoterapii stosowano bardziej wrażliwy test do wykrywania obecności ADA w celu oceny obecności ADA w trakcie leczenia. Wśród 344 pacjentów leczonych awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z najlepszą opieką podtrzymującą (ang. *best supportive care*, BSC), 325 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 62 (19,1%) miało wynik pozytywny.

Bardziej wrażliwy test do wykrywania obecności ADA stosowano również w badaniach B9991002 i B9991003 w populacji pacjentów z RCC. Wśród 480 pacjentów z co najmniej jednym pozytywnym wynikiem pod kątem obecności ADA uzyskanym w dowolnym momencie terapii awelumabem w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z aksytynibem 5 mg dwa razy na dobę, 453 pacjentów można było ocenić pod kątem obecności ADA w trakcie leczenia. Spośród nich 66 (14,6%) pacjentów miało wynik pozytywny.

Ogółem nie wykazano, aby wytworzenie się przeciwciał skierowanych przeciwko awelumabowi prowadziło do zmiany profilu farmakokinetycznego, zwiększenia częstości występowania reakcji na

infuzję lub wpływu na skuteczność. Wpływ przeciwciał neutralizujących (ang. *neutralizing antibodies*, nAb) jest nieznan.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Zgłoszono trzy przypadki przedawkowania po podaniu awelumabu w dawce od 5% do 10% większej niż zalecana. U pacjentów nie wystąpiły żadne objawy, nie wymagali oni żadnego leczenia przedawkowania i kontynuowali leczenie awelumabem.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych działań niepożądanych. Leczenie jest objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC31.

#### Mechanizm działania

Awelumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1). Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a receptorem programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i receptorami B7.1. Prowadzi to do zniesienia działania hamującego PD-L1 na cytotoksyczne limfocyty T CD8<sup>+</sup>, powodując przywrócenie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T. Wykazano również, że awelumab pobudza lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (ang. natural killer) – w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Rak z komórek Merkla (badanie EMR100070-003)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awelumabu badano w składającym się z dwóch części jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniu EMR100070-003. Część A była przeprowadzona z udziałem pacjentów z histologicznie potwierdzonym przerzutowym MCC, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii stosowanej w leczeniu przerzutów do odległych narządów, z przewidywaną długością przeżycia powyżej 3 miesięcy. Do części B włączono pacjentów z histologicznie potwierdzonym przerzutowym MCC, którzy wcześniej nie otrzymywali ogólnoustrojowego leczenia choroby przerzutowej.

Z badania wyłączono pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) obecnie występujących lub w wywiadzie, występującą chorobą autoimmunologiczną lub chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, innymi nowotworami złośliwymi w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, po przeszczepie narządu, z chorobami wymagającymi leczenia immunosupresyjnego lub ze stwierdzonym zakażeniem HIV lub zapaleniem wątroby typu B lub C.

Pacjenci otrzymywali awelumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby potwierdzona badaniem radiologicznym niezwiązana z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego definiowanym jako wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie obecnych, u których nie obserwowano zmiany w stopniu sprawności przez okres dłuższy niż dwa tygodnie i u których nie było konieczności zastosowania leczenia ratującego życie, mogli kontynuować leczenie.

Oceny odpowiedzi guza przeprowadzano co 6 tygodni. Były one przeprowadzane przez Niezależną Komisję ds. Oceny Punktu Końcowego (ang. *Independent Endpoint Review Committee, IERC*) z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*) wersja 1.1.

#### *Badanie 003 część A – wcześniej leczeni pacjenci*

Miarą głównego punktu końcowego w zakresie skuteczności była potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response, BOR*), drugorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności był czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response, DOR*), czas przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*).

Analizę skuteczności przeprowadzono u wszystkich 88 pacjentów po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy. Pacjenci otrzymali średnio 7 dawek awelumabu (zakres: 1 dawka do 95 dawek), natomiast mediana czasu trwania leczenia wynosiła 17 tygodni (zakres: 2 tygodnie do 208 tygodni).

Wśród 88 pacjentów było 65 (74%) mężczyzn, średnia wieku wynosiła 73 lata (zakres: 33 lata do 88 lat), 81 (92%) było rasy kaukaskiej, a 49 (56%) i 39 (44%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*).

Ogółem 52 (59%) pacjentów otrzymało w przeszłości 1 terapię przeciwnowotworową w związku z MCC, 26 (30%) otrzymało 2 terapie i 10 (11%) otrzymało 3 terapie lub więcej. Czterdziestu siedmiu (53%) pacjentów miało przerzuty do narządów wewnętrznych.

W tabeli 4 podsumowano punkty końcowe skuteczności u pacjentów otrzymujących awelumab w zalecanej dawce w części A badania EMR100070-003, uwzględniając minimalny okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy. Czas przeżycia całkowitego oceniono na podstawie analizy z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 44 miesiące. Mediana OS wynosiła 12,6 miesiąca (95% CI 7,5; 17,1).

**Tabela 4: Odpowiedź na awelumab w dawce 10 mg/kg mc. podawany co 2 tygodnie u pacjentów z przerzutowym MCC w badaniu EMR10070-003 (część A)\***

<b>Punkty końcowe skuteczności (Część A) (według kryteriów RECIST wersja 1.1, IERC)</b>	<b>Wyniki (N=88)</b>
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</b> Odsetek odpowiedzi, CR+PR** n (%) (95% CI)	29 (33,0%) (23,3; 43,8)
<b>Potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (BOR)</b> Odpowiedź całkowita (CR)** n (%) Odpowiedź częściowa (PR)** n (%)	10 (11,4%) 19 (21,6%)
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)<sup>a</sup></b> Mediana, miesiące (95% CI) Minimum, maksimum (miesiące) ≥ 6 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 12 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 24 miesiące według K-M, (95% CI) ≥ 36 miesięcy według K-M, (95% CI)	40,5 (18; niemożliwy do oszacowania) 2,8; 41,5+ 93% (75; 98) 71% (51; 85) 67% (47; 82) 52% (26; 73)
<b>Czas przeżycia bez progresji (PFS)</b> Mediana PFS, miesiące (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 6 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 12 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 24 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 36 miesiącach, (95% CI)	2,7 (1,4; 6,9) 40% (29; 50) 29% (19; 39) 26% (17; 36) 21% (12; 32)

CI: przedział ufności; RECIST: kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych; IERC: Niezależna Komisja ds. Oceny Punktu Końcowego; K-M: Kaplan-Meier; + oznacza wartość ocenioną

\* Dane dotyczące skuteczności z uwzględnieniem okresu obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (data graniczna 14 września 2018 r.)

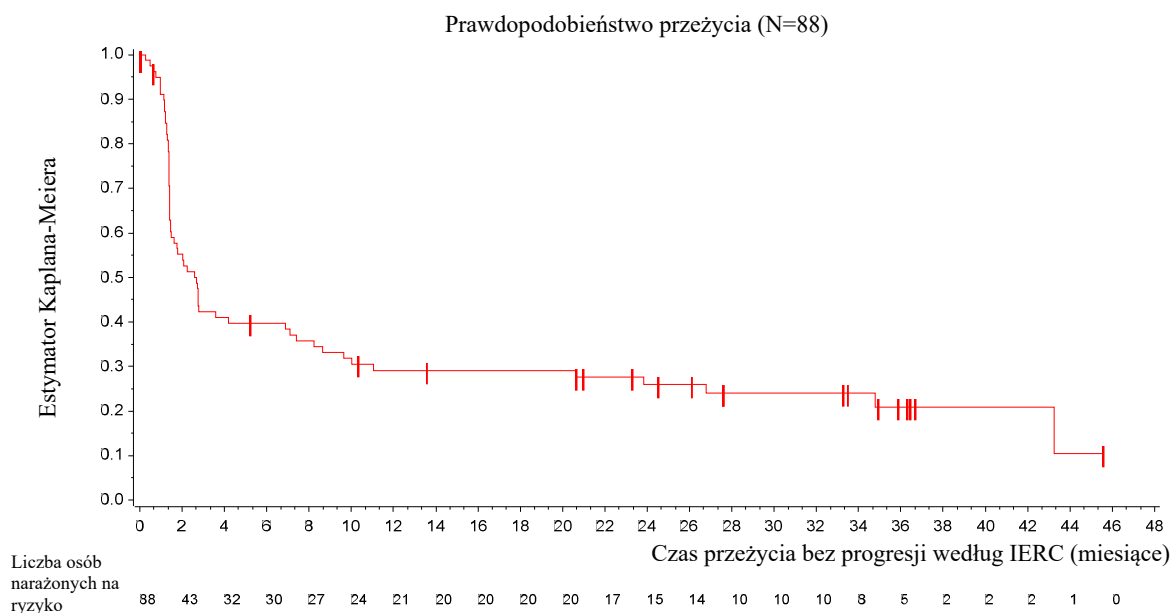
\*\* CR (odpowiedź całkowita) lub PR (odpowiedź częściowa) potwierdzono podczas kolejnej oceny guza

<sup>a</sup> W oparciu o liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR)

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 6 tygodni (zakres: od 6 do 36 tygodni) od podania pierwszej dawki awelumabu. U dwudziestu dwóch z 29 (76%) pacjentów odpowiedź wystąpiła w ciągu 7 tygodni od podania pierwszej dawki awelumabu.

Rysunek 1 przedstawia estymator Kaplana-Meiera dla PFS u 88 pacjentów (część A) z przerzutowym MCC.

**Rysunek 1: Szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, IERC (część A, minimalny okres obserwacji wynoszący 36 miesięcy)**



Wycinki z guzów badano pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach guza i obecności poliomawirusa związanego z komórkami Merkla (ang. *Merkel cell polyomavirus*, MCV), stosując badanie immunohistochemiczne. Tabela 5 zawiera zestawienie wyników dla odsetka obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część A).

**Tabela 5: Odsetek obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV guza u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część A).**

	<b>Awelumab ORR (95% CI)*</b>
<b>Ekspresja PD-L1 z punktem odcięcia wynoszącym <math>\geq 1\%</math></b>	N=74 <sup>a</sup>
Dodatnia (n=58)	36,2% (24,0; 49,9)
Ujemna (n=16)	18,8% (4,0; 45,6)
<b>Status IHC-MCV guza</b>	N=77 <sup>b</sup>
Dodatni (n=46)	28,3% (16,0; 43,5)
Ujemny (n=31)	35,5% (19,2; 54,6)

IHC: badanie immunohistochemiczne; MCV: poliomawirus związany z komórkami Merkla; ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi

\* ORR (data graniczna 14 września 2018 r.)

<sup>a</sup> W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny ekspresji PD-L1

<sup>b</sup> W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny pod kątem statusu MCV z zastosowaniem badania immunohistochemicznego (IHC)

*Badanie 003 część B – pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali ogólnoustrojowego leczenia choroby przerzutowej*

Głównym punktem końcowym w zakresie skuteczności była trwała odpowiedź zdefiniowana jako obiektywna odpowiedź (odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR)) utrzymująca się przez co najmniej 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe obejmowały BOR, DOR, PFS i OS.

W pierwszorzędowej analizie części B uwzględniono 116 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę awelumabu po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 15 miesięcy w momencie zakończenia zbierania danych do analizy (data graniczna 02 maja 2019 r.).

Wśród 116 pacjentów było 81 (70%) mężczyzn, mediana wieku wynosiła 74 lata (zakres: 41 do 93 lat), 75 (65%) pacjentów było rasy białej, a 72 (62%) i 44 (38%) pacjentów miało odpowiednio wynik 0 i 1 w skali sprawności ECOG.

W tabeli 6 podsumowano pierwszorzędowną analizę punktów końcowych skuteczności, w tym szacowane 24-miesięczne odsetki wg. Kaplana-Meiera dla DOR i PFS, u pacjentów otrzymujących awelumab w zalecanej dawce w części B badania EMR100070-003.

**Tabela 6: Pierwszorzędowna analiza odpowiedzi na awelumab w dawce 10 mg/kg mc. podawany co 2 tygodnie u pacjentów z przerzutowym MCC w badaniu EMR100070-003 (część B)\***

<b>Punkty końcowe skuteczności (Część B) (według kryteriów RECIST wersja 1.1, IERC)</b>	<b>Wyniki (N=116)</b>
<b>Trwała odpowiedź</b> ≥ 6 miesięcy (95% CI)	30,2% (22,0; 39,4)
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</b> Odsetek odpowiedzi, CR+PR** n (%) (95% CI)	46 (39,7%) (30,7; 49,2)
<b>Potwierdzona najlepsza odpowiedź całkowita (BOR)</b> Odpowiedź całkowita (CR)** n (%) Odpowiedź częściowa (PR)** n (%)	19 (16,4%) 27 (23,3%)
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)<sup>a</sup></b> Mediana, miesiące (95% CI) Minimum, maksimum (miesiące) ≥ 3 miesiące według K-M, (95% CI) ≥ 6 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 12 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 18 miesięcy według K-M, (95% CI) ≥ 24 miesiące według K-M, (95% CI)	18,2 (11,3; niemożliwy do oszacowania) 1,2; 28,3 89% (75; 95) 78% (63; 87) 66% (50; 78) 52% (34; 67) 45% (25; 63)
<b>Czas przeżycia bez progresji (PFS)</b> Mediana PFS, miesiące (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 3 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 6 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 12 miesiącach, (95% CI) Odsetek PFS według K-M po 24 miesiącach, (95% CI)	4,1 (1,4; 6,1) 51% (42; 60) 41% (32; 50) 31% (23; 40) 20% (12; 30)

CI: przedział ufności; RECIST: kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych; IERC: Niezależna Komisja ds. Oceny Punktu Końcowego; K-M: Kaplan-Meier

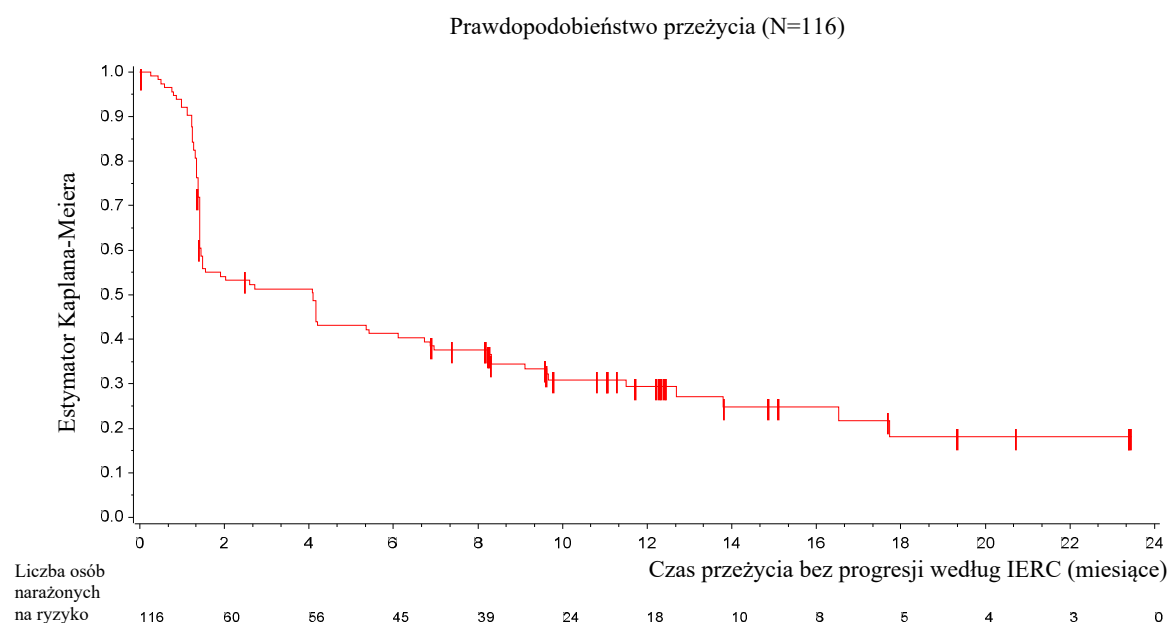
\* Dane dotyczące skuteczności po minimum 15-miesięcznym okresie obserwacji (data graniczna 02 maja 2019 r.)

\*\* CR lub PR potwierdzono podczas kolejnej oceny guza

<sup>a</sup> W oparciu o liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (CR lub PR)

Rysunek 2 przedstawia estymator Kaplana-Meiera dla PFS w oparciu o pierwszorzędowną analizę u 116 pacjentów włączonych do części B po minimum 15-miesięcznym okresie obserwacji.

**Rysunek 2: Szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, IERC (część B, N=116)**



Wycinki z guzów badano pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach guza i obecności MCV, stosując badanie immunohistochemiczne. Tabela 7 zawiera zestawienie wyników dla odsetka obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część B).

**Tabela 7: Odsetek obiektywnych odpowiedzi w oparciu o ekspresję PD-L1 i status MCV guza u pacjentów z przerzutowym MCC uczestniczących w badaniu EMR100070-003 (część B)**

	<b>Awelumab ORR (95% CI)*</b>
<b>Ekspresja PD-L1 z punktem odcięcia wynoszącym <math>\geq 1\%</math></b>	N=108 <sup>a</sup>
Dodatnia (n=21)	61,9% (38,4; 81,9)
Ujemna (n=87)	33,3% (23,6; 44,3)
<b>Status IHC-MCV guza</b>	N=107 <sup>b</sup>
Dodatni (n=70)	34,3% (23,3; 46,6)
Ujemny (n=37)	48,6% (31,9; 65,6)

IHC: badanie immunohistochemiczne; MCV: poliowirus związany z komórkami Merkla; ORR: odsetek obiektywnych odpowiedzi

\* ORR (data graniczna 02 maja 2019 r.)

<sup>a</sup> W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny ekspresji PD-L1

<sup>b</sup> W oparciu o dane uzyskane od pacjentów możliwych do oceny pod kątem statusu MCV z zastosowaniem badania immunohistochemicznego (IHC)

*Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (badanie B9991001)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awelumabu wykazano w randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu B9991001 z udziałem 700 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania 4-6 cykli chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą, która wymagała stosowania immunosupresji.

Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o najlepszą odpowiedź na chemioterapię (CR/PR vs stabilna choroba [ang. *stable disease*, SD] oraz umiejscowienie przerzutu (narząd wewnętrzny vs inne niż narząd wewnętrzny) w momencie rozpoczęcia chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu. Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do otrzymywania awelumabu w dawce 10 mg/kg mc.



w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z najlepszą opieką podtrzymującą (BSC) lub do samej BSC.

Podawanie awelumabu było dopuszczalne również po wystąpieniu progresji choroby zgodnej z definicją zawartą w kryteriach oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) wersja 1.1 ocenianej w oparciu o zaslepioną niezależną ocenę centralną (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR), jeśli pacjent był w stabilnym stanie klinicznym i w ocenie badacza uzyskiwał korzyści kliniczne. Ocenę stanu guza przeprowadzano na początku badania, po 8 tygodniach od randomizacji, a następnie co 8 tygodni aż do 12 miesięcy po randomizacji, następnie co 12 tygodni aż do udokumentowania potwierdzonego postępu choroby przez BICR w oparciu o kryteria RECIST, wersja 1.1.

Cechy demograficzne i charakterystyka populacji na początku badania były zasadniczo dobrze zrównoważone między grupą otrzymującą awelumab w skojarzeniu z BSC i grupą otrzymującą samą BSC. Charakterystyka populacji na początku badania była następująca: mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres: od 32 do 90), 66% pacjentów miało 65 lat lub więcej, 77% stanowili mężczyźni, 67% pacjentów było rasy białej, a wynik w skali sprawności ECOG wynosił 0 (61%) lub 1 (39%) dla obu grup.

W ramach chemioterapii indukcyjnej pierwszego rzutu 56% pacjentów otrzymało cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, 38% pacjentów otrzymało karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną, a 6% pacjentów otrzymało cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną i karboplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną (tj. pacjenci otrzymali jeden cykl lub więcej cykli każdego ze skojarzeń). Najlepszą odpowiedzią na chemioterapię indukcyjną pierwszego rzutu była CR lub PR (72%), lub SD (28%). Przerzuty przed chemioterapią były umiejscowione w narządach wewnętrznych (55%) lub innych miejscach niż narządy wewnętrzne (45%). Pięćdziesiąt jeden procent pacjentów miało guzy z ekspresją PD-L1. Sześć procent pacjentów w grupie awelumabu z BSC i 44% pacjentów w grupie samej BSC otrzymało inny inhibitor punktu kontrolnego PD-1/PD-L1 po przerwaniu leczenia.

Pierwszorzędownym pomiarem oceny skuteczności był czas przeżycia całkowitego (OS) wszystkich zrandomizowanych pacjentów i pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1. Dodatkowym pomiarem oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji (PFS) wg oceny BIRC w oparciu o kryteria RECIST, wersja 1.1. Wyniki skuteczności mierzono od czasu randomizacji po 4 do 6 cyklach chemioterapii indukcyjnej opartej na pochodnych platyny.

Status PD-L1 guza oceniano z użyciem testu Ventana PD-L1 (SP263). Wynik dodatni ekspresji PD-L1 zdefiniowano jako  $\geq 25\%$  zabarwionych komórek guza wskazujących na ekspresję PD-L1; lub  $\geq 25\%$  zabarwionych komórek odpornościowych wskazujących na ekspresję PD-L1, jeśli  $> 1\%$  obszaru guza zawierał komórki odpornościowe; lub 100% zabarwionych komórek odpornościowych wskazujących na ekspresję PD-L1, jeśli = 1% obszaru guza zawierał komórki odpornościowe.

We wstępnie określonej analizie okresowej (data zakończenia zbierania danych 21 października 2019 r.) badanie B9991001 osiągnęło swój pierwszorzędowny punkt końcowy dla OS w obu równorzędnych pierwszorzędownych populacjach: u wszystkich zrandomizowanych pacjentów z medianą OS wynoszącą 21,4 miesiąca (95% CI: 18,9; 26,1; HR 0,69; 95% CI: 0,556; 0,863) w grupie otrzymującej awelumab w skojarzeniu z BSC i z medianą OS wynoszącą 14,3 miesiąca (95% CI: 12,9; 17,8) w grupie otrzymującej samą BSC. Wśród pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1 nie osiągnięto mediany OS (95% CI: 20,3; nie osiągnięto; HR 0,56; 95% CI: 0,404; 0,787) w grupie otrzymującej awelumab w skojarzeniu z BSC, natomiast mediana OS w grupie otrzymującej samą BSC wynosiła 17,1 miesiąca (95% CI: 13,5; 23,7). W tabeli 8, na rysunku 3 i na rysunku 4 poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki OS z datą zakończenia zbierania danych 19 stycznia 2020 r. oraz dane dotyczące PFS z datą zakończenia zbierania danych 21 października 2019 r.

**Tabela 8: Wyniki skuteczności w oparciu o ekspresję PD-L1 w badaniu B9991001**

Punkty końcowe skuteczności	Awelumab z BSC (N=350)	BSC (N=350)	Awelumab z BSC (N=189)	BSC (N=169)	Awelumab z BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Wszyscy zrandomizowani pacjenci		Guzy z ekspresją PD-L1		Guzy bez ekspresji PD-L1 <sup>c</sup>	
<b>Czas przeżycia całkowitego (OS)<sup>a</sup></b>						
Zdarzenia (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Mediana w miesiącach	22,1	14,6	NE	17,5	18,9	13,4
(95% CI)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; NE)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Współczynnik ryzyka	0,70		0,60		0,83	
(95% CI)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
2-stronna wartość p <sup>d</sup>	0,0008		0,0019		-	
<b>Czas przeżycia bez progresji (PFS)<sup>b, e, f</sup></b>						
Zdarzenia (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Mediana w miesiącach	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(95% CI)	(3,5; 5,5)	(1,9; 2,7)	(3,7; 7,4)	(1,9; 3,5)	(2,0; 3,7)	(1,9; 2,1)
Współczynnik ryzyka	0,62		0,56		0,63	
(95% CI)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
2-stronna wartość p <sup>d</sup>	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: przedział ufności; K-M: Kaplan-Meier; NE: niemożliwy do oszacowania

Uwaga: U 72 pacjentów (22 pacjentów w grupie awelumabu z BSC i 50 pacjentów w grupie samej BSC) występował guz z nieokreślonym statusem ekspresji PD-L1

<sup>a</sup> Data zakończenia zbierania danych dotyczących OS 19 stycznia 2020 r.

<sup>b</sup> Data zakończenia zbierania danych dotyczących PFS 21 października 2019 r.

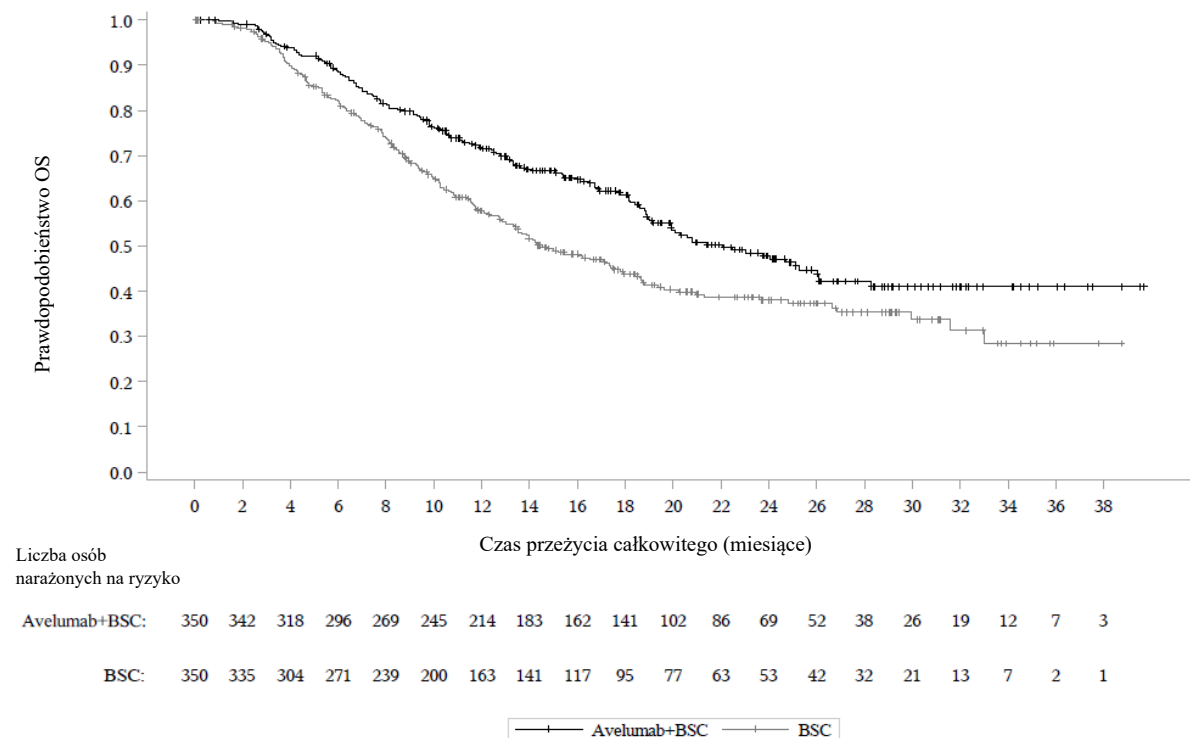
<sup>c</sup> Analizy w populacji bez ekspresji PD-L1 były eksploracyjne i nie przeprowadzono żadnych formalnych badań

<sup>d</sup> Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank

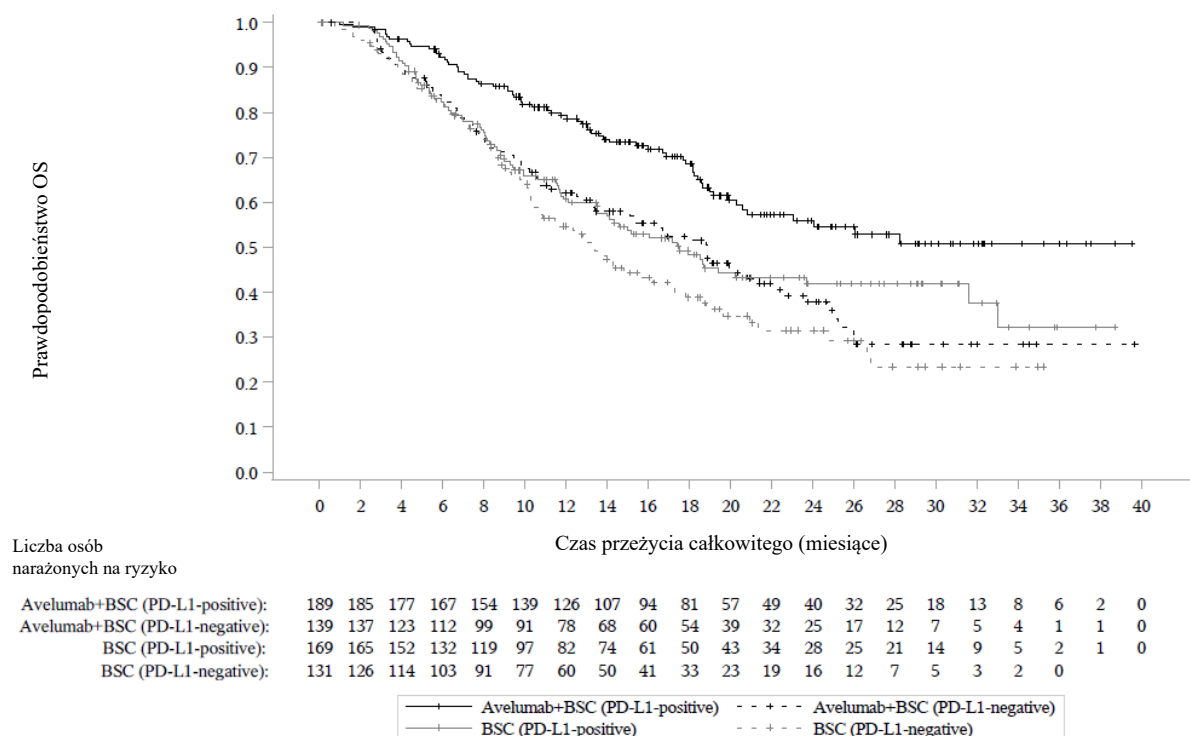
<sup>e</sup> W oparciu o ocenę BICR wg kryteriów RECIST, wersja 1.1

<sup>f</sup> Przyczyny cenzurowania PFS są oparte na porządku hierarchicznym: brak prawidłowej oceny na początku badania, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej, zdarzenie po 2 lub więcej pominiętych ocenach, wycofanie zgody, utrata pacjenta z obserwacji, brak prawidłowej oceny guza po punkcie początkowym, kontynuacja bez zdarzenia

**Rysunek 3: Szacowany czas przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o ekspresję PD-L1 (data zakończenia zbierania danych 19 stycznia 2020 r.) – cała populacja objęta analizą**

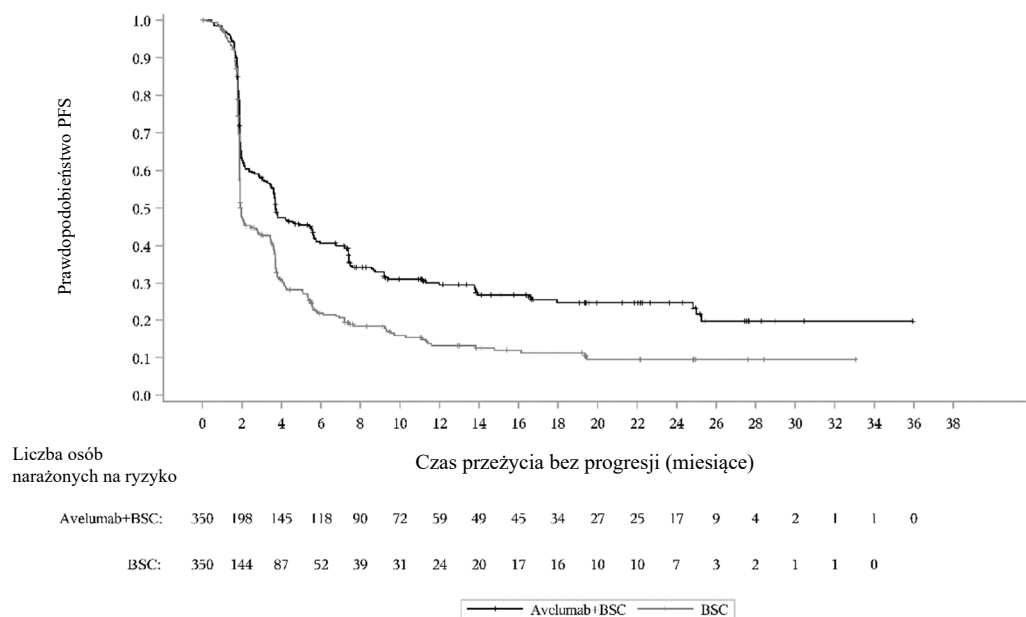


(A): Wszyscy zrandomizowani pacjenci

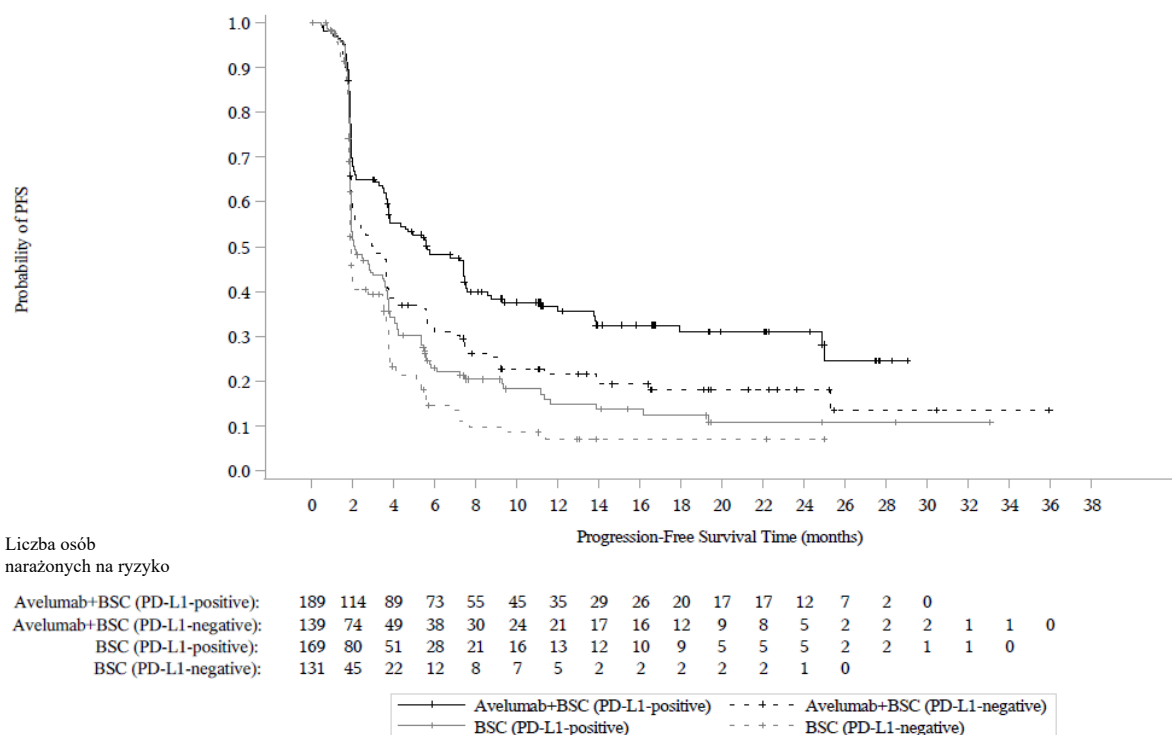


(B): Pacjenci według ekspresji PD-L1

**Rysunek 4: Szacowany czas przeżycia bez progresji (PFS) wg Kaplana-Meiera w oparciu o ekspresję PD-L1 według oceny BICR (RECIST, wersja 1.1.) (data zakończenia zbierania danych 21 października 2019 r.) – cała populacja objęta analizą**



(A): Wszyscy zrandomizowani pacjenci



(B): Pacjenci według ekspresji PD-L1

Rak nerkowokomórkowy (badanie B9991003)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awelumabu w skojarzeniu z aktyty nibem wykazano w randomizowanym, wielośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu B9991003 dotyczącym stosowania awelumabu w skojarzeniu z aktyty nibem u 886 pacjentów z nieleczonym zaawansowanym lub przerzutowym RCC z komponentem jasnokomórkowym.

Pacjentów włączano do badania niezależnie od prognostycznych grup ryzyka lub ekspresji guza PD-L1 i musieli wykazywać co najmniej jedną zmianę mierzalną według definicji kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) wersja 1.1, która wcześniej nie była napromieniowywana. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci, którzy otrzymywali w przeszłości leczenie ogólnoustrojowe przeciwko zaawansowanemu lub przerzutowemu RCC; którzy otrzymywali w przeszłości ogólnoustrojową immunoterapię z zastosowaniem IL-2, IFN- $\alpha$ , przeciwciał anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4, lub z aktywnymi przerzutami do mózgu; z aktywną chorobą autoimmunologiczną, która może ulec pogorszeniu po otrzymaniu produktów immunostymulujących; z innymi nowotworami złośliwymi w ciągu ostatnich 5 lat w wywiadzie; po przeszczepie narządu.

Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o wynik w skali sprawności ECOG (0 vs 1) i region (Stany Zjednoczone vs Kanada/Europa Zachodnia vs reszta świata). Pacjentów randomizowano (1:1) do jednej z następujących grup terapeutycznych:

- awelumab 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z aksytynibem 5 mg dwa razy na dobę doustnie (N=442). Pacjenci, którzy tolerowali 5 mg aksytynibu dwa razy na dobę bez związanych z aksytynibem działań niepożądanych 2. lub wyższego stopnia przez 2 kolejne tygodnie, mogli zwiększyć dawkę do 7 mg, a następnie do 10 mg dwa razy na dobę. Stosowanie aksytynibu można było przerwać lub zmniejszyć dawkę do 3 mg dwa razy na dobę, a następnie do 2 mg dwa razy na dobę w celu zmniejszenia toksyczności;
- sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę doustnie przez 4 tygodnie, po czym następowały 2 tygodnie przerwy (N=444), do progresji radiograficznej lub klinicznej, lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Leczenie awelumabem i aksytynibem kontynuowano do momentu progresji choroby, zdefiniowanej przez RECIST v1.1, ocenianej w oparciu o zaślepioną niezależną ocenę centralną (ang. *Blinded Independent Central Review*, BICR), lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Podawanie awelumabu i aksytynibu było dozwolone poza progresją choroby, zdefiniowaną przez RECIST, na podstawie oceny badacza stosunku korzyści do ryzyka i stanu klinicznego pacjenta, w tym stanu sprawności, objawów klinicznych, działań niepożądanych i danych laboratoryjnych. Większość (n=160; 71,4%) pacjentów z postępującą chorobą kontynuowała leczenie obydwoma produktami leczniczymi po progresji. Ocenę stanu nowotworu przeprowadzono na początku badania, po 6 tygodniach od randomizacji, a następnie co 6 tygodni, aż do 18 miesięcy po randomizacji, następnie co 12 tygodni, aż do udokumentowania potwierdzonego postępu choroby przez BICR.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi skuteczności był czas przeżycia bez progresji (PFS) oceniany w oparciu o BICR z wykorzystaniem kryteriów RECIST v1.1 i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym RCC z guzami z pozytywnym wynikiem ekspresji PD-L1 (poziom ekspresji PD-L1  $\geq$  1%). Do głównych drugorzędowych punktów końcowych należały PFS w oparciu o ocenę BICR z wykorzystaniem kryteriów RECIST v1.1 i OS niezależnie od ekspresji PD-L1. Status ekspresji PD-L1 oceniano za pośrednictwem badania immunohistochemicznego. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały obiektywną odpowiedź (ang. *objective response*, OR), czas do odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR).

Charakterystyka populacji badania: mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 27,0 do 88,0), 38% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, 75% stanowili mężczyźni, 75% pacjentów było rasy białej, a wynik sprawności w skali ECOG wynosił 0 (63%) lub 1 (37%).

Rozkład pacjentów w oparciu o grupy ryzyka wg IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) był następujący: 21% rokowanie korzystne, 62% pośrednie i 16% niekorzystne. Rozkład pacjentów w oparciu o grupy ryzyka wg MSKCC (ang. *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) wyglądał następująco: 22% rokowanie korzystne, 65% pośrednie i 11% niekorzystne.

W tabeli 9 i na rysunku 5 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności na podstawie momentu zakończenia zbierania danych 28 stycznia 2019 r. Wobec mediany obserwacji OS wynoszącej

19 miesięcy dane dotyczące OS były niedojrzałe, zawierając 27% zgonów. Obserwowany współczynnik ryzyka (ang. *Hazard Ratio*, HR) dla OS wyniósł 0,80 (95% CI: 0,616; 1,027) dla awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem w porównaniu do sunitynibu.

**Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu B9991003 u pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1**

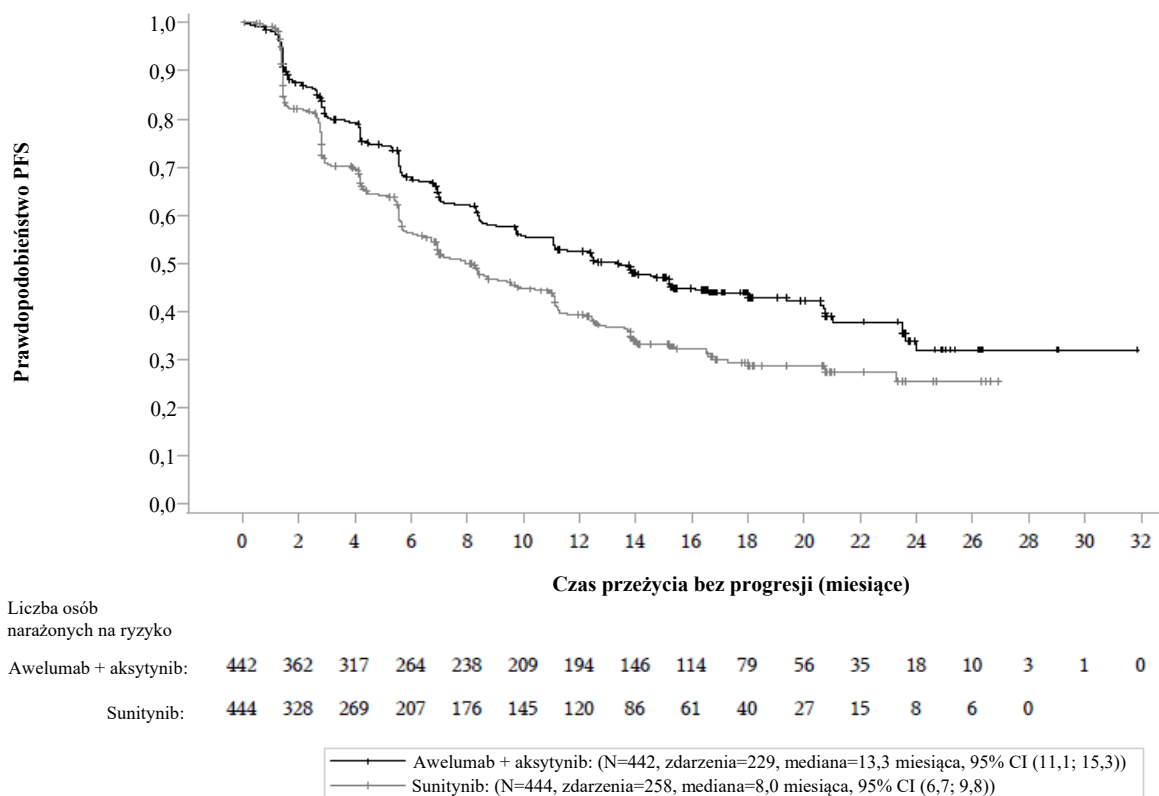
<b>Punkty końcowe skuteczności (w oparciu o ocenę BICR)</b>	<b>Awelumab plus akstytynib (N=442)</b>	<b>Sunitynib (N=444)</b>
<b>Czas przeżycia bez progresji (PFS)</b>		
Zdarzenia (%)	229 (52)	258 (58)
Mediana w miesiącach (95% CI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,69 (0,574; 0,825)	
Wartość p*	< 0,0001	
Odsetek PFS według K-M po 12 miesiącach, (95% CI)**	52,4% (47,4; 57,2)	39,2% (34,1; 44,2)
Odsetek PFS według K-M po 18 miesiącach, (95% CI)**	43,9% (38,8; 49,0)	29,3% (24,2; 34,6)
<b>Potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)</b>		
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) n (%) (95% CI)	232 (52,5) 47,7; 57,2	121 (27,3) 23,2; 31,6
Odpowiedź całkowita (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Odpowiedź częściowa (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
<b>Czas do odpowiedzi (TTR)</b>		
Mediana, miesiące (zakres)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)</b>		
Mediana, miesiące (95% CI)	18,5 (17,8; NE)	NE (16,4; NE)

BICR: zaślepią niezależna ocena centralna; CI: przedział ufności; K-M: Kaplan-Meier; NE: niemożliwy do oszacowania

\* 1-stronna wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank

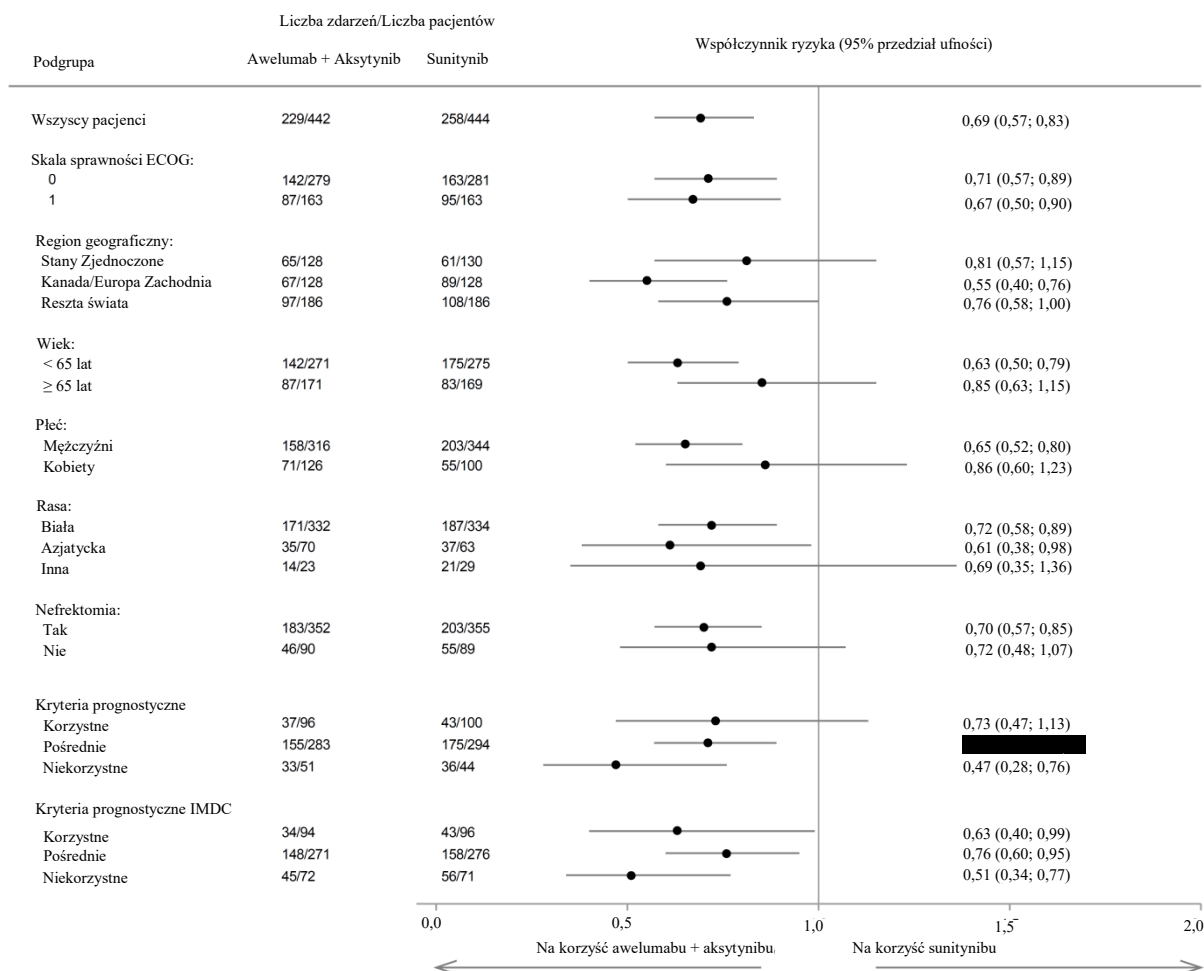
\*\* Wartości CI uzyskano w oparciu o transformację log-log z transformacją powrotną do niezmięnionej skali

**Rysunek 5: Szacowany czas przeżycia bez progresji wg Kaplana-Meiera w oparciu o ocenę BICR u pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1**



Poprawę w zakresie PFS obserwowano we wstępnie określonych podgrupach.

**Rysunek 6: Wykres forest plot przeżycia bez progresji na podstawie oceny BICR u pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1**



## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Bavencio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z MCC, z rakiem urotelialnym i z rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę awelumabu oceniono w oparciu o farmakokinetykę populacji dla awelumabu w monoterapii i awelumabu w skojarzeniu z aksyty nibem.

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacji dla awelumabu w monoterapii i w skojarzeniu z aksyty nibem nie przewiduje się żadnych istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na awelumab między podawaniem dawki 800 mg i dawki 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

## Dystrybucja

Przewiduje się, że dystrybucja awelumabu odbywa się w krążeniu ogólnoustrojowym i w mniejszym stopniu w przestrzeni pozakomórkowej. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 4,72 l.

W związku z ograniczoną dystrybucją w przestrzeni pozakomórkowej, objętość dystrybucji awelumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka. Zgodnie z przewidywaniami dla przeciwciała, awelumab nie wiąże się z białkami osocza w swoisty sposób.



### Eliminacja

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacji obejmującej 1 629 pacjentów, wartość całkowitego klirensu układowego (CL) wynosi 0,59 l na dobę. W analizie dodatkowej zaobserwowano, że CL awelumabu zmniejsza się z czasem: największe średnie maksymalne zmniejszenie (% współczynnik zmienności [ang. *coefficient of variation*, CV%]) od wartości w punkcie początkowym dla różnych rodzajów raka wynosiło około 32,1% (CV 36,2%).

Stan stacjonarny stężenia awelumabu uzyskiwano po około 4 do 6 tygodni (2 do 3 cykli) wielokrotnego podawania w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a kumulacja ustrojowa była około 1,25-krotna.

W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyki okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) przy zalecanej dawce wynosi 6,1 dnia.

### Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na awelumab wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawki od 10 mg/kg mc. do 20 mg/kg masy ciała, podawanej co 2 tygodnie.

W przypadku podawania awelumabu 10 mg/kg mc. w skojarzeniu z aksytynibem 5 mg, poszczególna ekspozycja na awelumab i aksytynib pozostawała niezmienna w porównaniu do indywidualnych substancji. Nie zaobserwowano żadnych przesłanek wskazujących na istotnie kliniczną zmianę w klirensie awelumabu z upływem czasu u pacjentów z zaawansowanym RCC.

### Szczególne grupy pacjentów

Populacyjna analiza farmakokinetyki wskazuje na brak różnic w całkowitym klirensie układowym awelumabu w zależności od wieku, płci, rasy, statusu PD-L1, wielkości guza, zaburzeń czynności nerek i łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby.

Całkowity klirens układowy zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała. Ekspozycja w stanie stacjonarnym była mniej więcej taka sama wśród szerokiego zakresu mas ciała (30 do 204 kg) dla dawki znormalizowanej dla masy ciała.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w klirensie awelumabu między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) 60 do 89 ml/min, klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*, CrCL) wg wzoru Cockcrofta-Gaulta; n=623), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 30 do 59 ml/min, n=320) i pacjentami z prawidłową czynnością nerek (GFR  $\geq$  90 ml/min, n=671).

Awelumabu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR 15 do 29 ml/min).

### Zaburzenia czynności wątroby

W populacyjnej analizie farmakokinetyki nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w klirensie awelumabu między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $\leq$  górnej granicy normy i aktywność AspAT  $>$  górnej granicy normy lub stężenie bilirubiny od 1 do 1,5 razy większe niż górna granica normy, n=217) i z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny i aktywność AspAT  $\leq$  górnej granicy normy, n=1 388). Zaburzenia czynności wątroby zdefiniowano w oparciu o kryteria Krajowego Instytutu ds. Raka (ang. *National Cancer Institute*, NCI) dla zaburzeń czynności wątroby.

Awelumabu nie badano u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $>$  3 razy niż górna granica normy).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym dożylnie dawek 20, 60 lub 140 mg na kg mc. raz na tydzień u małp cynomolgus przez 1 miesiąc i 3 miesiące, z 2-miesięcznym okresem powrotu do stanu normalnego następującym po 3-miesięcznym okresie dawkowania, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U małp otrzymujących awelumab w dawce  $\geq 20$  mg/kg mc. przez 3 miesiące obserwowano okołonaczyniowe nagromadzenie się komórek jednojądrzastych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Mimo że nie obserwowano jednoznacznego związku między dawką a reakcją, nie można wykluczyć, że było to związane z otrzymywaniem awelumabu.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu awelumabu na reprodukcję. Uważa się, że ścieżka PD-1/PD-L1 odgrywa rolę w podtrzymywaniu tolerancji wobec płodu w okresie ciąży. W mysich modelach ciąży wykazano, że blokowanie sygnalizacji PD-L1 zakłóca tolerancję wobec płodu i prowadzi do zwiększonej częstości poronień. Wyniki te wskazują na potencjalne ryzyko, że podanie awelumabu w okresie ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód, w tym zwiększać częstość poronień lub martwych urodzeń.

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze lub genotoksyczne awelumabu.

Nie przeprowadzono badań wpływu awelumabu na płodność. W 1-miesięcznym i 3-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp nie odnotowano istotnego wpływu na żeńskie narządy rozrodcze. Wiele samców małp poddanych badaniu nie osiągnęło dojrzałości płciowej, i w związku z tym, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących męskich narządów rozrodczych.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol  
Kwas octowy lodowaty  
Polisorbat 20  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

#### Zamknięta fiolka

3 lata

#### Po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu produkt leczniczy należy rozcieńczyć i natychmiast podać we wlewie.

#### Po przygotowaniu wlewu

Wykazano, że rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 20°C do 25°C i przy sztucznym oświetleniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy natychmiast podać we wlewie, chyba że metoda rozcieńczania

wyklucza ryzyko zanieczyszczenia drobnoustrojami. Jeśli roztwór nie jest użyty natychmiast, odpowiedzialność za warunki i okres przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 ml koncentratu w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy halobutylowej i aluminiowym zamknięciem ze zdejmowanym plastikowym wieczkiem.

Wielkość opakowania to 1 fiołka.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Bavencio jest kompatybilny z polietylenowymi, polipropylenowymi i wykonanymi z kopolimeru etylenu i octanu winylu workami infuzyjnymi, szklanymi butelkami, zestawami do infuzji z polichlorku winylu i filtrami linii infuzyjnych z błonami polieterosulfonowymi ze średnicą porów 0,2 mikrometra.

##### Instrukcja przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu do infuzji powinno odbywać się z zastosowaniem zasad aseptyki.

- Należy sprawdzić wzrokowo fiolkę czy nie występują cząstki stałe i przebarwienia. Produkt leczniczy Bavencio jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.
- Należy użyć worka infuzyjnego o odpowiedniej wielkości (najlepiej 250 ml) zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego Bavencio z fiolki (fiolek) i wstrzyknąć ją do worka infuzyjnego. Wszelkie częściowo zużyte lub puste fiolki należy wyrzucić.
- Rozcieńczony roztwór należy ostrożnie zmieszać, odwracając worek, aby uniknąć powstawania piany lub nadmiernego strącania się roztworu.
- Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i czy nie zawiera żadnych widocznych cząstek. Rozcieńczony roztwór należy podać natychmiast po przygotowaniu.
- Nie podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną. Roztwór do infuzji należy podać przez wbudowany lub podłączany jałowy, niepirogenny filtr o średnicy porów 0,2 mikrometra o niskim stopniu wiązania białka, jak opisano w punkcie 4.2.

Po podaniu produktu leczniczego Bavencio linię należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 4,5 mg/ml (0,45%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Nie zamrażać rozcieńczonego roztworu ani nie potrząsać nim. Jeśli produkt był przechowywany w lodówce, przed użyciem należy odczekać, aż rozcieńczony roztwór w workach infuzyjnych osiągnie temperaturę pokojową.

##### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1214/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.