

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

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

#### **Yardımcı madde(ler):**

Sodyum hidroksit 3 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre (steril)

Berrak, renksiz ile hafif sarı arası çözelti.

Çözelti pH'si 5.0 - 5.6 arasındadır ve ozmolalite 270 ile 330 mOsm/kg arasındadır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

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

## Pozoloji

BAVENCIO'nun önerilen dozu, her 2 haftada bir 10 mg/kg olup, 60 dakika süresince intravenöz olarak uygulanır.

Hastalar BAVENCIO ile önerilen programa uygun şekilde hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar tedavi edilmelidir. Anlamlı klinik kötüleşme ile ilişkili olmayan ancak radyolojik olarak hastalık progresyonu görülen durumlarda hastalar tedaviye devam edebilir. Bu durumlar, yeni belirti oluşmaması veya varolan belirtilerin kötüleşmemesi, iki haftadan uzun süren performans statüsünde değişiklik olmaması ve ek tedaviye ihtiyaç duyulmaması olarak tanımlanmıştır.

## Premedikasyon

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

## Tedavi değişiklikleri

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

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

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

Tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet*	Tedavi değişikliği
İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar	Derece 1 infüzyon ile ilişkili reaksiyon	İnfüzyon hızı %50 oranında azaltılır.
	Derece 2 infüzyon ile ilişkili reaksiyon	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir; infüzyon %50 oranında daha yavaş hızda tekrar başlatılır.
	Derece 3 veya Derece 4 infüzyon ile ilişkili reaksiyon	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Pnömoni	Derece 2 pnömoni	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	Derece 3 veya Derece 4 pnömoni veya tekrarlayan Derece 2 pnömoni	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Hepatit	Aspartat aminotransferazın (AST) veya alanin aminotransferazın (ALT) üst normal limitin (ULN) >3 ve <5 katına kadar veya total bilirubin	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye

	değerinin üst normal limitin (ULN) >1.5 ve ≤ 3 katına kadar yükselmesi	kadar tedaviye ara verilir.
	AST veya ALT değerlerinin ULN'nin >5 katına kadar veya total bilirubin değerinin ULN'nin >3 katına kadar yükselmesi	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Kolit	Derece 2 veya Derece 3 kolit veya diyare	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	Derece 4 kolit veya diyare veya tekrarlayan Derece 3 kolit	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Endokrinopatiler (hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik, hiperglisemi)	Derece 3 veya Derece 4 endokrinopati	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
Nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Serum kreatin düzeyinin üst normal limitin (ULN) >1.5 ve ≤6 katına kadar yükselmesi	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	Serum kreatinin (ULN)>6 katı yükselmesi	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Diğer immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar (miyokardit, miyozit, hipopitüitarizm, üveit, Guillain-Barré sendromu dahil)	Aşağıdakilerden herhangi birisi için: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yukarıda tanımlanmamış immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonun Derece 2 veya Derece 3 klinik bulguları veya belirtileri</li> </ul>	Advers reaksiyonlar Derece 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir.
	Aşağıdakilerden herhangi birisi için: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hayatı tehdit eden ya da Derece 4 advers reaksiyon (hormon replasman tedavisi ile kontrol edilen endokrinopatiler hariç)</li> <li>• Tekrarlayan Derece 3 immün sistem ile ilişkili advers reaksiyon</li> <li>• Günde ≥10 mg prednizolon ya da eşdeğerine 12 haftadan fazla süre ile ihtiyaç duyulması</li> <li>• 12 hafta veya üzeri devam eden Derece 2 veya Derece 3 inatçı immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar</li> </ul>	Tedavi kalıcı olarak kesilir.

\* Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 4.0'e (NCI-CTCAE v.4) göre belirlenmiştir.

## **Uygulama şekli:**

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

BAVENCIO, 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti veya 4.5 mg/mL (%0.45) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ile seyreltilmelidir. Steril, pirojenik olmayan, düşük protein bağlama özelliğine sahip 0.2 mikrometrelik hat içi veya ek filtre kullanılarak 60 dakika süresince intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

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

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **Böbrek yetmezliği:**

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

### **Karaciğer yetmezliği:**

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

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

### **Geriatrik popülasyon:**

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

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

### **İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar**

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

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

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

Derece 1 infüzyon ile ilişkili reaksiyonlarda, infüzyon hızı, mevcut infüzyon için %50 oranında yavaşlatılmalıdır. Derece 2 infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar gösteren hastalarda,

infüzyon, hasta Derece 1'e gerileyinceye veya tamamen iyileşinceye kadar geçici olarak kesilmeli, ardından infüzyon hızı %50 daha yavaş olacak şekilde yeniden başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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

Klinik çalışmalarda, infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar gösteren hastaların %98.6'sı (433/439) ilk infüzyon ile ilişkili reaksiyonlarını ilk 4 infüzyon boyunca geliştirmiş olup, gelişen reaksiyonların %2.7'si (12/439) Derece  $\geq 3$  idi. Geriye kalan %1.4 (6/439) hasta infüzyon ile ilişkili reaksiyonlarını ilk 4 infüzyondan sonra geliştirmiş olup, bu reaksiyonların tümü Derece 1 veya Derece 2 idi.

#### İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar

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

İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyon şüphesinde, etiyojinin doğrulanması veya diğer nedenlerin dışlanması için yeterli değerlendirme yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak, BAVENCIO tedavisi durdurulmalı ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Bir advers reaksiyonun tedavisinde iyileşme olduktan sonra, kortikosteroid azaltımına başlanmalı ve en az 1 ay devam edilmelidir.

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

#### İmmün sistem ile ilişkili pnömoni

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

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

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

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

#### İmmün sistem ile ilişkili hepatit

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

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

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

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

#### İmmün sistem ile ilişkili kolit

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

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

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

#### İmmün sistem ile ilişkili endokrinopatiler

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

#### Tiroid bozuklukları (hipotiroidizm/hipertiroidizm)

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

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

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

#### Adrenal yetmezlik

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

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

#### Tip 1 diabetes mellitus

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

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

#### İmmün sistem ile ilişkili nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu

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

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

#### İmmün sistem ile ilişkili diğer advers reaksiyonlar

İmmün sistem ile ilişkili diğer klinik olarak önemli advers reaksiyonlar hastaların %1'inden azında bildirilmiştir; ölümcül vakalar dahil miyokardit, miyozit, hipopitüitarizm, üveit ve Guillain-Barré sendromu (bkz. bölüm 4.8).

İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyon şüphesinde, etiolojinin doğrulanması veya diğer nedenlerin dışlanması için yeterli değerlendirme yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak, BAVENCIO tedavisine ara verilmeli ve kortikosteroid uygulanmalıdır. İmmün sistem ile ilişkili advers reaksiyon, Derece 1 veya daha az olduğunda BAVENCIO ile tedaviye devam edilmeli ve kortikosteroid azaltılarak kesilmelidir. BAVENCIO, tekrarlayan tüm Derece 3 ve Derece 4 immün sistem ile ilişkili advers reaksiyon durumunda kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

#### Klinik çalışma dışı bırakılan hastalar

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

#### Sodyum içeriği

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

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

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

BAVENCIO ile ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir ek bilgi bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kullanım kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

##### **Gebelik dönemi**

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

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

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

##### **Laktasyon dönemi**

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

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

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

BAVENCIO'nun erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

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

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

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



#### 4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

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

Avelumabın güvenliliği, klinik çalışmalarda 2 haftada bir 10 mg/kg avelumab verilen metastatik MHK da dahil solid tümörleri olan 1.738 hastada değerlendirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda, avelumab ile görülen en yaygın advers reaksiyonlar yorgunluk (%32.4), bulantı (%25.1), diyare (%18.9), iştah azalması (%18.4), kabızlık (%18.4), infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (%17.1), kilo kaybı (%16.6) ve kusmadır (%16.2).

En yaygın görülen Derece  $\geq 3$  advers reaksiyonlar anemi (%6.0), dispne (%3.9) ve karın ağrısıdır (%3.0). Ciddi advers reaksiyonlar, immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4).

#### Advers reaksiyonların listesi

BAVENCIO 10mg/kg ile tedavi edilen metastatik MHK'lı 88 hastada bildirilen advers reaksiyonlar ve faz I çalışmasında başka solid tümörleri olan 1.650 hastada bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmektedir.

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

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

#### **Klinik çalışma EMR100070-003'te BAVENCIO ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar ve faz I çalışmada (EMR100070-001) diğer solid tümörler için bildirilen advers reaksiyonlar**

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Çok yaygın: Anemi  
Yaygın: Lenfopeni  
Yaygın olmayan: Trombositopeni, eozinofili<sup>§</sup>

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: İlaç aşırı duyarlılığı, aşırı duyarlılık anafilaktik reaksiyon, Tip I aşırı duyarlılık

##### **Endokrin hastalıklar:**

Yaygın: Hipotiroidizm\*  
Yaygın olmayan: Adrenal yetmezlik\*, hipertiroidizm\*, tirodit\*, otoimmün tirodit\*, akut adrenokortikal yetmezlik\*, otoimmün hipotiroidizm\*, hipopitüitarizm\*

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Çok yaygın: İştah azalması  
Yaygın olmayan: Diabetes mellitus\*, Tip 1 diabetes mellitus\*

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, periferik nöropati  
Yaygın olmayan: Guillain-Barré Sendromu\*

**Göz hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Üveit\*

**Kardiyak hastalıkları:**

Seyrek: Miyokardit\*

**Vasküler hastalıklar:**

Yaygın: Hipertansiyon, hipotansiyon  
Yaygın olmayan: Al basması

**Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları:**

Çok yaygın: Öksürük, dispne  
Yaygın: Pnömoni\*

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Bulantı, diyare, kabızlık, kusma, karın ağrısı  
Yaygın: Ağız kuruluğu  
Yaygın olmayan: Kolit\*, otoimmün kolit\*, enterokolit\*, ileus

**Hepato-bilier hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Otoimmün hepatit\*, akut karaciğer yetmezliği\*, karaciğer yetmezliği\*, hepatit\*

**Deri ve deri-altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Döküntü\*, kaşıntı\*, makülo-papüler döküntü\*, deride kuruluk  
Yaygın olmayan: Kaşıntılı döküntü\*, eritem\*, jeneralize döküntü\*, psöriyazis\*, eritematöz döküntü\*, maküler döküntü\*, papüler döküntü\*, ekfoliyatif dermatit\*, eritema multiforme\*, pemfigoid\*, jeneralize kaşıntı\*, egzama, dermatit

**Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Çok yaygın: Sırt ağrısı, artralji  
Yaygın: Miyalji  
Yaygın olmayan: Miyozit\*

**Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Tübülointerstisyel nefrit\*

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:**

Çok yaygın: Yorgunluk, ateş, periferik ödem  
Yaygın: Asteni, üşüme, grip benzeri hastalık

Yaygın olmayan: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu\*

### **Araştırmalar**

Çok yaygın: Kilo kaybı

Yaygın: Gama-glutamilttransferaz artışı, kan alkali fosfataz artışı, amilaz artışı, lipaz artışı, kan kreatinin artışı

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz (ALT) artışı\*, aspartat aminotransferaz (AST) artışı\*, kan kreatin fosfokinaz artışı\*, transaminaz artışı\*

### **Yaralanma ve zehirlenme**

Çok yaygın: İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon

\*Tıbbi incelemeye göre immün sistem ile ilişkili advers reaksiyon

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

### **Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi**

Aşağıdaki immün sistem ile ilişkili advers reaksiyonlara ilişkin veriler, faz I çalışma EMR100070-001'de diğer solid tümörleri olan 1,650 hastadan ve çalışma EMR100070-003'te avelumab verilen 88 hastadan elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

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

### **İmmün sistem ile ilişkili pnömoni**

Klinik çalışmalar süresince, hastaların %1.2'sinde (21/1,738) immün sistem ile ilişkili pnömoni görülmüştür. Bu hastalardan 1'inde (%0.1) ölümcül sonuçlu, 1'inde (%0.1) Derece 4 ve 5 hastada (%0.3) Derece 3 immün sistem ile ilişkili pnömoni mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili pnömoni başlangıcına kadar geçen medyan zaman 2.5 aydır (aralık: 3 gün-11 ay). Medyan süre 7 haftadır (aralık: 4 gün - >4 ay).

İmmün sistem ile ilişkili pnömoni nedeniyle %0,3 (6/1,738) hastada avelumab kullanımı kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili pnömonili 21 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 21 hastanın 17'si (%81) medyan 8 gün süreyle yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir (aralık: 1 gün-2.3 ay). İmmün sistem ile ilişkili pnömoni, 21 hastanın 12'sinde (%57) veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

### **İmmün sistem ile ilişkili hepatit**

Klinik çalışmalar süresince, hastaların %0.9'unda (16/1,738) immün sistem ile ilişkili hepatit görülmüştür. Bu hastalardan 2'sinde (%0.1) ölümcül sonuçlu ve 11'inde (%0.6) Derece 3 immün sistem ile ilişkili hepatit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili hepatit başlangıcına kadar geçen medyan zaman 3.2 aydır (aralık: 1 hafta-15 ay). Medyan süre 2.5 aydır (aralık: 1 gün - >7.4 ay).

İmmün sistem ile ilişkili hepatit nedeniyle avelumab kullanımı %0.5 (9/1,738) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili hepatiti olan 16 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 16 hastanın 15'i (%94) medyan 14 gün süreyle yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir (aralık: 1 gün-2.5 ay). İmmün sistem ile ilişkili hepatit, 16 hastanın 9'unda (%56) veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

### İmmün sistem ile ilişkili kolit

Klinik çalışmalar süresince, hastaların %1.5'i (26/1,738) immün sistem ile ilişkili kolit geliştirmiştir. Bu hastaların 7'sinde (%0.4) Derece 3 immün sistem ile ilişkili kolit mevcuttur.

İmmün sistem ile ilişkili kolit başlangıcına kadar geçen medyan zaman 2.1 aydır (aralık: 2 gün-11 ay). Medyan süre 6 haftadır (aralık: 1 gün - >14 ay).

İmmün sistem ile ilişkili kolit nedeniyle avelumab kullanımı %0.5 (9/1,738) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili koliti olan 26 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 26 hastanın 15'i (%58) medyan 19 gün süreyle yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir (aralık: 1 gün-2.3 ay). İmmün sistem ile ilişkili kolit, 26 hastanın 18'sinde (%70) veri kesim tarihinde geçmiştir.

### İmmün sistem ile ilişkili endokrinopatiler

#### *Tiroid bozuklukları*

Klinik çalışmalarda, %6 (98/1,738) hastada immün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklar gelişmiş olup, bu hastaların 90'ında (%5) hipotiroidizm, 7'sinde (%0.4) hipertiroidizm ve 4'ünde tiroidit (%0,2) mevcuttur. Bu hastaların 3'ünde (%0.2) Derece 3 immün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklar mevcuttur.

Tiroid bozukluk başlangıcına kadar geçen medyan zaman 2.8 aydır (aralık: 2 hafta-13 ay). Medyan süre hesaplanabilir değildir (aralık: 1 gün - >26 ay).

İmmün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklar nedeniyle avelumab tedavisi %0.1 (2/1,738) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili tiroid bozukluklar, 98 hastanın 7'sinde (%7) veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

### Adrenal yetmezlik

Klinik çalışmalar süresince, hastaların %0.5'i (8/1,738) immün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik geliştirmiştir. Bu hastaların 1 tanesinde (%0.1) Derece 3 adrenal yetmezlik görülmüştür.

İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik başlangıcına kadar geçen medyan zaman 2.5 aydır (aralık: 1 gün-8 ay). Medyan süre hesaplanabilir değildir (aralık: 2 gün - >6 ay).

İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezlik nedeniyle avelumab tedavisi %0.1 (2/1,738) hastada kesilmiştir. İmmün sistem ile ilişkili adrenal yetmezliği bulunan 8 hastanın tümü kortikosteroidlerle tedavi edilmiş ve 8 hastanın 4'üne (%50) yüksek doz sistemik kortikosteroid ( $\geq 40$  mg prednizon veya eşdeğeri) uygulanmış, ardından medyan 1 gün süreyle kortikosteroidler azaltılarak kesilmiştir (aralık: 1 gün-24 gün). Adrenal yetmezlik, 1 hastada kortikoid tedavi ile veri kesim tarihinde iyileşmiştir.

### Tip 1 diabetes mellitus

Alternatif etiyojisi olmaksızın Tip 1 diabetes mellitus, hastaların %0.1'inde (2/1,738) gelişmiştir; bunlar arasında BAVENCIO'nun kalıcı olarak kesilmesine neden olan iki adet Derece 3 reaksiyon vardır.

### İmmün sistem ile ilişkili nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu

İmmün sistem ile ilişkili nefrit, BAVENCIO verilen hastaların %0.1'inde (1/1,738) meydana gelmiş ve BAVENCIO'nun kalıcı olarak kesilmesine neden olmuştur.

### İmmünojenisite

2 haftada bir intravenöz infüzyon ile 10 mg/kg BAVENCIO verilen 1,738 hastanın 1,627'si, tedavi kaynaklı anti-ilaç antikorları (ADA) yönünden değerlendirilebilir durumda olmuştur ve 96'sı (%5.9) pozitif bulunmuştur. ADA pozitif hastalarda, infüzyon ile ilişkili reaksiyon riski artabilir (hayatının herhangi bir döneminde ADA pozitif bulunmuş hastalarda yaklaşık %40 ve hiçbir zaman ADA pozitif bulunmamış hastalarda yaklaşık %25). Düşük immünojenisite insidansı da dahil olmak üzere mevcut verilere bakıldığında, ADA'nın farmakokinetik, etkililik ve güvenlilik üzerindeki etkisi belirsizdir, ancak nötralizan antikorların (nAb) etkisi bilinmemektedir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar  
ATC kodu: L01XC31.

### Etki mekanizması

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

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

### Klinik etkililik ve güvenlilik

#### *Merkel hücreli karsinom (çalışma EMR100070-003)*

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

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

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

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

Bölüm A'da, primer sonlanım noktası, doğrulanmış en iyi genel yanıt (BOR); sekonder sonlanım noktaları ise yanıt süresi (DOR) ve progresyonsuz sağkalımdır (PFS).

Bölüm A'da, en az 18 aylık takip süresinden sonra 88 hastanın tümünde etkililik analizi yapılmıştır. Hastalar medyan 7 doz BAVENCIO (aralık: 1 doz - 61 doz) almıştır, medyan tedavi süresi 17 haftadır (aralık: 2 hafta - 132 hafta).

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

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

Çalışma EMR100070-003, Bölüm A'da önerilen dozda BAVENCIO uygulanan hastalarda etkililik sonlanım noktaları Tablo 2'de özet halinde gösterilmektedir.

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

<b>Etkililik sonlanım noktaları (Bölüm A) (RECIST v1.1, IERC uyarınca)</b>	<b>Bulgular (N=88)</b>
<b>Objektif yanıt oranı (ORR)</b>	
Yanıt oranı, CR+PR* n (%) (%95 GA)	29 (%33.0) (23,3, 43,8)
<b>Doğrulanmış en iyi genel yanıt (BOR)</b>	
Tam yanıt (CR)* n (%)	10 (%11.4)
Kısmi yanıt (PR)* n (%)	19 (%21.6)

<b>Yanıt süresi (DOR)<sup>a</sup></b>	
Medyan (ay)	NR
(%95 GA)	(18, hesaplanabilir değil)
Minimum, maksimum, aylar	2.8, 24.9+
K-M ile $\geq 6$ ay, (%95 GA)	%93 (75, 98)
K-M ile $\geq 12$ ay, (%95 GA)	%71 (51, 85)
<b>Progresyonsuz sağkalım (PFS)</b>	
Medyan PFS (ay)	2,7
(%95 GA)	(1,4, 6,9)
K-M ile 6 aylık PFS oranı, (%95 GA)	%40 (29, 50)
K-M ile 12 aylık PFS oranı, (%95 GA)	%29 (19, 39)

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

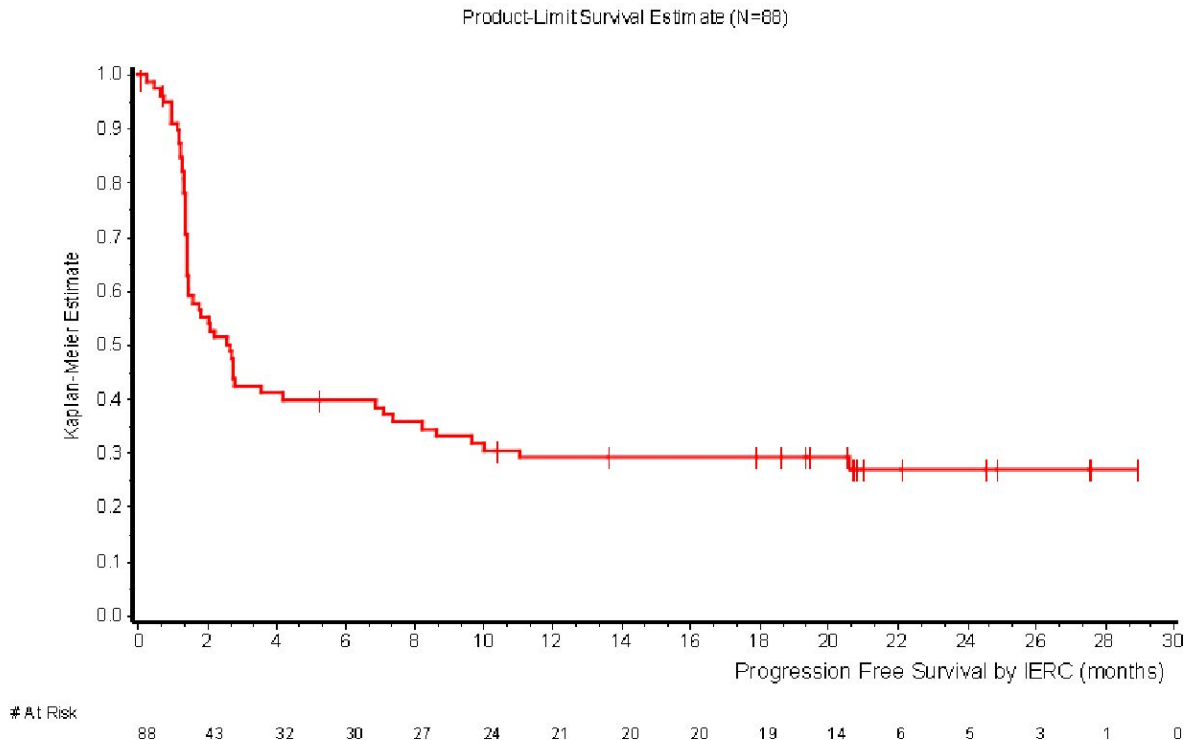
\* CR veya PR, müteakip tümör değerlendirmesinde doğrulandı.

<sup>a</sup> Yanıtı doğrulanmış (CR veya PR) hasta sayısına göre

BAVENCIO ilk dozundan sonra yanıt alınana kadar geçen medyan süre 6 haftadır (aralık: 4 hafta - 36 hafta). 29 hastanın (%76) 22'sinde yanıtın ilk BAVENCIO dozundan sonraki 7 hafta içinde alınmış olduğu bildirilmiştir.

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

### Şekil 1: RECIST v1.1, IERC uyarınca (Bölüm A) progresyonsuz sağkalımın (PFS) Kaplan-Meier hesaplamaları



Tümör numuneleri, bir araştırma immünohistokimya (IHK) analizi kullanılarak, PD-L1 tümör hücresi ekspresyonu ve Merkel hücreli polyomavirüs (MHV) yönünden değerlendirilmiştir.

Çalışma EMR100070-003'te (Bölüm A) metastatik MHK'lı hastaların PD-L1 ekspresyonu ve MHV statüsü Tablo 3'te özet halinde gösterilmektedir.

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

	<b>BAVENCIO ORR (%95 GA)</b>
<b>%1 kesme değerinde PD-L1 ekspresyonu</b> Pozitif (n=58) Negatif (n=16)	N=74 <sup>a</sup> %36.2 (24.0, 49.9) %18.8 (4.0, 45.6)
<b>%5 kesme değerinde PD-L1 ekspresyonu</b> Pozitif (n=19) Negatif (n=55)	N=74 <sup>a</sup> %57.9 (33.5, 79.7) %23.6 (13.2, 37.0)
<b>IHK-MCV tümör statüsü</b> Pozitif (n=46) Negatif (n=31)	N=77 <sup>b</sup> %28.3 (16.0, 43.5) %35.5 (19.2, 54.6)

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

<sup>a</sup> PD-L1 için değerlendirilebilir statüdeki hastalardan alınan verilere dayanır

<sup>b</sup> İmmünohistokimya (IHK) ile MHK için değerlendirilebilir statüdeki hastalardan elde edilen verilere göre

Prediktif bir biyomarkör olarak PD-L1'in klinik kullanımını MHK'da gösterilmemiştir.

Bölüm B'de, primer sonlanım noktası, en az 6 aydır süren objektif yanıt (tam yanıt (CR) veya kısmi yanıt (PR) olarak tanımlanan sürekli yanıt; sekonder sonlanım noktaları BOR, DOR, PFS ve OS'dir.

Bölüm B'de, ara etkililik analizi, en az bir doz verilen 39 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 30'u (%77) erkektir, medyan yaş 75'tir (aralık: 47-88 yaş), 33'ü (%85) beyaz ırktır ve ECOG performans statüsü 31 (%79) hastada 0 ve 8 (%21) hastada 1'dir. Veri kesim tarihinde 29 hasta en az 13 hafta takip edilmiştir.

Çalışma EMR100070-003, Bölüm B'de önerilen dozda BAVENCIO uygulanan hastalarda etkililik sonlanım noktaları Tablo 4'te özet halinde gösterilmektedir.

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

<b>Etkililik sonlanım noktaları (Bölüm B) (RECIST v1.1, IERC uyarınca)</b>	<b>Bulgular</b>
<b>Objektif yanıt oranı (ORR)</b> Yanıt oranı, CR+PR* n (%) (%95 GA)	(N=29) 18 (%62.1) (42,3, 79,3)
<b>Doğrulan en iyi genel yanıt (BOR)</b> Tam yanıt (CR)* n (%) Kısmi yanıt (PR)* n (%)	(N=29) 4 (%13.8) 14 (%48.3)



<b>Yanıt süresi (DOR)<sup>a</sup></b>	(N=29)
Medyan (ay)	NR
(%95 GA)	(4.0, hesaplanabilir değil)
Minimum, maksimum, aylar	1.2+, 8.3+
K-M ile $\geq 3$ ay, (%95 GA)	%93 (61, 99)
<b>Progresyonsuz sağkalım (PFS)</b>	(N=39)
Medyan PFS (ay)	9,1
(%95 GA)	(1.9, hesaplanabilir değil)
K-M ile 3 aylık PFS oranı, (%95 GA)	%67 (48, 80)

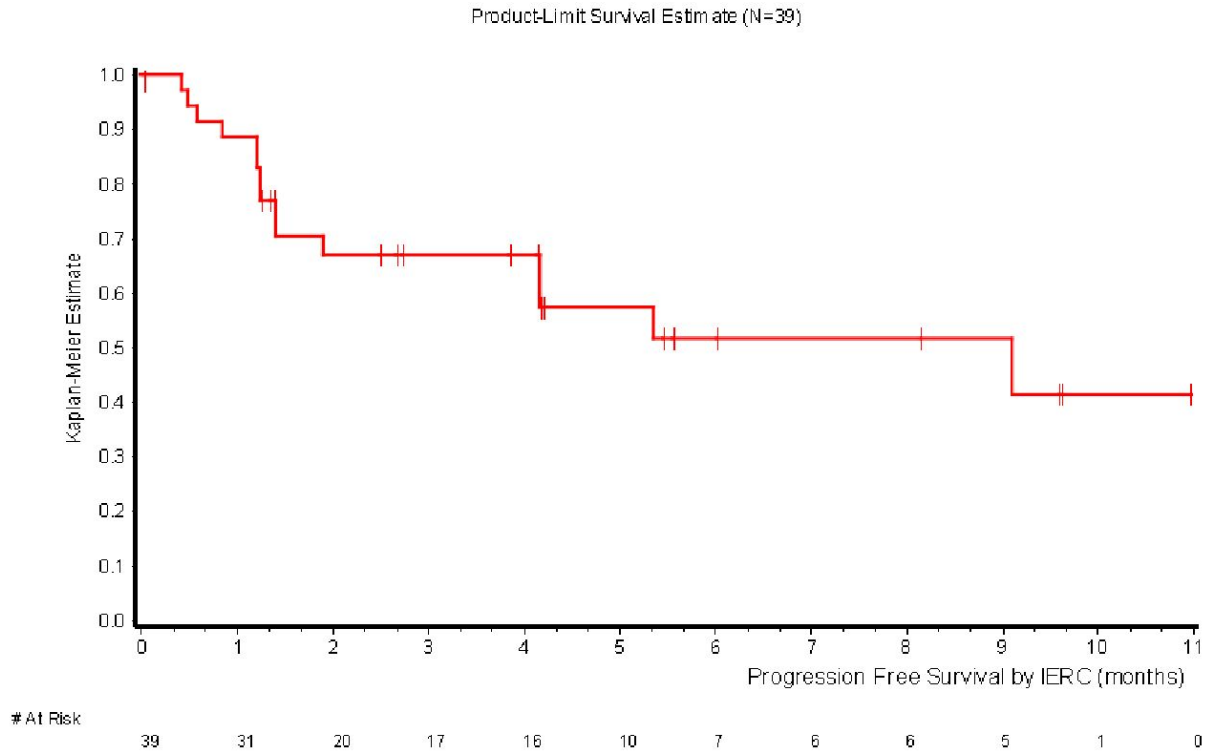
GA: Güven aralığı; RECIST: Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri; IERC: Bağımsız Sonlanım Noktası İnceleme Komitesi; K-M: Kaplan-Meier; NR: Erişilemedi; +sensörlü değeri gösterir.

\* CR veya PR, müteakip tümör değerlendirmesinde doğrulanmıştır.

<sup>a</sup> Yanıtı doğrulanmış (CR veya PR) hasta sayısına göre

Ara analiz için veri kesim tarihinden önce en az bir doz çalışma ilacı verilmiş olan, Bölüm B'ye kaydedilmiş 39 hasta için Kaplan-Meier eğrisi, Şekil 2'de gösterilmektedir.

## Şekil 2: RECIST v1.1, IERC uyarınca (Bölüm B) progresyonsuz sağkalımın (PFS) Kaplan-Meier hesaplamaları



## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Dağılım

BAVENCIO'nun sistemik dolaşımında ve daha az oranda hücre dışı boşlukta dağılım göstermesi beklenmektedir. Kararlı durum dağılım hacmi 4.72 L'dir.

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

#### Eliminasyon

1,629 hastadan elde edilen bir popülasyon farmakokinetiği analizine göre, total sistemik klirens değeri 0.59 L/gün'dür. Ek analizde, BAVENCIO klirensi'nin zamanla azaldığı tespit edilmiştir; farklı tümör tipleri ile başlangıç değerine kıyasla en büyük ortalama maksimal azalma (varyasyon katsayısı [CV%]) yaklaşık %32.1'dir (CV %36.2).

BAVENCIO'nun kararlı durum konsantrasyonlarına yaklaşık 4-6 hafta boyunca (2-3 döngü) 2 haftada bir 10 mg/kg'lık tekrarlı dozlama yapıldıktan sonra ulaşılmıştır ve sistemik birikim yaklaşık 1.25 kat olmuştur.

Önerilen dozda eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ), popülasyon PK analizine göre 6.1 gündür.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

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

#### Hastalardaki karakteristik özellikler

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

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

#### Böbrek yetmezliği

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

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

#### Karaciğer yetmezliği

Popülasyon PK analizinde, hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar (bilirubin  $\leq$ ULN ve AST>ULN veya ULN'nin 1-1.5 katı bilirubin, n=217) ile normal karaciğer fonksiyonlu (bilirubin ve AST $\leq$ ULN, n=1,388) hastalar arasında BAVENCIO klirensi açısından klinik olarak önemli farklılıklara rastlanmamıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) karaciğer fonksiyon bozukluğu kriterlerine göre tanımlanmıştır.

BAVENCIO, orta şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (bilirubin, ULN'nin 1.5-3 katı) veya şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (bilirubin, ULN'nin >3 katı) olan hastalarda incelenmemiştir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol  
Glasiyal Asetik Asit  
Polisorbat 20  
Sodyum hidroksit  
Enjeksiyonluk su

### 6.2 Geçimsizlikler

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

### 6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

Açıldıktan sonra

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

İnfüzyon hazırlandıktan sonra

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

#### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2°C-8°C'de saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

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

#### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Her karton kutuda 1 adet infüzyonluk çözelti içeren flakon bulunur.

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

BAVENCIO, polietilen, polipropilen ve etilen vinil asetat infüzyon torbaları, cam şişeler, polivinil klorür infüzyon setleri ve gözenekleri 0.2 mikrometre olan polietersülfon membranlı hat içi filtreler ile uyumludur.

#### Kullanma talimatları

İnfüzyon çözeltisi hazırlamak için aseptik teknik kullanılmalıdır.

- Flakon, partikül madde ve renk değişikliği yönünden görsel olarak incelenmelidir. BAVENCIO, berrak, renksiz ile hafif sarı arası bir çözeltidir. Çözelti bulanıksa, rengi değişmişse veya partikül maddeler içeriyorsa, flakon atılmalıdır.
- 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti veya 4.5 mg/mL (%0.45) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti içeren uygun boyutta (tercihen 250 mL) bir infüzyon torbası kullanılmalıdır. BAVENCIO, gereken hacimde flakon(lar)dan çekilmeli ve infüzyon torbasına aktarılmalıdır. Kısmi kullanılmış veya boş flakonlar atılmalıdır.
- Seyreltik çözelti, çözeltinin köpürmemesi veya yapısının fiziksel olarak bozulmaması için torba nazıkçe ters çevirerek karıştırılmalıdır.
- Çözelti incelenmeli ve berrak, renksiz ve görünür partiküllerden arındırılmış olduğundan emin olunmalıdır. Seyreltik çözelti, açılır açılmaz derhal kullanılmalıdır.
- Aynı intravenöz hattından başka tıbbi ürünlerle birlikte uygulama yapılmaz. İnfüzyon çözeltisi, Bölüm 4.2'de açıklandığı şekilde, steril, pirojenik olmayan, düşük protein bağlayıcı özelliğe sahip bir 0.2 mikrometrelik hat içi veya ek filtre kullanılarak uygulanır.

BAVENCIO uygulandıktan sonra, hat, 9 mg/mL (%0.9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti veya 4.5 mg/mL (%0.45) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti ile yıkanmalıdır.

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

#### İmha

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

#### 7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş.

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

**8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI**  
2019/399

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.08.2019  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**