MERCK

Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Avelumab.

Eine Durchstechflasche zu 10 ml enthält 200 mg Avelumab.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Die Lösung hat einen pH-Wert von 5,0 – 5,6 und eine Osmolalität zwischen 285 und 350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (*Merkel cell carcinoma*, MCC) angewendet.

Bavencio wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (*urothelial carcinoma*, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (*renal cell carcinoma*, RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Bavencio als Monotherapie beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht.

Die Verabreichung von Bavencio sollte gemäß dem empfohlenen Behandlungsplan fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Die empfohlene Dosis von Bavencio in Kombination mit Axitinib beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht, während Axitinib in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich oral (im Abstand von 12 Stunden) eingenommen wird. Die Anwendung erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Weitere Informationen zur Dosierung von Axitinib sind in der Axitinib-Produktinformation zu finden.

Prämedikation

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

Behandlungsmodifikationen

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

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

Behandlungsmodifikationen bei Anwendung von Bavencio in Kombination mit Axitinib

Wenn die Werte für ALT oder AST das ≥ 3fache der ULN, aber das < 5fache der ULN, oder für Gesamtbilirubin das ≥ 1,5fache der ULN, aber das < 3fache der ULN, betragen, sollte die Behandlung sowohl mit Bavencio als auch mit Axitinib unterbrochen werden, bis diese Nebenwirkungen auf den Grad 0 – 1 abgeklungen sind. Dauern die Nebenwirkungen länger an (mehr als 5 Tage), sollte eine Kortikosteroid-Therapie mit Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen in Erwägung gezogen werden. Nach der Erholung sollte die Wiederaufnahme der Behandlung mit Bavencio oder Axitinib oder eine sukzessive Wiederaufnahme der Behandlung mit sowohl Bavencio als auch Axitinib in Erwägung gezogen werden. Bei erneuter Behandlung mit Axitinib sollte eine Dosisreduktion gemäß der Axitinib-Produktinformation berücksichtigt werden.

Wenn die Werte für ALT oder AST das ≥ 5fache der ULN oder das > 3fache der ULN und gleichzeitig für Gesamtbilirubin das ≥ 2fache der ULN betragen oder der Wert für Gesamtbilirubin das ≥ 3fache der ULN beträgt, sollte die Behandlung sowohl mit Bavencio als auch Axitinib dauerhaft abgesetzt und eine Kortikosteroid-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Hinweis zur Dosisanpassung für Axitinib bei Anwendung mit Bavencio

Wird Bavencio in Kombination mit Axitinib angewendet, sind die empfohlenen Dosisanpassungen für Axitinib in der Axitinib-Produktinformation zu finden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bavencio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zu Bavencio werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, auch mit schwerem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rücken-

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

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

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

schmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.

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

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

Tritt eine infusionsbedingte Reaktion 1. oder 2. Grades erneut auf, kann der Patient unter engmaschiger Beobachtung nach geeigneter Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit und Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminika weiterhin mit

Avelumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

Daten aus Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AIE) das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen nach Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor, im Vergleich zum Risiko bei Patienten ohne vorbestehende AIE, erhöht sein könnte. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrundeliegenden AIE auf, die aber in der Mehrzahl leicht ausgeprägt und behandelbar waren.

Immunvermittelte Pneumonitis

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

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

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

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden, und andere Ursachen als eine immunvermittelte Hepatitis sind auszuschließen. Bei Ereignissen ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Kolitis sind auszuschließen. Bei Ereignissen ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

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

Immunvermittelte Pankreatitis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind gastroenterologische und Laboruntersuchungen (einschließlich bildgebender Verfahren) durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Pankreatitis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Pankreatitis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Pankreatitis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Myokarditis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind kardiologische und Laboruntersuchungen durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Myokarditis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids). Wenn nach 24-stündiger Kortikosteroid-Therapie keine Besserung eingetreten ist, sollte die Gabe zusätzlicher Immunsuppressiva (z. B. Mycophenolat, Infliximab, Antithymozytenglobulin) in Erwägung gezogen werden.

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Myokarditis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Myokarditis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

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

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

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

Nebenniereninsuffizienz

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

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion
Avelumab kann eine immunvermittelte Nephritis hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
Bei weniger als 1 % der Patienten wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Myasthenia gravis, Myasthenie-Syndrom, nicht-infektiöse Zystitis, Sarkoidose und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

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

Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)
Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, trat eine Hepatotoxizität mit ALT- und AST-Erhöhungen 3. und 4. Grades häufiger auf als im Vergleich zur Monotherapie mit Avelumab zu erwarten war (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten häufiger als bei einer Monotherapie mit Avelumab auf Veränderungen der Leberwerte und Symptome kontrolliert werden.

Bei einer Hepatotoxizität 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer Hepatotoxizität 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden. Bei Ereignissen vom Grad ≥ 2 sollte der Einsatz von Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Bei diesen Patientengruppen soll Avelumab mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Avelumab wird hauptsächlich über katabole Stoffwechselwege abgebaut, daher sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Die häufigsten unter Avelumab auftretenden Nebenwirkungen waren Ermüdung (30,0 %), Übelkeit (23,6 %), Diarrhö (18,5 %), Obstipation (18,1 %), verminderter Appetit (17,6 %), infusionsbedingte Reaktionen (15,9 %), Erbrechen (15,6 %) und Gewichtsabnahme (14,5 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ 3. Grades waren Anämie (5,6 %), Hypertonie (3,9 %), Hyponatriämie (3,6 %), Dyspnoe (3,5 %) und Abdominalschmerzen (2,6 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Avelumab als Monotherapie wurde bei 2 082 Patienten mit soliden Tumoren, auch mit metastasiertem MCC oder mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, untersucht. Diese Patienten erhielten 10 mg/kg Avelumab alle 2 Wochen im Rahmen klinischer Studien (siehe Tabelle 2).

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Nierenzellkarzinom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Axitinib wurde in zwei klinischen Studien bei 489 Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersucht, die Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen und Axitinib 5 mg oral zweimal täglich erhielten.

In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhö (62,8 %), Hypertonie (49,3 %), Ermüdung (42,9 %), Übelkeit (33,5 %), Dysphonie (32,7 %), verminderter Appetit (26,0 %), Hypothyreose (25,2 %), Husten (23,7 %), Kopfschmerzen (21,3 %), Dyspnoe (20,9 %) und Arthralgie (20,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 auf Seite 6 sind Nebenwirkungen gelistet, die in zwei klinischen Studien für 489 Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Avelumab in Kombination mit Axitinib gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Daten zu immunvermittelten Nebenwirkungen stammen von 2 082 Patienten, einschließlich 1 650 Patienten aus der Phase-I-Studie EMR100070-001 an Patienten mit soliden Tumoren, 88 Patienten aus Studie EMR100070-003 bei MCC und 344 Patienten aus Studie B9991001 bei UC unter Avelumab als Monotherapie, sowie von 489 Patienten aus den Studien B9991002 und B9991003 an Patienten mit RCC unter Avelumab in Kombination mit Axitinib (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab als Monotherapie

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Lymphopenie, Thrombozytopenie
Gelegentlich	Eosinophilie§
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Sarkoidose**
Selten	Anaphylaktische Reaktion, Typ-1-Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose*, Hyperthyreose*
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz*, Autoimmunthyreoiditis*, Thyreoiditis*, Autoimmunhypothyreose*
Selten	Akute Nebennierenrindeninsuffizienz*, Hypopituitarismus*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Hyponatriämie
Gelegentlich	Hyperglykämie*
Selten	Diabetes mellitus*, Diabetes mellitus Typ 1*
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Myasthenia gravis†, Myasthenie-Syndrom†
Selten	Guillain-Barré-Syndrom*, Miller-Fisher-Syndrom*
Augenerkrankungen	
Selten	Uveitis*
Herzerkrankungen	
Selten	Myokarditis*
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie
Gelegentlich	Hypotonie, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis*
Selten	Interstitielle Lungenerkrankung*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit
Gelegentlich	Ileus, Kolitis*
Selten	Pankreatitis*, Autoimmunkolitis*, Enterokolitis*, Autoimmunpankreatitis*, Enteritis*, Proktitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Autoimmunhepatitis*
Selten	Akutes Leberversagen*, Leberversagen*, Hepatitis*, Hepatotoxizität*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Pruritus*, Ausschlag*, trockene Haut, makulo-papulöser Ausschlag*
Gelegentlich	Ekzem, Dermatitis, Ausschlag mit Juckreiz*, Psoriasis*, Erythem*, erythematöser Ausschlag*, generalisierter Ausschlag*, makulöser Ausschlag*, papulöser Ausschlag*
Selten	Erythema multiforme*, Purpura*, Vitiligo*, generalisierter Pruritus*, exfoliative Dermatitis*, Pemphigoid*, psoriasiforme Dermatitis*, Arzneimittelausschlag*, Lichen planus*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Rückenschmerzen, Arthralgie
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis*, rheumatoide Arthritis*
Selten	Arthritis*, Polyarthritis*, Oligoarthritis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Nierenversagen*, Nephritis*
Selten	Tubulointerstitielle Nephritis*, nicht-infektiöse Zystitis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Fieber, peripheres Ödem
Häufig	Asthenie, Schüttelfrost, Influenza-ähnliche Erkrankung
Selten	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt
Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Lipase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Amylase erhöht
Gelegentlich	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht*, Aspartataminotransferase (AST) erhöht*, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*
Selten	Transaminasen erhöht*, Thyroxin frei erniedrigt*, Thyreotropin im Blut erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion

* Immunvermittelte Nebenwirkungen auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung
** Sarkoidose wurde in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die Avelumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie erhielten
† Nebenwirkungen, die über die gepoolte Analyse hinaus bei geschätzt 4 000 Patienten auftraten, die Avelumab als Monotherapie erhielten
§ Reaktion nur in Studie EMR100070-003 (Teil B) nach dem Stichtag der Datenerhebung für die gepoolte Analyse beobachtet, die Häufigkeit wurde daher geschätzt

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib in den klinischen Studien B9991002 und B9991003

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Pustulöser Ausschlag
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich	Lymphopenie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose
Häufig	Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis
Gelegentlich	Autoimmunthyreoiditis, Hypophysitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Hyperglykämie
Gelegentlich	Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Periphere Neuropathie
Gelegentlich	Myasthenia gravis, Myasthenie-Syndrom
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokarditis
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Hypotonie, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit, Kolitis
Gelegentlich	Autoimmunkolitis, Autoimmunpankreatitis, Enterokolitis, Ileus, nekrotisierende Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Anomale Leberfunktion
Gelegentlich	Hepatitis, Lebertoxizität, immunvermittelte Hepatitis, Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag, Pruritus

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Die Behandlungsleitlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis
Insgesamt entwickelten 1,3 % (28/2 082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 1 (weniger als 0,1 %) der Patienten tödlich. Bei 1 (weniger als 0,1 %) der Patienten lag eine immunvermittelte Pneumonitis 4. Grades und bei 6 (0,3 %) Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 2,5 Monate (Spanne: 3 Tage bis 13,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 8,1 Wochen (Spanne: 4 Tage bis mehr als 4,9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,4 % (9/2 082) Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 28 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 21 (75 %) dieser 28 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 9 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 18 (64,3 %) der 28 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten entwickelte keiner eine immunvermittelte Pneumonitis ≥ 3. Grades.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 3,7 Monate (Spanne: 2,7 Monate bis 8,6 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,6 Monate (Spanne: 3,3 Wochen bis mehr als 7,9 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 3 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 3,3 Monaten (Spanne: 3 Wochen bis 22,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 2 (66,7 %) der 3 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Hepatitis
Insgesamt entwickelten 1,0 % (21/2 082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 2 (0,1 %) Patienten tödlich, und bei 16 (0,8 %) Patienten lag eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 3,3 Monate (Spanne: 9 Tage bis 14,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis mehr als 7,4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,6 % (13/2 082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 21 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 20 (95,2 %) der 21 Patienten erhielten hoch-

Fortsetzung der Tabelle

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Häufig	Ausschlag mit Juckreiz, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Pruritus, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Dermatitis, Ekzem, generalisierter Ausschlag
Gelegentlich	Medikamentenausschlag, Erythema multiforme, Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Akute Nierenschädigung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Schüttelfrost, Asthenie, Fieber
Häufig	Peripheres Ödem, Influenza-ähnliche Erkrankung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht
Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Thyreotropin im Blut erniedrigt, Transaminasen erhöht
Gelegentlich	Leberfunktionstest erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion

dosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 17 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 4,1 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 12 (57,1 %) der 21 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 6,3 % (31/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten lag bei 18 (3,7 %) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades und bei 3 (0,6 %) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 4. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 2,3 Monate (Spanne: 2,1 Wochen bis 14,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,1 Wochen (Spanne: 2 Tage bis 8,9 Monate).

Avelumab wurde bei 4,7 % (23/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 31 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden gegen Hepatitis behandelt, wobei 30 (96,8 %) Patienten mit Kortikosteroiden und 1 Patient mit einem nicht-steroidalen Immunsuppressivum behandelt wurden. Achtundzwanzig (90,3 %) der 31 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,4 Wochen (Spanne: 1 Tag bis 10,2 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 27 (87,1 %) der 31 Patienten abgeklungen

Immunvermittelte Kolitis
Insgesamt entwickelten 1,5 % (31/2 082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 10 (0,5 %) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 2,0 Monate (Spanne: 2 Tage bis 11,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 5,9 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 14 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5 % (11/2 082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 31 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 19 (61,3 %) der 31 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 19 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 22 (71 %) der 31 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 2,7 % (13/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 9 (1,8 %) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 5,1 Monate (Spanne: 2,3 Wochen bis 14 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,4 % (2/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 13 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 12 (92,3 %) der 13 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,3 Wochen (Spanne: 5 Tage bis 4,6 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 10 (76,9 %) der 13 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Pankreatitis
Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1 % (1/4 000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pankreatitis, sowie 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter 2 (0,4 %) Fälle mit tödlichem Ausgang.

Immunvermittelte Myokarditis
Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1 % (5/4 000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Myokarditis, sowie 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter 2 (0,4 %) Fälle mit tödlichem Ausgang.

Immunvermittelte Endokrinopathien
Schilddrüsenerkrankungen
Insgesamt entwickelten 6,7 % (140/2 082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 127 (6,1 %) Patienten mit einer Hypothyreose, 23 (1,1 %) Patienten mit einer Hyperthyreose und 7 (0,3 %) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 4 (0,2 %) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 2 Wochen bis 12,8 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 3 Tage bis mehr als 27,6 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2 % (4/2 082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 14 (10 %) der 140 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 24,7 % (121/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 111 (22,7 %) Patienten mit einer Hypothyreose, 17 (3,5 %) Patienten mit einer Hyperthyreose und 7 (1,4 %) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 19,3 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 8 Tage bis mehr als 23,9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2 % (1/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 15 (12,4 %) der 121 Patienten abgeklungen.

Nebenniereninsuffizienz
Insgesamt entwickelten 0,5 % (11/2 082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 1 (weniger als 0,1 %) der Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 3,3 Monate (Spanne: 1 Tag bis 7,6 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 2 Tage bis mehr als 10,4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1 % (2/2 082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Alle 11 Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt und 5 (45,5 %) der 11 Patienten erhielten hoch dosierte systemische Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) über eine mediane Dauer von 2 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 24 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 3 (27,3 %) der Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 1,8 % (9/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 5,5 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 8,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,8 Monate (Spanne: 3 Tage bis mehr als 15,5 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Acht (88,9 %) Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 2 (25 %) der 8 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 5 Tage bis 11 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 4 (44,4 %) der 9 Patienten abgeklungen.

Diabetes mellitus Typ 1
Ein Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie trat bei 0,2 % (5/2 082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf. Bei allen 5 Patienten lag ein Diabetes mellitus Typ 1 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Diabetes mellitus Typ 1 betrug 3,3 Monate (Spanne: 1 Tag bis 18,7 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 14 Tage bis mehr als 4,8 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1 % (2/2 082) der Patienten wegen eines Diabetes mellitus Typ 1 abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war der Diabetes mellitus Typ 1 bei 2 (40 %) der Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 1,0 % (5/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,2 %) Patient ein Diabetes mellitus Typ 1 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Diabetes mellitus Typ 1 betrug 1,9 Monate (Spanne: 1,1 Monate bis 7,3 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2 % (1/489) der Patienten wegen eines Diabetes mellitus Typ 1 abgesetzt. Alle 5 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden mit Insulin behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war der Diabetes mellitus Typ 1 bei keinem der Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion
Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 0,3 % (7/2 082) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf. Bei 1 (weniger als 0,1 %) der Patienten lag eine immunvermittelte Nephritis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nephritis betrug 2,4 Monate (Spanne: 7,1 Wochen bis 21,9 Monate). Die mediane Dauer betrug 6,1 Monate (Spanne: 9 Tage bis 6,1 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2 % (4/2 082) der Patienten wegen einer immunvermittelten Nephritis abgesetzt. Alle 7 Patienten mit immunvermittelter Nephritis wurden mit Kortikosteroiden behandelt. 6 (85,7 %) dieser 7 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,5 Wochen (Spanne: 6 Tage bis 2,8 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Nephritis bei 4 (57,1 %) der Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 0,4 % (2/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nephritis. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Nephritis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nephritis betrug 1,2 Monate (Spanne: 2,9 Wochen bis 1,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,3 Wochen (Spanne: mehr als 4 Tage bis 1,3 Wochen).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nephritis abgesetzt. Beide Patienten mit immunvermittelter Nephritis wurden mit hochdosierten Kortikosteroiden über eine mediane Dauer von 1,1 Wochen (Spanne: 3 Tage bis 1,9 Wochen) behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Nephritis bei 1 (50 %) der 2 Patienten abgeklungen.

Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)
Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, traten ALT- und AST-Erhöhungen 3. und 4. Grades bei 9 % bzw. 7 % der Patienten auf.

Bei Patienten mit ALT-Werten, die das ≥ 3fache der ULN (Grad 2 – 4, n = 82) betrugen, gingen die ALT-Werte in 92 % der Fälle auf den Grad 0 – 1 zurück.

Unter den 73 Patienten, die erneut Avelumab (59 %) oder Axitinib (85 %) als Monotherapie oder beide Arzneimittel (55 %) erhielten, kam es bei 66 % nicht zu erneuten ALT-Werten, die das ≥ 3fache der ULN betragen.

Immunogenität
Bei der MCC-Population der Studie EMR107000-003 waren von den 204 Patienten (88 aus Teil A und 116 aus Teil B) mit mindestens einem validen Ergebnis für Anti-Avelumab-Antikörper zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, die Avelumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle 2 Wochen als intravenöse Infusion erhalten hatten, 189 (79 aus Teil A und 110 aus Teil B) für eine Bestimmung von therapiebedingten Anti-Avelumab-Antikörpern geeignet, wobei 16 (8,5 %) (7 aus Teil A und 9 aus Teil B) positiv getestet wurden.

Bei der UC-Population der Studie B9991001 waren von den 344 Patienten mit mindestens einem validen Ergebnis für Anti-Avelumab-Antikörper zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung, die Avelumab in einer Dosis von 10 mg/kg alle 2 Wochen als intravenöse Infusion zusätzlich zu bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen erhalten hatten, 325 für eine Bestimmung von therapiebedingten Anti-Avelumab-Antikörpern geeignet, wobei 62 (19,1 %) positiv getestet wurden.

Bei der RCC-Population der Studien B9991002 und B9991003 waren von den 480 Patienten mit mindestens einem validen Ergebnis für Anti-Avelumab-Antikörper zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung mit Avelumab (10 mg/kg alle 2 Wochen als intravenöse Infusion) in Kombination mit Axitinib (zweimal täglich 5 mg) 453 für eine Bestimmung von therapiebedingten Anti-Avelumab-Antikörpern geeignet, wobei 66 (14,6 %) positiv getestet wurden.

Insgesamt gab es bei der Entstehung von Anti-Avelumab-Antikörpern keine Hinweise auf eine Veränderung des pharmakokinetischen Profils, einer Zunahme der Inzidenz von Infusionsreaktionen oder Auswirkungen auf die Wirksamkeit. Die Bedeutung der neutralisierenden Antikörper (nAk) ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: http://www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FF04.

Wirkmechanismus

Avelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse G1 (IgG1), der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (programmierter Zelltod 1) und B7.1. Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische $CD8^+$ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Avelumab mittels antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) eine direkte Tumorzelllyse, die durch Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelt ist, induziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Merkelzellkarzinom (Studie EMR100070-003)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab wurde in der einarmigen, multizentrischen zweiteiligen Studie EMR100070-003 untersucht. Teil A wurde an Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem MCC durchgeführt, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie zur Behandlung von Fernmetastasen fortgeschritten war und die eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten hatten. Teil B umfasste Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem MCC, die zuvor noch keine systemische Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten hatten.

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

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

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

Studie 003 Teil A – vorbehandelte Patienten

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

Es erfolgte eine Wirksamkeitsanalyse bei allen 88 Patienten nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten. Die Patienten erhielten im Median 7 Dosen Avelumab (Spanne: 1 Dosis bis 95 Dosen), und die mediane Behandlungsdauer betrug 17 Wochen (Spanne: 2 Wochen bis 208 Wochen).

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

Insgesamt hatten 52 (59 %) Patienten eine vorherige Krebstherapie gegen MCC, 26 (30 %) Patienten zwei vorherige Therapien und 10 (11 %) Patienten 3 oder mehr vorherige Therapien erhalten. 47 (53 %) Patienten wiesen viszerale Metastasen auf.

In Tabelle 4 sind die Wirksamkeitsendpunkte für die Patienten zusammengefasst, die Avelumab in Teil A der Studie EMR100070-003 in der empfohlenen Dosis erhielten, mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten. Das Gesamtüberleben wurde in einer Analyse mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 44 Monaten untersucht. Das mediane OS betrug 12,6 Monate (95 % CI 7,5; 17,1).

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

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das PFS der 88 Patienten (Teil A) mit metastasiertem MCC sind in Abbildung 1 auf Seite 10 dargestellt.

Tumorproben wurden mithilfe einer für klinische-Studien spezifischen immunhistochemischen Analyse (IHC) („*Clinical-Trial Assay*“) hinsichtlich der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und auf das Merkelzell-Polyomavirus (MCV) getestet. Tabelle 5 auf Seite 10 fasst die objektiven Ansprechraten nach PD-L1-Expression und den MCV-Status der Patienten mit metastasiertem MCC in der Studie EMR100070-003 (Teil A) zusammen.

Studie 003 Teil B – Patienten ohne systemische Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung

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

Die primäre Analyse für Teil B umfasste 116 Patienten, die mindestens eine Dosis Avelumab erhalten hatten, mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 15 Monaten zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Datenschnitt am 02. Mai 2019).

Tabelle 4: Ansprechen von Patienten mit metastasiertem MCC auf Avelumab 10 mg/kg alle zwei Wochen in der Studie EMR100070-003 (Teil A)*

Wirksamkeitsendpunkte (Teil A) (nach RECIST v1.1 und IERC)	Ergebnisse (N = 88)
Objektive Ansprechrate (ORR)	
Ansprechrate, CR+PR** n (%)	29 (33,0 %)
(95 %-KI)	(23,3; 43,8)
Bestätigtes bestes Gesamtansprechen (BOR)	
Komplette Remission (CR)** n %	10 (11,4 %)
Partielle Remission (PR)** n (%)	19 (21,6 %)
Ansprechdauer (DOR)[a]	
Median, Monate	40,5
(95 %-KI)	(18, nicht bestimmbar)
Minimum, Maximum (Monate)	2,8; 41,5+
≥ 6 Monate nach K-M (95 %-KI)	93 % (75; 98)
≥ 12 Monate nach K-M (95 %-KI)	71 % (51; 85)
≥ 24 Monate nach K-M (95 %-KI)	67 % (47; 82)
≥ 36 Monate nach K-M (95 %-KI)	52 % (26; 73)
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
Medianes PFS, Monate	2,7
(95 %-KI)	(1,4; 6,9)
6-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	40 % (29; 50)
12-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	29 % (19; 39)
24-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	26 % (17; 36)
36-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	21 % (12; 32)

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

* Wirksamkeitsdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten (Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. September 2018)

** CR oder PR wurde bei einer späteren Tumorbeurteilung bestätigt

[a] Auf der Grundlage der Patientenzahl mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR)

Von den 116 Patienten waren 81 (70 %) männlich, das mediane Alter betrug 74 Jahre (Spanne: 41 Jahre bis 93 Jahre), 75 (65 %) der Patienten waren weißer Abstammung und 72 (62 %) der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0, während 44 (38 %) der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 1 aufwiesen.

In Tabelle 6 ist die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte einschließlich einer 24-Monats-Schätzung nach Kaplan-Meier für DOR und PFS für die Patienten zusammengefasst, die Avelumab in Teil B der Studie EMR100070-003 in der empfohlenen Dosis erhielten.

In Abbildung 2 auf Seite 11 sind die Kaplan-Meier-Schätzungen für das PFS in der primären Analyse bei 116 Patienten dargestellt, die in Teil B der Studie aufgenommen wurden, mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 15 Monaten.

Tumorproben wurden mithilfe einer für klinische-Studien spezifischen IHC-Analyse („*Clinical-Trial Assay*“) hinsichtlich der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und auf das MCV getestet. Tabelle 7 auf Seite 11 fasst die objektiven Ansprechraten nach PD-L1-Expression und den MCV-Status der Patienten mit metastasiertem MCC in der Studie EMR100070-003 (Teil B) zusammen.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom (Studie B9991001)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab wurde in Studie B9991001 gezeigt, einer randomisierten, multizentrischen, offenen Studie bei 700 Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, deren Erkrankung unter 4–6 Zyklen einer platinbasierten Erstlinien-Induktionschemotherapie nicht fortgeschritten war. Ausgeschlossen waren Patienten mit Autoimmunerkrankung oder einem Krankheitszustand, der eine Immunsuppression erforderte.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem besten Ansprechen auf die Chemotherapie (CR/PR vs. stabile Erkrankung [SD, *stable disease*]) und der Lokalisation der Metastasen (viszeral vs. nicht-viszeral) zum Zeitpunkt des Beginns der Erstlinien-Induktionschemotherapie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Avelumab in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen als intravenöse Infusion plus bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen (*Best Supportive Care* [BSC]) oder BSC allein.

Avelumab durfte auch nach einer Krankheitsprogression, die im Rahmen einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Bewertung (*Blinded Independent Central Review* [BICR]) gemäß den RECIST-Kriterien (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1 festgestellt wurde, angewendet werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen durch die Behandlung hatte. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte zu Studienbeginn,

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST v1.1 und IERC (Teil A, Nachbeobachtungszeit mindestens 36 Monate)

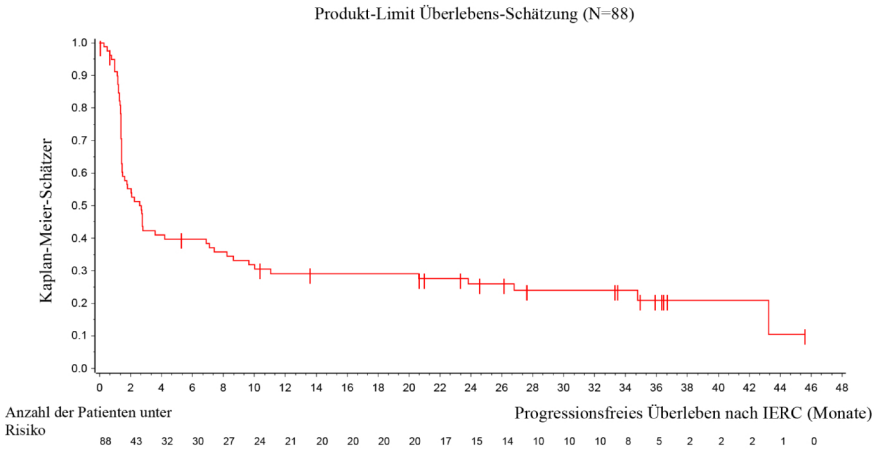


Tabelle 5: Objektive Ansprechraten nach PD-L1-Expression und MCV-Tumorstatus der Patienten mit metastasiertem MCC in der Studie EMR100070-003 (Teil A)

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

IHC: Immunhistochemie; MCV: Merkelzell-Polyomavirus; ORR: Objektive Ansprechrate
* ORR (Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. September 2018)
[a] Auf Grundlage der Daten von Patienten, bei denen die PD-L1-Expression ausgewertet werden konnte
[b] Auf Grundlage der Daten von Patienten, bei denen der MCV-Status immunhistochemisch ausgewertet werden konnte

Tabelle 6: Primäre Analyse des Ansprechens von Patienten mit metastasiertem MCC auf Avelumab 10 mg/kg alle zwei Wochen in der Studie EMR100070-003 (Teil B)*

Wirksamkeitsendpunkte (Teil B) (nach RECIST v1.1 und IERC)	**Ergebnisse (N = 116)**
Dauerhaftes Ansprechen	
≥ 6 Monate	30,2 %
(95 %-KI)	(22,0; 39,4)
Objektive Ansprechrate (ORR)	
Ansprechrate, CR+PR** n (%)	46 (39,7 %)
(95 %-KI)	(30,7; 49,2)
Bestätigtes bestes Gesamtansprechen (BOR)	
Komplette Remission (CR)** n %	19 (16,4 %)
Partielle Remission (PR)** n (%)	27 (23,3 %)
Ansprechdauer (DOR)[a]	
Median, Monate	18,2
(95 %-KI)	(11,3, nicht bestimmbar)
Minimum, Maximum (Monate)	1,2; 28,3
≥ 3 Monate nach K-M (95 %-KI)	89 % (75; 95)
≥ 6 Monate nach K-M (95 %-KI)	78 % (63; 87)
≥ 12 Monate nach K-M (95 %-KI)	66 % (50; 78)
≥ 18 Monate nach K-M (95 %-KI)	52 % (34; 67)
≥ 24 Monate nach K-M (95 %-KI)	45 % (25; 63)
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
Medianes PFS, Monate	4,1
(95 %-KI)	(1,4; 6,1)
3-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	51 % (42; 60)
6-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	41 % (32; 50)
12-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	31 % (23; 40)
24-monatiges PFS nach K-M (95 %-KI)	20 % (12; 30)

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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung der Tabelle

* Wirksamkeitsdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 15 Monaten (Zeitpunkt des Datenschnitts am 02. Mai 2019)
** CR oder PR wurde bei einer späteren Tumorbeurteilung bestätigt
[a] Auf der Grundlage der Zahl von Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Schätzungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST v1.1 und IERC (Teil B, N = 116)

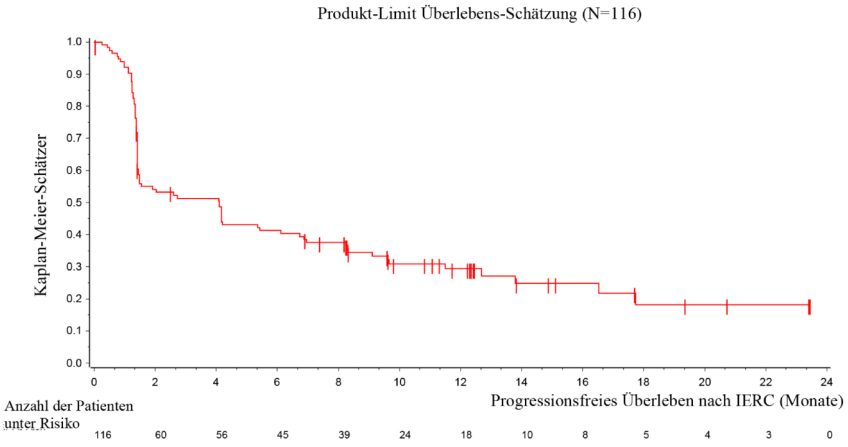


Tabelle 7: Objektive Ansprechraten nach PD-L1-Expression und MCV-Tumorstatus der Patienten mit metastasiertem MCC in der Studie EMR100070-003 (Teil B)

	Avelumab ORR (95 %-KI)*
PD-L1-Expression bei einem Cut-off von ≥ 1 %	N = 108[a]
Positiv (n = 21)	61,9 % (38,4; 81,9)
Negativ (n = 87)	33,3 % (23,6; 44,3)
MCV-Tumorstatus gemäß IHC	N = 107[b]
Positiv (n = 70)	34,3 % (23,3; 46,6)
Negativ (n = 37)	48,6 % (31,9; 65,6)

IHC: Immunhistochemie; MCV: Merkelzell-Polyomavirus; ORR: Objektive Ansprechrate
* ORR (Zeitpunkt des Datenschnitts am 02. Mai 2019)
[a] Auf Grundlage der Daten von Patienten, bei denen die PD-L1-Expression ausgewertet werden konnte
[b] Auf Grundlage der Daten von Patienten, bei denen der MCV-Status immunhistochemisch ausgewertet werden konnte

8 Wochen nach der Randomisierung, danach alle 8 Wochen über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten nach der Randomisierung und anschließend alle 12 Wochen bis zur dokumentierten und BICR-bestätigten Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1.

Die demographischen und Ausgangsmerkmale waren in den Gruppen mit Avelumab plus BSC und BSC allein generell gleichmäßig verteilt. Die Patienten beider Gruppen wiesen folgende Ausgangsmerkmale auf: medianes Alter von 69 Jahren (Spanne: 32 bis 90), 66 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter, 77 % waren männlich, 67 % waren Kaukasier und der ECOG-Performance-Status lag bei 0 (61 %) oder 1 (39 %).

Als Erstlinien-Induktionschemotherapie erhielten 56 % der Patienten Cisplatin plus Gemcitabin, 38 % wurden mit Carboplatin plus Gemcitabin behandelt und 6 % der Patienten wurde Cisplatin plus Gemcitabin und Carboplatin plus Gemcitabin verabreicht (d. h., diese Patienten erhielten einen oder mehrere Zyklen jeder Kombination). Das beste Ansprechen auf die Erstlinien-Induktionschemotherapie war eine CR bzw. PR (72 %) oder SD (28 %). Vor der Chemotherapie lagen viszerale (55 %) oder nicht-viszerale (45 %) Metastasen vor. 51 % der Patienten wiesen PD-L1-positive Tumoren auf. Nach Absetzen der Behandlung erhielten 6 % der Patienten in der Gruppe mit Avelumab plus BSC und 44 % der Patienten, die nur mittels BSC behandelt wurden, einen anderen PD-1/PD-L1-Checkpoint-Inhibitor.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS) bei allen randomisierten Patienten und bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren. Das progressionsfreie Überleben (PFS) auf Grundlage der BICR-Beurteilung gemäß RECIST v1.1 war ein zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung nach 4 bis 6 Zyklen einer platinbasierten Induktionschemotherapie gemessen.

Der PD-L1-Status des Tumors wurde mit dem Test Ventana-PD-L1 (SP263) ermittelt. PD-L1-positiv war definiert als PD-L1-Färbung bei ≥ 25 % der Tumorzellen oder PD-L1-Färbung bei ≥ 25 % der Immunzellen, wenn > 1 % des Tumorbereichs Immunzellen enthielt, oder PD-L1-Färbung bei 100 % der Immunzellen, wenn = 1 % des Tumorbereichs Immunzellen enthielt.

Bei der vorab festgelegten Zwischenanalyse (Zeitpunkt des Datenschnitts: 21. Oktober 2019) erreichte die Studie B9991001 in beiden co-primären Populationen ihren primären Endpunkt bezüglich des OS: bei allen randomisierten Patienten mit einem medianen OS von 21,4 Monaten (95-%-KI: 18,9; 26,1; HR 0,69; 95 %-KI: 0,556; 0,863) in der Gruppe mit Avelumab plus BSC und mit einem medianen OS von 14,3 Monaten (95 %-KI: 12,9; 17,8) in der Gruppe, die nur mittels BSC behandelt wurde. Für Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren wurde das mediane OS in der Gruppe mit Avelumab plus BSC nicht erreicht (95 %-KI: 20,3; nicht erreicht; HR 0,56; 95 %-KI: 0,404; 0,787); in der Gruppe mit nur BSC betrug das mediane OS 17,1 Monate (95 %-KI: 13,5; 23,7). In Tabelle 8 auf Seite 12 sowie den nachstehenden Abbildungen 3 auf Seite 13 und 4 auf Seite 14 sind die aktualisierten Ergebnisse für das OS mit Zeitpunkt des Datenschnitts am 19. Januar 2020 und die PFS-Daten, bei denen der Datenschnitt am 21. Oktober 2019 erfolgte, dargestellt.

Nierenzellkarzinom (Studie B9991003)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Axitinib wurde in Studie B9991003 gezeigt, einer randomisierten, multizentrischen, offenen Studie, in der Avelumab in Kombination mit Axitinib bei 886 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem RCC angewendet wurde.

Die Aufnahme der Patienten erfolgte unabhängig von prognostischen Risikogruppen oder der Tumor PD-L1-Expression, wobei die Patienten mindestens eine messbare Läsion gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) Version 1.1 aufweisen mussten, die zuvor nicht bestrahlt wurde. Patienten mit vorheriger systemischer Therapie gegen das fortgeschrittene oder metastasierte RCC; mit vorheriger systemischer Immuntherapie mit IL-2 IFN-α, Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-CTLA-4-Antikörpern, aktiven Hirnmetastasen; aktiver Autoimmunerkrankung, die sich bei Gabe einer immunstimulatorischen Substanz verschlechtern könnte; einer Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorangegangenen 5 Jahren oder einer Organtransplantation waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte nach dem Performance-Status (PS) der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 *versus* 1) und der Region (USA *versus* Kanada/Westeuropa *versus* Rest der Welt). Die Patienten wurden randomisiert (1:1) einem der folgenden Behandlungsarme zugewiesen:

- Avelumab 10 mg/kg als intravenöse Infusion alle 2 Wochen in Kombination

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse nach PD-L1-Expression in Studie B9991001

Wirksamkeits-endpunkte	Avelumab plus BSC	BSC	Avelumab plus BSC	BSC	Avelumab plus BSC	BSC
	(N = 350)	(N = 350)	(N = 189)	(N = 169)	(N = 139)	(N = 131)
	Alle randomisierten Patienten		**PD-L1-positive Tumore**		**PD-L1-negative Tumore**[c]	
Gesamtüberleben (OS)[a]						
Ereignisse (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Median in Monaten	22,1	14,6	n.s.	17,5	18,9	13,4
(95-%-KI)	(19,0; 26,1)	(12,8; 17,8)	(20,6; n.s.)	(13,5; 31,6)	(13,3; 22,1)	(10,4; 17,3)
Hazard Ratio	0,70		0,60		0,83	
(95 %-KI)	(0,564; 0,862)		(0,439; 0,833)		(0,603; 1,131)	
2-seitiger p-Wert[d]	0,0008		0,0019		–	
Progressionsfreies Überleben (PFS)[b, e, f]						
Ereignisse (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Median in Monaten	3,7	2,0	5,7	2,1	3,0	1,9
(95 %-KI)	(3,5; 5,5)	(1,9; 2,7)	(3,7, 7,4)	(1,9; 3,5)	(2,0; 3,7)	(1,9; 2,1)
Hazard Ratio	0,62		0,56		0,63	
(95 %-KI)	(0,519; 0,751)		(0,431; 0,728)		(0,474; 0,847)	
2-seitiger p-Wert[d]	< 0,0001		< 0,0001		–	

KI: Konfidenzintervall; K-M: Kaplan-Meier, n. s.: nicht schätzbar
Hinweis: Bei 72 Patienten (22 Patienten in der Gruppe mit Avelumab plus BSC und 50 Patienten in der Gruppe mit BSC allein) war der PD-L1-Status des Tumors nicht bekannt.

[a] Zeitpunkt des Datenschnitts für OS: 19. Januar 2020
[b] Zeitpunkt des Datenschnitts für PFS: 21. Oktober 2019
[c] Analysen für die PD-L1-negative Population waren explorativ und es wurden keine formalen Tests durchgeführt
[d] p-Wert auf Grundlage von stratifiziertem Log-Rank-Test
[e] Auf Grundlage der BICR-Beurteilung gemäß RECIST v1.1
[f] Gründe für das Zensieren des PFS folgen der Reihe nach folgender Hierarchie: keine geeignete Beurteilung zu Studienbeginn, Beginn einer neuen Krebstherapie, Ereignis nach 2 oder mehr fehlenden Beurteilungen, Widerruf der Einwilligung, für die Nachbeobachtung nicht verfügbar (Lost-to-follow-up), keine geeignete Tumorbeurteilung nach Studienbeginn, fortlaufend ohne Auftreten eines Ereignisses

mit Axitinib 5 mg zweimal täglich oral (N = 442). Patienten, die 2 Wochen hintereinander Axitinib 5 mg zweimal täglich ohne Axitinib-bedingte unerwünschte Ereignisse 2. oder höheren Grades vertrugen, konnten die Dosis auf 7 mg und anschließend auf 10 mg zweimal täglich steigern. Zur Behandlung von Unverträglichkeiten konnte die Gabe von Axitinib unterbrochen oder auf 3 mg zweimal täglich und anschließend auf 2 mg zweimal täglich gesenkt werden.

- Sunitinib 50 mg einmal täglich oral für 4 Wochen, gefolgt von 2 behandlungsfreien Wochen (N = 444), bis zur radiologischen oder klinischen Progression oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde.

Die Behandlung mit Avelumab und Axitinib wurde fortgesetzt, bis laut verblindeter, unabhängiger, zentraler Bewertungen (*Blinded Independent Central Review*, BICR) eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (v1.1) auftrat oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wurde. Die Verabreichung von Avelumab und Axitinib konnte nach prüfärztlicher Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und des klinischen Zustands des Patienten einschließlich Performance-Status, klinischen Symptomen, unerwünschten Ereignissen und Laborwerten über die RECIST-definierte Krankheitsprogression hinaus fortgesetzt werden. Die meisten Patienten mit Krankheitsprogression (n = 160, 71,4 %) setzten die Behandlung mit beiden Arzneimitteln nach der Progression fort. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte zu Studienbeginn, 6 Wochen nach der Randomisierung, danach alle 6 Wochen über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten nach der Randomisierung und anschließend alle 12 Wochen bis zur dokumentierten und BICR-bestätigten Krankheitsprogression.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt anhand BICR unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien (v1.1), und das Gesamtüberleben (OS) bei der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die PD-L1-positive Tumoren aufwiesen (PD-L1-Expressionsgrad ≥ 1 %). Wichtige sekundäre Endpunkte waren PFS auf Grundlage der BICR-Beurteilung gemäß RECIST (v1.1) und OS unabhängig von der PD-L1-Expression. Der PD-L1-Status wurde immunhistochemisch bestimmt. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren das objektive Ansprechen (OR), Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR) und Ansprechdauer (DOR).

Merkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter von 61 Jahren (Spanne: 27,0 bis 88,0), 38 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter, 75 % waren männlich, 75 % waren Kaukasier und der ECOG-Performance-Status lag bei 0 (63 %) oder 1 (37 %).

21 % der Patienten wiesen ein günstiges Risikoprofil gemäß der *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) Klassifizierung auf, 62 % ein intermediäres und 16 % ein ungünstiges Risikoprofil. Gemäß der Einteilung des *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) wiesen 22 % der Patienten ein günstiges Risikoprofil, 65 % ein intermediäres und 11 % ein ungünstiges Risikoprofil auf.

Die in Tabelle 9 auf Seite 14 und Abbildung 5 auf Seite 15 aufgeführten Ergebnisse zur Wirksamkeit beziehen sich auf die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 28. Januar 2019 vorliegenden Daten. Bei einer medianen OS-Nachbeobachtung von 19 Monaten waren die OS-Daten mit 27 % Todesfällen unreif. Die beobachtete Hazard Ratio (HR) für das OS betrug 0,80 (95%-KI: 0,616; 1,027) für Avelumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib.

Eine Verbesserung des PFS wurde bei vordefinierten Subgruppen beobachtet.

Siehe Abbildung 6 auf Seite 15

Kinder und Jugendliche

Studie MS100070-0306 war eine multizentrische, offene Phase-I/II-Studie, in der die Dosis, Sicherheit und Verträglichkeit, Antitumoraktivität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Avelumab bei pädiatrischen Patienten zwischen 0 und unter 18 Jahren mit refraktären oder wiederkehrenden soliden Tumoren, darunter Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) und Lymphome, für die keine Standardtherapie verfügbar ist oder bestehende Therapien für den Patienten nicht geeignet waren, untersucht wurden.

21 pädiatrische Patienten, die zwischen 3 und 17 Jahre (11 Patienten ≤ 12 Jahre und 10 Patienten > 12 Jahre) alt waren, wurden in die Studie aufgenommen und erhielten intravenös entweder 10 mg/kg (N = 6) oder 20 mg/kg (N = 15) Avelumab alle 2 Wochen, bis eine bestätigte Progression auftrat oder es zum Tod oder zu einer unzumutbaren Toxizität kam.

Die primären Tumorklassifikationen waren Weichteil-/Knochensarkom (N = 12), ZNS-Malignitäten (N = 8) und gastrointestinales (GI) Karzinom (N = 1).

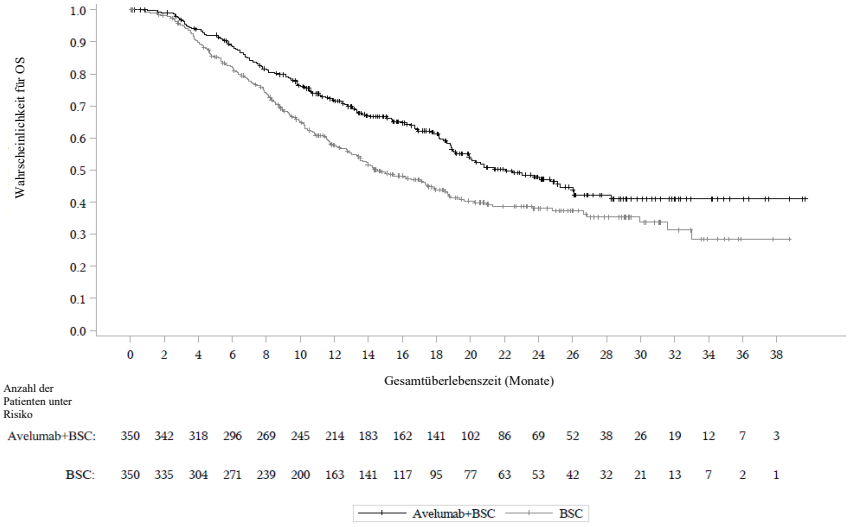
In dieser Studie gab es kein vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) gemäß Beurteilung nach RECIST 1.1.

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

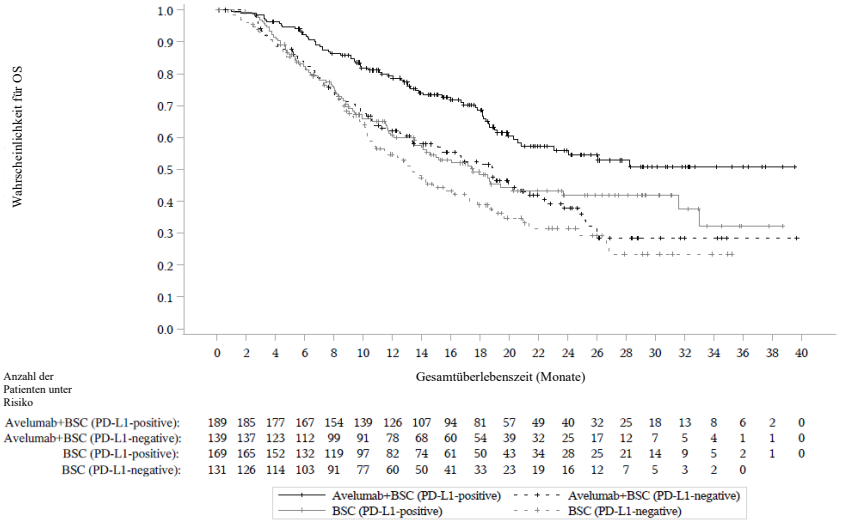
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Avelumab wurde anhand einer PK-Populationsanalyse sowohl für Avelumab als Monotherapie als auch für Avelumab in Kombination mit Axitinib beurteilt.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens (OS) nach PD-L1-Expression (Zeitpunkt des Datenschnitts: 19. Januar 2020) – Gesamtgruppe (Full Analysis Set)



(A): Alle randomisierten Patienten



(B): Patienten nach PD-L1-Expression

Auf Grundlage einer PK-Populationsanalyse für Avelumab als Monotherapie und in Kombination mit Axitinib werden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gegenüber Avelumab erwartet, wenn dieses alle 2 Wochen in Dosierungen von entweder 800 mg oder 10 mg/kg verabreicht wird.

Verteilung

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

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

Elimination

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 1 629 Patienten beträgt die systemische *Gesamtclearance* 0,59 l/Tag. In der zusätzlichen Analyse zeigte sich, dass sich die *Clearance* von Avelumab im Lauf der Zeit verringert: die größte mittlere maximale Reduktion (% Variationskoeffizient [CV%]) im Vergleich zum Ausgangswert bei verschiedenen Tumortypen betrug etwa 32,1 % (CV 36,2 %). Die *Steady-State*-Konzentrationen von Avelumab wurden bei wiederholter Gabe von 10 mg/kg alle 2 Wochen nach ca. 4 bis 6 Wochen (2 bis 3 Zyklen) erreicht, und die systemische Akkumulation betrug ungefähr das 1,25fache.

Auf der Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$) bei der empfohlenen Dosis 6,1 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Wurden 10 mg/kg Avelumab in Kombination mit 5 mg Axitinib angewendet, blieben die jeweiligen Expositionen gegenüber Avelumab und Axitinib im Vergleich zu den einzeln angewendeten Wirkstoffen unverändert. Es gab keine Hinweise dafür, dass im Laufe der Zeit eine klinisch relevante Änderung in der *Clearance* von Avelumab bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC zu erwarten ist.

Besondere Patientengruppen

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der *Clearance* von Avelumab bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Bilirubin zwischen dem 1- bis 1,5fachen der ULN, n = 217) und normaler Leberfunktion (Bilirubin und AST ≤ ULN, n = 1 388) festgestellt. Eingeschränkte Leberfunktion war entsprechend den Kriterien des *National Cancer Institute* (NCI) für hepatische Dysfunktion definiert.

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

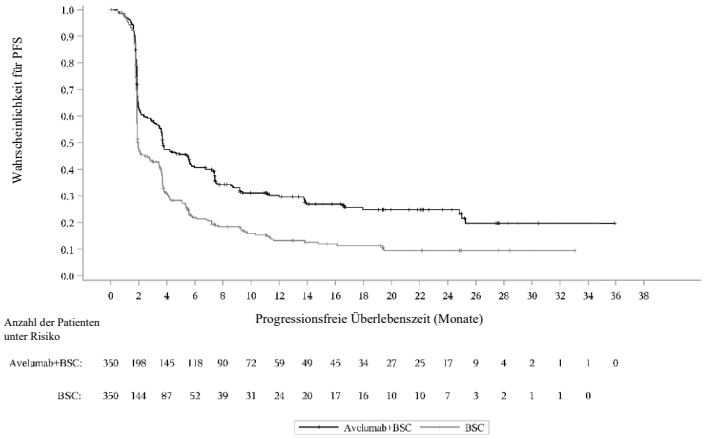
Kinder und Jugendliche

In Studie MS100070-0306 wurde die Pharmakokinetik von Avelumab bei 21 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren untersucht, die intravenös entweder 10 mg/kg (N = 6) oder 20 mg/kg (N = 15) Avelumab alle 2 Wochen erhielten, bis eine bestätigte Progression auftrat oder es zum Tod oder zu einer unzumutbaren Toxizität kam.

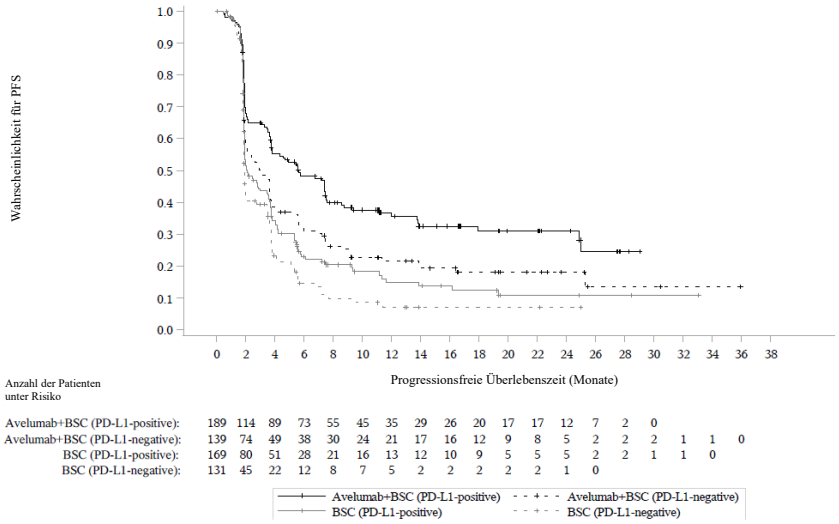
Die pädiatrischen PK-Parameter und die entsprechenden PK-Profile aller Patienten wurden auf Grundlage der Dosierung bewertet und nach Körpergewicht stratifiziert.

Die Exposition der pädiatrischen Patienten, die 20 mg/kg Avelumab erhielten, war ähnlich oder höher als diejenige, die bei Er-

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach PD-L1-Expression gemäß BICR-Beurteilung (RECIST v1.1) (Zeitpunkt des Datenschnitts: 21. Oktober 2019) – Gesamtgruppe (Full Analysis Set)



(A): Alle randomisierten Patienten



(B): Patienten nach PD-L1-Expression

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie B9991003 unabhängig von der PD-L1-Expression der Patienten

Wirksamkeitsendpunkte (auf Basis der BICR-Beurteilung)	Avelumab plus Axitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Ereignisse (%)	229 (52)	258 (58)
Median in Monaten (95%-KI)	13,3 (11,1; 15,3)	8,0 (6,7; 9,8)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,69 (0,574; 0,825)	
p-Wert*	< 0,0001	
12-monatiges PFS nach K-M (95%-KI)**	52,4 % (47,4; 57,2)	39,2 % (34,1; 44,2)
18-monatiges PFS nach K-M (95%-KI)**	43,9 % (38,8; 49,0)	29,3 % (24,2; 34,6)
Bestätigte objektive Ansprechrate (ORR)		
Objektive Ansprechrate (ORR) n (%)	232 (52,5)	121 (27,3)
(95%-KI)	47,7; 57,2	23,2; 31,6
Komplette Remission (CR) n (%)	17 (3,8)	9 (2,0)
Partielle Remission (PR) n (%)	215 (48,6)	112 (25,2)
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)		
Median, Monate (Spanne)	2,7 (1,2; 20,7)	4,0 (1,2; 18,0)
Ansprechdauer (DOR)		
Median, Monate (95%-KI)	18,5 (17,8; n.s.)	n.s. (16,4; n.s.)

BICR: Verblindete, unabhängige, zentrale Bewertungen; KI: Konfidenzintervall; K-M: Kaplan-Meier; n.s.: nicht schätzbar

* Einseitiger p-Wert auf Grundlage von stratifiziertem Log-Rank-Test

** KI abgeleitet unter Verwendung der log/log-Transformation mit Rücktransformation zu nicht transformierter Skala

wachsenen beobachtet wurde, die 10 mg/kg oder 800 mg Avelumab erhielten. Bei pädiatrischen Patienten, die 10 mg/kg Avelumab erhielten, war die Exposition geringer im Vergleich zu der bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Toxizitätsstudien an Cynomolgus-Affen, in denen 20, 60 oder 140 mg/kg Avelumab intravenös einmal wöchentlich für einen Monat und für drei Monate, gefolgt von einer zweimonatigen Erholungsphase nach der dreimonatigen Behandlungsphase, verabreicht wurde, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Gehirn und Rückenmark von Affen, die 3 Monate lang mit ≥ 20 mg/kg Avelumab behandelt wurden, waren perivaskuläre Infiltrate mononuklearer Zellen zu beobachten. Obwohl keine eindeutige Dosisabhängigkeit festgestellt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Befund mit der Behandlung mit Avelumab in Zusammenhang steht.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Essigsäure 99 %
Polysorbat 20
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzungen des progressionsfreien Überlebens aufgrund der BICR-Beurteilung unabhängig von der PD-L1-Expression der Patienten

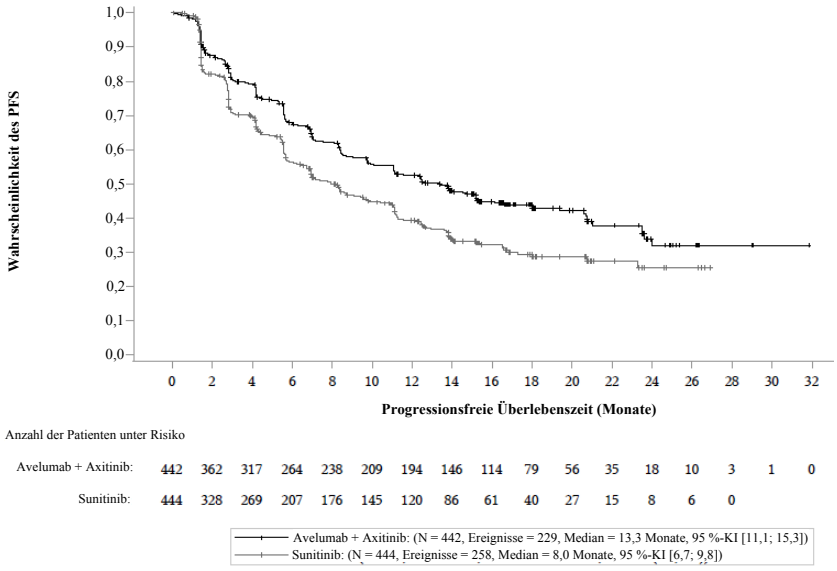
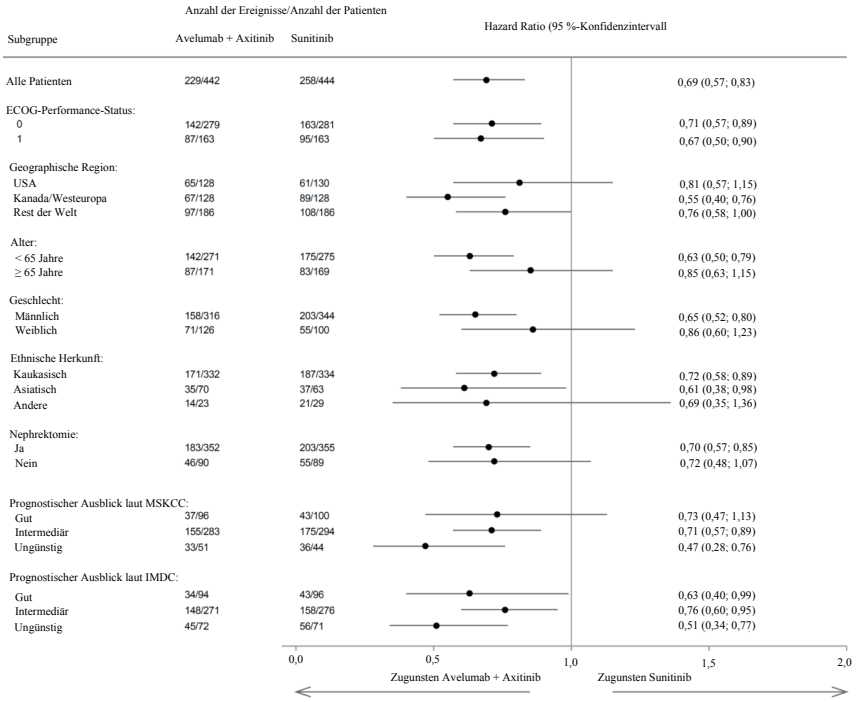


Abbildung 6: Forest-Plot des progressionsfreien Überlebens gemäß BICR-Beurteilung unabhängig von der PD-L1-Expression der Patienten



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

Nach Zubereitung der Infusion
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität der verdünnten Lösung ist wie folgt nachgewiesen:

Siehe Tabelle zur Aufbewahrung

Wenn durch die Verdünnungsmethode eine mikrobielle Kontamination nicht ausgeschlossen ist, sollte die verdünnte Lösung aus mikrobiologischer Sicht sofort infundiert werden. Falls die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Halobutylgummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit abnehmbarem Schnappdeckel aus Kunststoff.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Hinweise zur Handhabung
Die Zubereitung der Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.

- Die Durchstechflasche ist einer Sichtprüfung auf Schwebstoffe und Verfärbung zu unterziehen. Bavencio ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenn die Lösung trübe oder verfärbt erscheint oder Schwebstoffe enthält, ist die Durchstechflasche zu verwerfen.
- Es ist ein Infusionsbeutel geeigneter Größe (vorzugsweise 250 ml) mit entweder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zu verwenden. Das erforderliche Volumen von Bavencio ist aus der (den) Durchstechflasche(n) zu entnehmen und in den Infusionsbeutel zu geben. Teilweise gebrauchte oder leere Durchstechflaschen sind zu entsorgen.
- Die verdünnte Lösung ist zu mischen, indem der Beutel vorsichtig umgedreht wird, um Schaumbildung oder eine übermäßige Scherung der Lösung zu verhindern.
- Es ist darauf zu achten, dass die Lösung klar, farblos und frei von sichtbaren Schwebstoffen ist. Die verdünnte Lösung ist unmittelbar nach der Zubereitung anzuwenden.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch die gleiche intravenöse Leitung verabreicht werden. Die Infusionslösung wird über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern wie in Abschnitt 4.2 beschrieben verabreicht.

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

Die verdünnte Lösung nicht schütteln oder einfrieren. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank hat die verdünnte Lösung im Infusionsbeutel vor der Anwendung Raumtemperatur anzunehmen.

Infusionslösung	Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C, vor Licht geschützt	Aufbewahrung bei 20 °C bis 25 °C und Raumbeleuchtung
Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)	96 Stunden	72 Stunden
Natriumchlorid-Injektionslösung 4.5 mg/ml (0,45 %)	24 Stunden	24 Stunden

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1214/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH
Fachinfo-Service
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt