



THÔNG TIN KÊ TOA



BAVENCIO[®]
avelumab 200mg/10mL



Rx**Bavencio® 200 mg/10 mL****Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc****Để xa tầm tay của trẻ em****Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng****THÀNH PHẦN**

Thành phần hoạt chất: mỗi mL dung dịch đậm đặc chứa 20 mg avelumab.
 Một lọ 10 mL chứa 200 mg avelumab.

Avelumab là kháng thể đơn dòng của người IgG1 kháng trực tiếp protein phổi tử bề mặt tế bào điều hòa miễn dịch PD-L1 và được sản xuất trong tế bào buồng trứng chuột lang Trung Quốc bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp.

Thành phần tá dược: D-mannitol, Glacial acetic acid, Polysorbate 20, Sodium hydroxide, Nước pha tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền (dung dịch đậm đặc vô trùng).

Dung dịch trong suốt, không màu đến vàng nhạt. Độ pH của dung dịch trong khoảng 5,0 – 5,6 và độ thẩm thấu từ 285 đến 350 mOsm/kg.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Bavencio dưới dạng đơn trị liệu được chỉ định để điều trị duy trì ở bước một cho bệnh nhân người lớn bị ung thư biểu mô đường tiết niệu (UC) tiến triển tại chỗ hoặc di căn mà không có bệnh tiến triển sau phác đồ hóa trị có chứa platinum.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị nên được bắt đầu và theo dõi bởi một bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm điều trị ung thư.

Liều dùng

Liều khuyến cáo của Bavencio đơn trị liệu là 800 mg truyền tĩnh mạch trong 60 phút mỗi 2 tuần.

Bavencio nên được tiếp tục điều trị duy trì theo lịch trình khuyến cáo cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không chấp nhận được.

Thuốc dùng trước điều trị

Bệnh nhân phải được sử dụng thuốc kháng histamine và paracetamol trước 4 lần truyền Bavencio đầu tiên. Nếu lần truyền thuốc thứ tư hoàn tất mà không có phản ứng liên quan tiêm truyền, việc dùng các thuốc trước khi điều trị các liều tiếp theo nên được thực hiện theo quyết định của bác sĩ.

Điều chỉnh điều trị

Tăng liều hoặc giảm liều không được khuyến cáo. Trì hoãn hoặc ngưng thuốc có thể cần thiết dựa trên tính an toàn và sự dung nạp thuốc của từng bệnh nhân; xem Bảng 1.

Các hướng dẫn cụ thể về xử trí các phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch được mô tả trong phần *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng*.

Bảng 1: Các hướng dẫn tạm ngừng hoặc ngưng sử dụng Bavencio

Phản ứng bất lợi liên quan điều trị	Mức độ nghiêm trọng*	Điều chỉnh điều trị
Phản ứng liên quan đến tiêm truyền	Phản ứng liên quan đến tiêm truyền độ 1	Giảm 50% tốc độ truyền
	Phản ứng liên quan đến tiêm truyền độ 2	Tạm ngừng đến khi các phản ứng bất lợi hồi phục về độ 0-1; bắt đầu truyền lại với tốc độ chậm hơn 50%
	Phản ứng liên quan đến tiêm truyền độ 3 hoặc độ 4	Ngưng thuốc vĩnh viễn

Phản ứng bất lợi liên quan điều trị	Mức độ nghiêm trọng*	Điều chỉnh điều trị
Viêm phổi	Viêm phổi độ 2	Tạm ngừng đến khi các phản ứng bất lợi hồi phục về độ 0-1
	Viêm phổi độ 3 hoặc độ 4 hoặc viêm phổi độ 2 tái phát	Ngưng thuốc vĩnh viễn
Viêm gan	Aspartate aminotransferase (AST) hoặc alanine aminotransferase (ALT) cao hơn 3 đến 5 lần hơn giới hạn bình thường trên (ULN) hoặc bilirubin toàn phần lớn hơn 1,5 đến 3 lần ULN	Tạm ngừng đến khi phản ứng bất lợi hồi phục về độ 0-1
	AST hoặc ALT cao hơn 5 lần ULN hoặc bilirubin toàn phần hơn 3 lần ULN	Ngưng thuốc vĩnh viễn
Viêm đại tràng	Viêm đại tràng hoặc tiêu chảy độ 2 hoặc độ 3	Tạm ngừng đến khi phản ứng bất lợi hồi phục về độ 0-1
	Viêm đại tràng hoặc tiêu chảy độ 4 hoặc viêm đại tràng độ 3 tái phát	Ngưng thuốc vĩnh viễn
Viêm tụy	Nghi ngờ viêm tụy	Tạm ngừng
	Khẳng định viêm tụy	Ngưng thuốc vĩnh viễn
Viêm cơ tim	Nghi ngờ viêm cơ tim	Tạm ngừng
	Khẳng định viêm cơ tim	Ngưng thuốc vĩnh viễn
Bệnh lý nội tiết (suy giáp, cường giáp, suy thượng thận, tăng đường huyết)	Bệnh lý nội tiết độ 3 hoặc độ 4	Tạm ngừng đến khi phản ứng bất lợi hồi phục về độ 0-1
Viêm thận và rối loạn chức năng thận	Creatinin huyết thanh cao hơn 1,5 đến 6 lần ULN	Tạm ngừng đến khi phản ứng bất lợi hồi phục về độ 0-1
	Creatinin huyết thanh cao hơn 6 lần ULN	Ngưng thuốc vĩnh viễn
Phản ứng da	Ban da độ 3	Tạm ngừng đến khi phản ứng bất lợi hồi phục về độ 0-1
	Ban da độ 4 hoặc độ 3 tái phát hoặc hội chứng Stevens-Johnson (SJS) đã được khẳng định hoặc Hội tử thượng bì nhiễm độc (TEN)	Ngưng thuốc vĩnh viễn
Các phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch khác (bao gồm viêm cơ, suy tuyến yên, viêm màng bồ đào, bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ, hội chứng Guillain-Barré)	Có bất kỳ một trong những điều sau: • Triệu chứng hoặc dấu hiệu lâm sàng của phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch độ 2 hoặc độ 3, mà không được liệt kê ở trên	Tạm ngừng đến khi phản ứng bất lợi hồi phục về độ 0-1
	Có bất kỳ một trong những điều sau: • Phản ứng bất lợi độ 4 hoặc đe dọa tính mạng (loại trừ các bệnh lý nội tiết được kiểm soát với liệu pháp thay thế hormone) • Phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch độ 3 tái phát • Cần sử dụng prednisone liều 10 mg mỗi ngày hoặc với liều cao hơn hoặc tương đương trong hơn 12 tuần • Phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch độ 2 hoặc độ 3 dai dẳng kéo dài trong 12 tuần hoặc lâu hơn	Ngưng thuốc vĩnh viễn

* Độ tính được phân độ theo Tiêu chuẩn Thuật ngữ Chung của Viện Ung thư Quốc gia về Biến cố Bất lợi, phiên bản 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

Các dân số đặc biệtNgười lớn tuổi

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân lớn tuổi (≥ 65 tuổi) (xem phần *Đặc tính Dược lực học* và *Đặc tính Dược động học*).

Dân số trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Bavencio trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Suy thận

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (xem phần *Đặc tính Dược động học*). Không có đủ dữ liệu về liều khuyến cáo đối với bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (xem phần *Đặc tính Dược động học*). Không có đủ dữ liệu về liều khuyến cáo đối với bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng.

Cách sử dụng

Bavencio chỉ dùng cho truyền tĩnh mạch. Không được dùng đường truyền tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm tĩnh mạch nhanh.

Bavencio phải được pha loãng hoặc với dung dịch dùng để pha tiêm sodium chloride 9 mg/mL (0,9%) hoặc với dung dịch dùng để pha tiêm sodium chloride 4,5 mg/mL (0,45%). Thuốc được truyền tĩnh mạch trong hơn 60 phút bằng bộ tiêm truyền có bộ lọc vô trùng, không có chất gây sốt, ít gây bám dính protein với kích thước lỗ lọc 0,2 micromét được đặt bên trong dây hoặc thêm bên ngoài.

Để biết hướng dẫn chuẩn bị và sử dụng sản phẩm, xem phần *Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác*.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNGCác phản ứng liên quan tiêm truyền

Các phản ứng liên quan tiêm truyền, có thể nghiêm trọng, đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng avelumab (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng liên quan tiêm truyền như sốt, ớn lạnh, đỏ bừng, hạ huyết áp, khó thở, khô khè, đau lưng, đau bụng và nổi mề đay.

Đối với phản ứng liên quan tiêm truyền độ 3 hoặc độ 4, nên ngưng việc truyền thuốc và cần ngưng vĩnh viễn avelumab (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Đối với phản ứng liên quan tiêm truyền độ 1, nên điều chỉnh tốc độ tiêm truyền chậm 50% so với tốc độ truyền hiện tại. Đối với bệnh nhân có phản ứng liên quan tiêm truyền độ 2, nên ngừng tạm thời việc truyền thuốc cho tới khi về độ 1 hoặc hết phản ứng, sau đó bắt đầu truyền thuốc lại với tốc độ truyền chậm hơn 50% (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Trong trường hợp có sự lặp lại phản ứng liên quan tiêm truyền độ 1 hoặc độ 2, bệnh nhân có thể tiếp tục dùng avelumab dưới sự theo dõi chặt chẽ, sau khi điều chỉnh tốc độ truyền phù hợp và dùng các thuốc paracetamol và kháng histamine trước điều trị (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 98,6% (433/439) bệnh nhân có các phản ứng liên quan tiêm truyền có phản ứng lần đầu trong 4 lần truyền đầu tiên, trong đó 2,7% (12/439) $\geq$ độ 3. Trong số 1,4% bệnh nhân còn lại (6/439), các phản ứng liên quan tiêm truyền xảy ra sau 4 lần truyền đầu tiên và tất cả đều ở độ 1 hoặc độ 2.

Phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch

Phần lớn phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch với avelumab là có thể hồi phục và xử trí được khi ngưng avelumab tạm thời hoặc vĩnh viễn, dùng thêm corticosteroids và/hoặc chăm sóc nâng đỡ.

Đối với phản ứng bất lợi nghi ngờ liên quan miễn dịch, nên được đánh giá đầy đủ để xác định căn nguyên hoặc loại trừ các nguyên nhân khác. Tùy theo mức độ nghiêm trọng của phản ứng bất lợi, nên ngưng avelumab và dùng corticosteroids. Nếu dùng corticosteroids để điều trị phản ứng bất lợi, nên bắt đầu liệu trình giảm liều trong ít nhất một tháng đến khi tình trạng được cải thiện.

Đối với bệnh nhân mà các phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch không thể kiểm soát được với corticosteroids, thì có thể xem xét dùng các thuốc ức chế miễn dịch toàn thân khác.

Ở những bệnh nhân đã mắc bệnh tự miễn (AID) từ trước, dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát cho thấy nguy cơ phản ứng bất lợi liên quan đến miễn dịch sau khi điều trị bằng liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch có thể tăng lên so với những bệnh nhân không mắc AID từ trước. Ngoài ra, các đợt bùng phát bệnh nền AID xảy ra thường xuyên, nhưng phần lớn đều ở mức độ nhẹ và có thể kiểm soát được.

Viêm phổi liên quan miễn dịch

Viêm phổi liên quan miễn dịch đã xảy ra ở bệnh nhân điều trị với avelumab. Một trường hợp tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng avelumab (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của viêm phổi liên quan miễn dịch và nên loại trừ các nguyên nhân khác ngoài viêm phổi liên quan miễn dịch. Bệnh nhân có nghi ngờ viêm phổi cần được khẳng định bằng chẩn đoán hình ảnh.

Nên dùng corticosteroid đối với biến cố $\geq$ độ 2 (liều khởi đầu prednisone 1 đến 2 mg/kg/ngày hoặc tương đương, theo sau bằng một liệu trình giảm liều corticosteroid).

Nên tạm ngưng avelumab khi có viêm phổi liên quan miễn dịch độ 2 cho tới khi cải thiện, và ngưng vĩnh viễn khi có viêm phổi liên quan miễn dịch độ 3, độ 4 hoặc độ 2 tái phát (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Viêm gan liên quan miễn dịch

Viêm gan liên quan miễn dịch đã xảy ra ở bệnh nhân điều trị với avelumab. Có hai trường hợp tử vong đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị avelumab (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân nên được theo dõi các thay đổi về chức năng gan và các triệu chứng của viêm gan liên quan miễn dịch và nên loại trừ các nguyên nhân khác ngoài viêm gan liên quan miễn dịch.

Nên dùng corticosteroid đối với biến cố $\geq$ độ 2 (liều khởi đầu prednisone 1 đến 2 mg/kg/ngày hoặc tương đương, theo sau bằng một liệu trình giảm liều corticosteroid).

Nên tạm ngưng avelumab khi có viêm gan liên quan miễn dịch độ 2 cho tới khi cải thiện, và ngưng vĩnh viễn khi có viêm gan liên quan miễn dịch độ 3 hoặc độ 4 (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Viêm đại tràng liên quan miễn dịch

Viêm đại tràng liên quan miễn dịch đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng avelumab (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của viêm đại tràng liên quan miễn dịch và nên loại trừ các nguyên nhân khác ngoài viêm đại tràng liên quan miễn dịch. Nên dùng corticosteroid đối với biến cố $\geq$ độ 2 (liều khởi đầu prednisone 1 đến 2 mg/kg/ngày hoặc tương đương, theo sau bằng một liệu trình giảm liều corticosteroid).

Nên tạm ngưng avelumab đối với viêm đại tràng liên quan miễn dịch độ 2 hoặc độ 3 cho tới khi cải thiện, và ngưng vĩnh viễn đối với viêm đại tràng liên quan miễn dịch độ 4 hoặc độ 3 tái phát (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Viêm tụy liên quan miễn dịch

Viêm tụy liên quan miễn dịch đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng avelumab.

Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của viêm tụy liên quan miễn dịch. Đối với bệnh nhân viêm tụy có triệu chứng, nên khám tiêu hóa và thực hiện các xét nghiệm (bao gồm cả chẩn đoán hình ảnh) để đảm bảo bắt đầu các biện pháp thích hợp ở giai đoạn sớm. Nên dùng corticosteroid đối với viêm tụy liên quan miễn dịch (liều khởi đầu prednisone 1 đến 2 mg/kg/ngày hoặc tương đương, theo sau bằng một liệu trình giảm liều corticosteroid).

Nên tạm ngưng avelumab khi có biến cố nghi ngờ viêm tụy liên quan miễn dịch. Nên ngưng vĩnh viễn avelumab nếu khẳng định viêm tụy liên quan miễn dịch (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Viêm cơ tim liên quan miễn dịch

Viêm cơ tim liên quan miễn dịch đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng avelumab.

Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cơ tim liên quan miễn dịch. Đối với bệnh nhân có triệu chứng, nên khám tim mạch và thực hiện các xét nghiệm để đảm bảo bắt đầu các biện pháp thích hợp ở giai đoạn sớm. Nên dùng corticosteroid đối với viêm cơ tim liên quan miễn dịch (liều khởi đầu prednisone 1 đến 2 mg/kg/ngày hoặc tương đương, theo sau bằng một liệu trình giảm liều corticosteroid). Nếu không cải thiện trong vòng 24h sau khi dùng corticosteroid, nên xem xét bổ sung thuốc ức chế miễn dịch (như mycophenolate, infliximab, anti-thymocyte globulin).

Nên tạm ngừng avelumab đối với biến cố nghi ngờ viêm cơ tim liên quan miễn dịch. Nên ngưng vĩnh viễn avelumab nếu khẳng định viêm cơ tim liên quan miễn dịch (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Bệnh lý nội tiết liên quan miễn dịch

Rối loạn tuyến giáp liên quan miễn dịch, suy thượng thận liên quan miễn dịch, và đái tháo đường týp 1 đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng avelumab (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*). Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của các bệnh lý nội tiết. Nên tạm ngừng avelumab khi có bệnh lý nội tiết độ 3 hoặc độ 4 cho tới khi cải thiện (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Rối loạn tuyến giáp (suy giáp/cường giáp)

Rối loạn tuyến giáp có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân nên được theo dõi các thay đổi về chức năng tuyến giáp (lúc bắt đầu điều trị, định kỳ trong quá trình điều trị, và theo chỉ định dựa trên đánh giá lâm sàng) và theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của rối loạn tuyến giáp. Suy giáp nên được điều trị với liệu pháp thay thế hormone và cường giáp nên được điều trị với các thuốc kháng giáp, nếu cần thiết.

Nên tạm ngừng avelumab nếu có rối loạn tuyến giáp độ 3 hoặc độ 4 (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Suy thượng thận

Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của suy thượng thận trong và sau quá trình điều trị. Nên dùng corticosteroid (prednisone 1 đến 2 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống liều tương đương) đối với suy thượng thận $\geq$ độ 3, theo sau bằng một liệu trình giảm liều cho tới khi thấp hơn hoặc bằng 10 mg/ngày.

Nên tạm ngừng avelumab đối với suy thượng thận có triệu chứng độ 3 hoặc độ 4 (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Đái tháo đường týp 1

Avelumab có thể gây đái tháo đường týp 1, bao gồm nhiễm toan ceton do đái tháo đường (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân nên được theo dõi tăng đường huyết hoặc các triệu chứng và dấu hiệu khác của đái tháo đường. Bắt đầu điều trị đái tháo đường týp 1 với insulin. Nên tạm ngừng avelumab và nên điều trị thuốc hạ đường huyết ở bệnh nhân có tăng đường huyết $\geq$ độ 3. Nên bắt đầu lại việc điều trị với avelumab khi đạt được sự kiểm soát chuyển hóa bằng liệu pháp thay thế insulin.

Viêm thận liên quan miễn dịch và rối loạn chức năng thận

Avelumab có thể gây viêm thận liên quan miễn dịch (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*).

Bệnh nhân nên được theo dõi tăng creatinine huyết thanh trước và định kỳ trong quá trình điều trị. Nên dùng corticosteroid (liều khởi đầu prednisone 1 đến 2 mg/kg/ngày hoặc tương đương, theo sau bằng một liệu trình giảm liều corticosteroid) đối với viêm thận $\geq$ độ 2. Nên tạm ngừng avelumab đối với viêm thận độ 2 hoặc độ 3 cho tới khi cải thiện về $\leq$ độ 1 và ngưng vĩnh viễn đối với viêm thận độ 4.

Các phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch khác

Các phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch khác quan trọng trên lâm sàng đã được báo cáo ở dưới 1% bệnh nhân: viêm cơ, suy tuyến yên, viêm màng bồ đào, bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ, viêm bàng quang không nhiễm trùng, bệnh u hạt (sarcoidosis) và hội chứng Guillain-Barré (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*).

Đối với các phản ứng bất lợi nghi ngờ liên quan miễn dịch, cần đảm bảo đánh giá đầy đủ để khẳng định nguyên nhân hoặc để loại trừ các nguyên nhân khác. Dựa trên mức độ nghiêm trọng của phản ứng bất

lợi, nên tạm ngừng avelumab và dùng corticosteroid. Nên bắt đầu lại việc điều trị với avelumab khi phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch về độ 1 hoặc thấp hơn, sau liệu trình giảm liều corticosteroid. Nên ngừng vĩnh viễn avelumab khi có bất kỳ sự tái lặp phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch độ 3 hoặc phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch độ 4 (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Những bệnh nhân được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng

Bệnh nhân có những tình trạng sau đã được loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng: di căn thần kinh trung ương đang hoạt động; có tiền sử bệnh lý tự miễn hoặc đang hoạt động; có tiền sử mắc các bệnh lý ác tính khác trong vòng 5 năm qua; ghép tạng; có các bệnh lý cần điều trị thuốc ức chế miễn dịch hoặc đang nhiễm HIV, hoặc virus viêm gan B hoặc C.

Nên thận trọng khi sử dụng avelumab ở những đối tượng này sau khi xem xét cẩn thận lợi ích/nguy cơ tiềm ẩn trên cơ sở từng cá nhân.

Hàm lượng natri

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi liều, tức là về cơ bản 'không có natri'.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có tiềm năng mang thai / Ngừa thai

Phụ nữ có tiềm năng mang thai nên được khuyên tránh có thai trong quá trình điều trị avelumab và nên sử dụng các biện pháp ngừa thai hiệu quả trong suốt quá trình điều trị với avelumab và cho tới tối thiểu 1 tháng sau liều avelumab cuối cùng.

Có thai

Hiện không có hoặc có rất ít dữ liệu về việc sử dụng avelumab ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu về tính sinh sản ở động vật chưa được tiến hành với avelumab. Tuy nhiên, trong mô hình chuột mang thai, phong tỏa tín hiệu PD-L1 đã cho thấy làm ảnh hưởng tính dung nạp với thai nhi và gây hậu quả tăng sẩy thai (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Những kết quả này chỉ ra một nguy cơ tiềm ẩn, dựa trên cơ chế tác dụng, rằng sử dụng avelumab trong thai kỳ có thể gây hại đến thai nhi, bao gồm tăng tỷ lệ sẩy thai hoặc thai chết lưu.

Globulin miễn dịch IgG1 người đã được biết qua được hàng rào nhau thai. Do đó, avelumab có khả năng truyền từ mẹ sang thai nhi đang phát triển. Sử dụng avelumab trong thai kỳ không được khuyến cáo trừ khi tình trạng lâm sàng của người phụ nữ cần điều trị với avelumab.

Cho con bú

Chưa rõ liệu avelumab có được tiết ra trong sữa mẹ hay không. Vì kháng thể đã được biết có thể được tiết ra trong sữa mẹ, nên không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhũ nhi.

Phụ nữ cho con bú nên được khuyên không cho bú trong lúc điều trị và cho tới tối thiểu 1 tháng sau liều cuối cùng vì tiềm ẩn các phản ứng bất lợi nghiêm trọng đối với trẻ bú sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Tác động của avelumab lên khả năng sinh sản của nam và nữ còn chưa rõ.

Mặc dù các nghiên cứu đánh giá tác động của avelumab lên khả năng sinh sản chưa được tiến hành, hiện không có ảnh hưởng đáng ghi nhận nào trên cơ quan sinh sản giống cái ở khỉ dựa trên nghiên cứu đánh giá độc tính với liều lặp lại trong 1 tháng và 3 tháng (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Avelumab có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Một mối đã được báo cáo sau khi dùng avelumab (xem phần *Các tác dụng không mong muốn*). Bệnh nhân nên được khuyên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi họ chắc chắn rằng avelumab không tác động bất lợi đến họ.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Không có nghiên cứu tương tác thuốc nào được tiến hành với avelumab.

Avelumab chủ yếu được chuyển hóa thông qua con đường dị hóa, do đó, avelumab được kỳ vọng không có tương tác dược động thuốc-thuốc với các thuốc khác.

Tính tương kỵ

Sản phẩm này không được trộn lẫn với các thuốc khác ngoại trừ những sản phẩm được đề cập trong phần *Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác*.

CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐNTóm tắt hồ sơ an toàn

Avelumab có liên quan với các phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch. Phần lớn trong số này sẽ cải thiện sau khi bắt đầu các liệu pháp điều trị phù hợp hoặc ngưng avelumab, bao gồm cả các phản ứng nghiêm trọng (xem phần “Mô tả phản ứng bất lợi chọn lọc” dưới đây).

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất với avelumab là mệt mỏi (30,0%), buồn nôn (23,6%), tiêu chảy (18,5%), táo bón (18,1%), giảm ngon miệng (17,6%), phản ứng liên quan tiêm truyền (15,9%), nôn ói (15,6%), và sụt cân (14,5%).

Các phản ứng bất lợi $\geq$ độ 3 thường gặp nhất là thiếu máu (5,6%), tăng huyết áp (3,9%), hạ natri máu (3,6%), khó thở (3,5%) và đau bụng (2,6%). Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng là các phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch và phản ứng liên quan tiêm truyền (xem phần *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng*).

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Tính an toàn của avelumab đơn trị liệu đã được đánh giá ở 2.082 bệnh nhân bị bướu đặc bao gồm cả UC tiến triển tại chỗ hoặc di căn khi dùng avelumab 10 mg/kg mỗi 2 tuần trong các nghiên cứu lâm sàng (xem Bảng 2).

Những phản ứng này được trình bày theo hệ cơ quan và tần suất. Các tần suất được xác định là: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$); rất hiếm gặp ($<1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân điều trị với avelumab dạng đơn trị

Tần suất	Phản ứng bất lợi
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	
Rất thường gặp	Thiếu máu
Thường gặp	Giảm lymphô bào, giảm tiểu cầu
Ít gặp	Tăng bạch cầu ái toan ^s
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	Quá mẫn, quá mẫn với thuốc, bệnh u hạt (sarcoidosis)**
Hiếm gặp	Phản ứng phản vệ, quá mẫn tít I
Rối loạn hệ nội tiết	
Thường gặp	Nhược giáp*, cường giáp*
Ít gặp	Suy thượng thận*, viêm giáp tự miễn*, viêm giáp*, nhược giáp tự miễn*
Hiếm gặp	Suy thượng thận cấp*, suy tuyến yên*
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất thường gặp	Giảm ngon miệng
Thường gặp	Hạ natri máu
Ít gặp	Tăng đường huyết*
Hiếm gặp	Đái tháo đường*, đái tháo đường tít 1*
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Đau đầu, chóng mặt, bệnh thần kinh ngoại vi
Ít gặp	Bệnh nhược cơ***, hội chứng nhược cơ***
Hiếm gặp	Hội chứng Guillain-Barré*, hội chứng Miller Fisher*
Rối loạn về mắt	
Hiếm gặp	Viêm màng bồ đào*
Rối loạn tim	
Hiếm gặp	Viêm cơ tim*
Rối loạn mạch máu	
Thường gặp	Tăng huyết áp

Tần suất	Phản ứng bất lợi
Ít gặp	Hạ huyết áp, cơn đỏ bừng mặt
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Rất thường gặp	Ho, khó thở
Thường gặp	Viêm phổi*
Hiếm gặp	Bệnh phổi mô kẽ*
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Buồn nôn, tiêu chảy, táo bón, nôn ói, đau bụng
Thường gặp	Khô miệng
Ít gặp	Tắc ruột, viêm đại tràng*
Hiếm gặp	Viêm tụy*, viêm đại tràng tự miễn*, viêm ruột non-đại tràng*, viêm tụy tự miễn*, viêm ruột non*, viêm trực tràng*
Rối loạn hệ gan mật	
Ít gặp	Viêm gan tự miễn*
Hiếm gặp	Suy gan cấp*, suy gan*, viêm gan*, độc gan*
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Ngứa*, phát ban da*, khô da, ban dát-sẩn*
Ít gặp	Chàm, viêm da, mẩn ngứa*, vảy nến*, hồng ban*, phát ban đỏ*, ban toàn thân*, ban dát*, ban sẩn*
Hiếm gặp	Hồng ban đa dạng*, xuất huyết dạng đốm*, bạch biến*, ngứa toàn thân*, viêm da tróc vảy*, bóng nước*, viêm dạ dày dạng vảy nến*, phát ban do thuốc*, lichen phẳng*
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	
Rất thường gặp	Đau lưng, đau khớp
Thường gặp	Đau cơ
Ít gặp	Viêm cơ*, viêm khớp dạng thấp*
Hiếm gặp	Viêm khớp*, viêm đa khớp*, viêm một khớp hay vài khớp*
Rối loạn thận và tiết niệu	
Ít gặp	Suy thận*, viêm thận*
Hiếm gặp	Viêm ống kẽ thận*, viêm bàng quang không nhiễm trùng*
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm truyền	
Rất thường gặp	Mệt mỏi, sốt, phù ngoại vi
Thường gặp	Suy nhược, ớn lạnh, ốm giống cúm
Hiếm gặp	Hội chứng phản ứng viêm toàn thân*
Các xét nghiệm	
Rất thường gặp	Sụt cân
Thường gặp	Tăng creatinine máu, tăng alkaline phosphatase, tăng lipase, tăng gamma-glutamyltransferase, tăng amylase
Ít gặp	Tăng Alanine aminotransferase (ALT)*, tăng aspartate aminotransferase (AST)*, tăng creatine phosphokinase máu*
Hiếm gặp	Tăng transaminases*, giảm thyroxine tự do*, tăng hormone kích thích tuyến giáp trong máu*
Chấn thương, nhiễm độc và các biến chứng thủ thuật	
Rất thường gặp	Phản ứng liên quan tiêm truyền

* Phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch dựa trên đánh giá y tế

** Bệnh u hạt sarcoidosis đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân dùng avelumab kết hợp với hóa trị có platinum

*** Các phản ứng bất lợi xảy ra ở khoảng 4.000 bệnh nhân được điều trị avelumab đơn trị ngoài phân tích gộp.

§ Phản ứng chỉ được quan sát từ nghiên cứu EMR 100070-003 (Phần B) sau thời điểm cắt ngang dữ liệu của phân tích gộp, do đó tần suất là ước tính

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Dữ liệu về các phản ứng bất lợi liên quan miễn dịch của avelumab đơn trị liệu là dựa trên 2.082 bệnh nhân bao gồm 1.650 bệnh nhân trong nghiên cứu pha I EMR100070-001 trên u đặc, 88 bệnh nhân trong nghiên cứu EMR100070-003 trong ung thư biểu mô tế bào Merkel (MCC), và 344 bệnh nhân trong nghiên cứu B9991001 trong điều trị UC (xem phần *Đặc tính Dược lực học*).

Hướng dẫn thực hành xử trí các biến cố bất lợi này được mô tả trong phần *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng*.

Viêm phổi liên quan miễn dịch

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, 1,3% (28/2.082) bệnh nhân có viêm phổi liên quan miễn dịch. Trong số những bệnh nhân này, có 1 bệnh nhân (dưới 0,1%) tử vong, 1 bệnh nhân (dưới 0,1%) có viêm phổi liên quan miễn dịch độ 4, và 6 bệnh nhân (0,3%) độ 3.

Thời gian trung vị đến khi khởi phát viêm phổi liên quan miễn dịch là 2,5 tháng (khoảng dao động: 3 ngày đến 13,8 tháng). Thời gian kéo dài trung vị là 8,1 tuần (khoảng dao động: 4 ngày đến hơn 4,9 tháng).

Avelumab bị ngưng ở 0,4% bệnh nhân (9/2.082) vì viêm phổi liên quan miễn dịch. Tất cả 28 bệnh nhân có viêm phổi liên quan miễn dịch được điều trị với corticosteroid và 21 trong số 28 bệnh nhân (75%) được điều trị với corticosteroid liều cao trong thời gian trung vị là 9 ngày (khoảng dao động: 1 ngày đến 2,3 tháng). Viêm phổi liên quan miễn dịch được cải thiện ở 18 trong số 28 bệnh nhân (64,3%) tại thời điểm cắt ngang dữ liệu.

Viêm gan liên quan miễn dịch

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, 1,0% bệnh nhân (21/2.082) có viêm gan liên quan miễn dịch. Trong số những bệnh nhân này, có 2 bệnh nhân (0,1%) tử vong, và 16 bệnh nhân (0,8%) có viêm gan liên quan miễn dịch độ 3.

Thời gian trung vị đến khi khởi phát viêm gan liên quan miễn dịch là 3,3 tháng (khoảng dao động: 9 ngày cho tới 14,8 tháng). Thời gian kéo dài trung vị là 2,5 tháng (khoảng dao động: 1 ngày đến hơn 7,4 tháng).

Avelumab bị ngưng ở 0,6% bệnh nhân (13/2.082) vì viêm gan liên quan miễn dịch. Tất cả 21 trường hợp viêm gan liên quan miễn dịch được điều trị với corticosteroid và 20 trong số 21 bệnh nhân (95,2%) được điều trị corticosteroid liều cao trong thời gian trung vị 17 ngày (khoảng dao động: 1 ngày đến 4,1 tháng). Viêm gan liên quan miễn dịch được cải thiện ở 12 trong số 21 bệnh nhân (57,1%) tại thời điểm cắt ngang dữ liệu.

Viêm đại tràng liên quan miễn dịch

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, 1,5% bệnh nhân (31/2.082) có viêm đại tràng liên quan miễn dịch. Trong số những bệnh nhân này, có 10 bệnh nhân (0,5%) có viêm đại tràng liên quan miễn dịch độ 3.

Thời gian trung vị đến khi khởi phát viêm đại tràng liên quan miễn dịch là 2,0 tháng (khoảng dao động: 2 ngày cho tới 11,5 tháng). Thời gian kéo dài trung vị là 5,9 tuần (khoảng dao động: 1 ngày đến hơn 14 tháng).

Avelumab bị ngưng ở 0,5% bệnh nhân (11/2.082) vì viêm đại tràng liên quan miễn dịch. Tất cả 31 bệnh nhân viêm đại tràng liên quan miễn dịch đã được điều trị với corticosteroid và 19 trong số 31 bệnh nhân (61,3%) được điều trị corticosteroid liều cao trong thời gian trung vị 19 ngày (khoảng dao động: 1 ngày đến 2,3 tháng). Viêm đại tràng liên quan miễn dịch cải thiện ở 22 trong số 31 bệnh nhân (71%) tại thời điểm cắt ngang dữ liệu.

Viêm tụy liên quan miễn dịch

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, viêm tụy liên quan miễn dịch xảy ra ở dưới 1% bệnh nhân (1/4.000) trong các thử nghiệm lâm sàng ở nhiều loại bướu.

Viêm cơ tim liên quan miễn dịch

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, viêm cơ tim liên quan miễn dịch đã xảy ra ở dưới 1% bệnh nhân (5/4.000) trong các thử nghiệm lâm sàng ở nhiều loại bướu.

Bệnh lý tuyến nội tiết liên quan miễn dịchRối loạn tuyến giáp

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, 6,7% bệnh nhân (140/2.082) có rối loạn tuyến giáp liên quan miễn dịch, bao gồm 127 bệnh nhân (6,1%) suy giáp, 23 bệnh nhân (1,1%) cường

giáp, và 7 bệnh nhân (0,3%) viêm giáp. Trong số những bệnh nhân này, có 4 bệnh nhân (0,2%) có rối loạn tuyến giáp liên quan miễn dịch độ 3.

Thời gian trung vị đến khi khởi phát rối loạn tuyến giáp là 2,8 tháng (khoảng dao động: 2 tuần cho tới 12,8 tháng). Thời gian kéo dài trung vị không ước tính được (khoảng dao động: 3 ngày đến hơn 27,6 tháng).

Avelumab bị ngưng ở 0,2% bệnh nhân (4/2.082) vì rối loạn tuyến giáp liên quan miễn dịch. Rối loạn tuyến giáp cải thiện ở 14 trong số 140 bệnh nhân (10%) tại thời điểm cắt ngang dữ liệu.

Suy thượng thận

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, 0,5% bệnh nhân (11/2.082) có suy thượng thận liên quan miễn dịch. Trong số những bệnh nhân này, có 1 bệnh nhân (dưới 0,1%) có suy thượng thận liên quan miễn dịch độ 3.

Thời gian trung vị đến khi khởi phát suy thượng thận liên quan miễn dịch là 3,3 tháng (khoảng dao động: 1 ngày cho tới 7,6 tháng). Thời gian kéo dài trung vị không ước tính được (khoảng dao động: 2 ngày đến hơn 10,4 tháng).

Avelumab bị ngưng ở 0,1% bệnh nhân (2/2.082) vì suy thượng thận liên quan miễn dịch.

Tất cả 11 trường hợp suy thượng thận liên quan miễn dịch được điều trị với corticosteroid và 5 bệnh nhân (45,5%) trong số 11 bệnh nhân được điều trị corticosteroid toàn thân liều cao (≥ 40 mg prednisone hoặc tương đương) trong thời gian trung vị 2 ngày (khoảng dao động: 1 ngày đến 24 ngày). Suy thượng thận liên quan miễn dịch được cải thiện ở 3 trong số 11 bệnh nhân (27,3%) tại thời điểm cắt ngang dữ liệu.

Đái tháo đường týp 1

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, đái tháo đường týp 1 không có nguyên nhân khác xảy ra ở 0,2% bệnh nhân (5/2.082). Tất cả 5 bệnh nhân đều có đái tháo đường týp 1 độ 3.

Thời gian trung vị đến khi khởi phát đái tháo đường týp 1 là 3,3 tháng (khoảng dao động: 1 ngày cho tới 18,7 tháng). Thời gian kéo dài trung vị không ước tính được (khoảng dao động: 14 ngày đến hơn 4,8 tháng).

Avelumab bị ngưng ở 0,1% bệnh nhân (2/2.082) vì đái tháo đường týp 1. Đái tháo đường týp 1 được cải thiện ở 2 bệnh nhân (40%) tại thời điểm cắt ngang dữ liệu.

Viêm thận liên quan miễn dịch và rối loạn chức năng thận

Ở những bệnh nhân được điều trị với avelumab dạng đơn trị, viêm thận liên quan miễn dịch xảy ra ở 0,3% bệnh nhân (7/2.082). Có 1 bệnh nhân (dưới 0,1%) có viêm thận liên quan miễn dịch độ 3.

Thời gian trung vị đến khi khởi phát viêm thận liên quan miễn dịch là 2,4 tháng (khoảng dao động: 7,1 tuần cho tới 21,9 tháng). Thời gian kéo dài trung vị là 6,1 tháng (khoảng dao động: 9 ngày đến hơn 6,1 tháng).

Avelumab bị ngưng ở 0,2% bệnh nhân (4/2.082) vì viêm thận liên quan miễn dịch. Tất cả 7 trường hợp viêm thận liên quan miễn dịch đã được điều trị với corticosteroid. 6 trong số 7 bệnh nhân (85,7%) viêm thận liên quan miễn dịch được điều trị corticosteroid liều cao trong thời gian trung vị 2,5 tuần (khoảng dao động: 6 ngày đến 2,8 tháng). Viêm thận liên quan miễn dịch được cải thiện ở 4 bệnh nhân (57,1%) tại thời điểm cắt ngang dữ liệu.

Tính sinh miễn dịch

Đối với nghiên cứu EMR107000-003 trong dân số MCC, trong số 204 bệnh nhân (88 bệnh nhân từ Phần A và 116 bệnh nhân từ Phần B) có ít nhất một kháng thể kháng thuốc (ADA) hợp lệ tại bất kỳ thời điểm nào được điều trị với avelumab 10 mg/kg dạng truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần, 189 người (79 từ Phần A và 110 từ Phần B) được đánh giá về ADA sau điều trị và 16 (8,5%) (7 từ Phần A và 9 từ Phần B) cho kết quả dương tính.

Đối với nghiên cứu B9991001 trong dân số UC, trong số 344 bệnh nhân có ít nhất một kết quả kháng thể kháng thuốc (ADA) hợp lệ tại bất kỳ thời điểm nào được điều trị với avelumab 10 mg/kg dạng truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần kết hợp chăm sóc nâng đỡ tích cực (BSC), 325 người được đánh giá về ADA sau điều trị và 62 (19,1%) cho kết quả dương tính.

Nhìn chung, không có bằng chứng về việc thay đổi hồ sơ dược động học, tăng xuất độ phản ứng tiêm truyền hoặc các ảnh hưởng đến hiệu quả với việc phát triển kháng thể kháng avelumab. Tác động của kháng thể trung hòa (nAb) chưa được biết rõ.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Ba bệnh nhân đã được báo cáo bị quá liều sử dụng trên liều khuyến cáo của avelumab 5% đến 10%. Bệnh nhân không có triệu chứng, không cần bất kỳ điều trị gì cho việc quá liều, và tiếp tục điều trị avelumab.

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng bất lợi. Việc điều trị hướng đến việc kiểm soát các triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: thuốc điều trị ung thư khác, kháng thể đơn dòng, mã ATC: L01FF04.

Cơ chế tác dụng

Avelumab là kháng thể đơn dòng globulin miễn dịch (IgG1) người kháng trực tiếp phối tử chết tế bào theo lập trình 1 (PD-L1). Avelumab gắn kết với PD-L1 và ức chế sự tương tác giữa PD-L1 và thụ thể PD-1 (Thụ thể chết theo lập trình 1) và thụ thể B7.1. Hoạt động này loại bỏ các tác dụng ức chế của PD-L1 trên tế bào T gây độc tế bào CD8⁺, dẫn đến việc khôi phục các đáp ứng chống khối u của tế bào T. Avelumab cũng đã cho thấy gây ra sự ly giải tế bào khối u trực tiếp qua trung gian tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) thông qua độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC).

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn

Ung thư biểu mô đường tiết niệu tiến triển tại chỗ hoặc di căn (nghiên cứu B9991001)

Hiệu quả và tính an toàn của avelumab được chứng minh trong nghiên cứu B9991001, một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở được thực hiện trên 700 bệnh nhân ung thư biểu mô đường tiết niệu tiến triển tại chỗ hoặc di căn, không thể phẫu thuật mà có bệnh không tiến triển sau 4-6 chu kỳ hóa trị dẫn đầu bước một có chứa platinum. Bệnh nhân có bệnh tự miễn hoặc các tình trạng bệnh lý cần điều trị ức chế miễn dịch bị loại khỏi nghiên cứu.

Phân bố ngẫu nhiên được phân tầng bởi sự đáp ứng tốt nhất với hóa trị (CR/PR (đáp ứng toàn phần/đáp ứng một phần) so với bệnh ổn định [SD]) và vị trí di căn (tạng so với ngoài tạng) tại thời điểm bắt đầu hóa trị dẫn đầu bước một. Bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên (1:1) vào nhóm điều trị avelumab 10mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 2 tuần kết hợp chăm sóc nâng đỡ tích cực (BSC) hoặc chỉ BSC.

Việc sử dụng avelumab được cho phép vượt ngoài sự tiến triển của bệnh được định nghĩa theo Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng trong Bướu Đặc (RECIST) v1.1 bởi Đánh giá Trung tâm Độc lập được làm mù (BICR) nếu bệnh nhân có tình trạng lâm sàng ổn định và được nghiên cứu viên đánh giá là tiếp tục có lợi ích lâm sàng. Đánh giá tình trạng khối u được tiến hành tại lúc bắt đầu, 8 tuần sau khi phân bố ngẫu nhiên, sau đó mỗi 8 tuần cho đến 12 tháng sau khi phân ngẫu nhiên, và mỗi 12 tuần sau đó cho tới khi có bệnh tiến triển được ghi nhận dựa trên đánh giá BICR theo RECIST v1.1.

Các đặc điểm ban đầu và nhân khẩu học được cân bằng tốt giữa nhóm avelumab phối hợp BSC và nhóm BSC đơn thuần. Đặc điểm ban đầu là tuổi trung vị 69 tuổi (khoảng dao động: 32 đến 90), 66% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên, 77% là nam giới, 67% da trắng, và ECOG PS 0 (61%) hoặc 1 (39%) ở cả hai nhánh.

Đối với hóa trị dẫn đầu bước một, 56% bệnh nhân điều trị cisplatin phối hợp gemcitabine, 38% bệnh nhân được điều trị carboplatin phối hợp gemcitabine và 6% bệnh nhân được điều trị cisplatin phối hợp gemcitabine và carboplatin phối hợp gemcitabine (nghĩa là những bệnh nhân này được điều trị một hoặc nhiều chu kỳ của mỗi bộ đôi). Đáp ứng tối ưu với hóa trị dẫn đầu bước một là CR hoặc PR (72%) hoặc SD (28%). Vị trí di căn trước hóa trị là tạng (55%) hoặc ngoài tạng (45%). Năm mươi một phần trăm bệnh nhân có bướu PD-L1 dương tính. Sáu phần trăm bệnh nhân trong nhánh avelumab phối hợp BSC và 44% bệnh nhân nhánh BSC đơn thuần được điều trị liệu pháp ức chế điểm kiểm soát PD-1/PD-L1 khác sau khi ngừng điều trị.

Đánh giá kết cục chính về hiệu quả là sống còn toàn bộ (OS) ở tất cả bệnh nhân được phân ngẫu nhiên và ở bệnh nhân có bướu PD-L1 dương tính. Sống còn không bệnh tiến triển (PFS) dựa trên đánh giá BICR theo RECIST v1.1 là một đánh giá kết cục bổ sung về hiệu quả. Các kết cục hiệu quả được đánh giá từ thời điểm phân ngẫu nhiên sau 4 đến 6 chu kỳ hóa trị dẫn đầu dựa trên platinum.

Tình trạng PD-L1 của bướu được đánh giá bằng xét nghiệm định lượng Ventana PD-L1 (SP263). PD-L1 dương tính được định nghĩa là $\geq 25\%$ tế bào bướu bắt màu thuốc nhuộm PD-L1; hoặc $\geq 25\%$ tế bào

miễn dịch bắt màu thuốc nhuộm PD-L1 nếu >1% khu vực bướu có tế bào miễn dịch; hoặc 100% tế bào miễn dịch bắt màu thuốc nhuộm PD-L1 nếu =1% khu vực bướu có tế bào miễn dịch.

Tại phân tích lâm thời theo đề cương nghiên cứu (ngày cắt ngang dữ liệu là 21 tháng 10 năm 2019), nghiên cứu B9991001 đã đạt kết cục chính là OS trong cả hai dân số chính: ở tất cả bệnh nhân được phân ngẫu nhiên với trung vị OS 21,4 tháng (95% CI: 18,9, 26,1; HR 0,69, 95% CI: 0,556, 0,863) của nhánh avelumab phối hợp BSC và trung vị OS 14,3 tháng (95% CI: 12,9, 17,8) của nhánh chỉ BSC. Đối với nhóm bệnh nhân có bướu PD-L1 dương tính thì trung vị OS chưa đạt (95% CI: 20,3, chưa đạt; HR 0,56, 95% CI: 0,404, 0,787) ở nhánh avelumab phối hợp BSC và trung vị OS của nhánh chỉ BSC là 17,1 tháng (95% CI: 13,5, 23,7). Kết quả OS được cập nhật đến ngày cắt ngang dữ liệu là 19 tháng 1 năm 2020 và dữ liệu PFS tại thời điểm 21 tháng 10 năm 2019 được trình bày trong Bảng 3 và trong Hình 1 và Hình 2 dưới đây.

Bảng 3: Kết quả về hiệu quả theo tình trạng bộc lộ PD-L1 trong nghiên cứu B9991001

Các tiêu chí về hiệu quả	Avelumab phối hợp BSC (N=350)	BSC (N=350)	Avelumab phối hợp BSC (N=189)	BSC (N=169)	Avelumab phối hợp BSC (N=139)	BSC (N=131)
	Tất cả bệnh nhân phân ngẫu nhiên		Bướu có PD-L1 dương tính		Bướu có PD-L1 âm tính ^c	
Sống còn toàn bộ (OS)^a						
Biến cố (%)	156 (44,6)	190 (54,3)	68 (36,0)	85 (50,3)	80 (57,6)	80 (61,1)
Trung vị theo tháng (95% CI)	22,1 (19,0, 26,1)	14,6 (12,8, 17,8)	NE (20,6, NE)	17,5 (13,5, 31,6)	18,9 (13,3, 22,1)	13,4 (10,4, 17,3)
Tỷ số nguy cơ (95% CI)	0,70 (0,564, 0,862)		0,60 (0,439, 0,833)		0,83 (0,603, 1,131)	
Giá trị p 2 chiều ^d	0,0008		0,0019		-	
Sống còn không bệnh tiến triển (PFS)^{b, e, f}						
Biến cố (%)	225 (64,3)	260 (74,3)	109 (57,7)	130 (76,9)	103 (74,1)	99 (75,6)
Trung vị theo tháng (95 CI)	3,7 (3,5, 5,5)	2,0 (1,9, 2,7)	5,7 (3,7, 7,4)	2,1 (1,9, 3,5)	3,0 (2,0, 3,7)	1,9 (1,9, 2,1)
Tỷ số nguy cơ (95% CI)	0,62 (0,519, 0,751)		0,56 (0,431, 0,728)		0,63 (0,474, 0,847)	
Giá trị p 2 chiều ^d	< 0,0001		< 0,0001		-	

CI: khoảng tin cậy; K-M: Kaplan-Meier, NE: không ước tính được

Ghi chú: 72 bệnh nhân (22 bệnh nhân trong nhánh avelumab phối hợp BSC và 50 bệnh nhân trong nhánh chỉ BSC) có bướu với tình trạng PD-L1 không rõ

^a Ngày cắt ngang dữ liệu OS 19 tháng 1 năm 2020

^b Ngày cắt ngang dữ liệu PFS 21 tháng 10 năm 2019

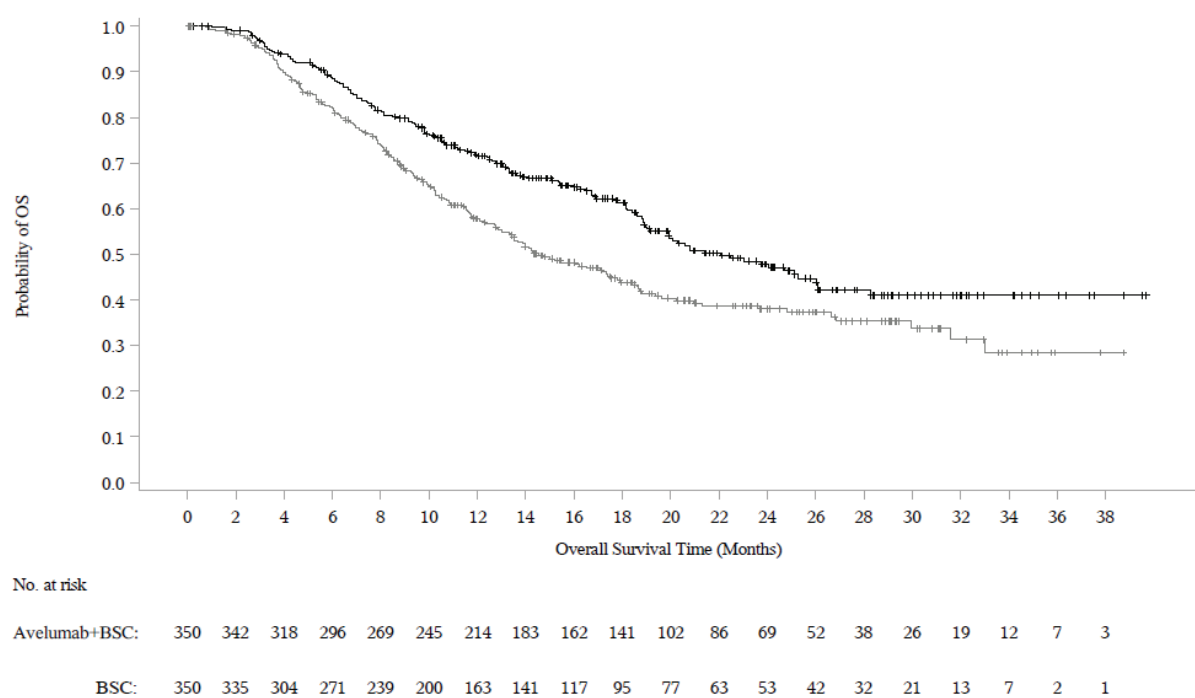
^c Các phân tích trên dân số PD-L1 âm tính là phân tích thăm dò và không có kiểm định chính thức nào được thực hiện

^d Giá trị p dựa trên kiểm định log-rank phân tầng

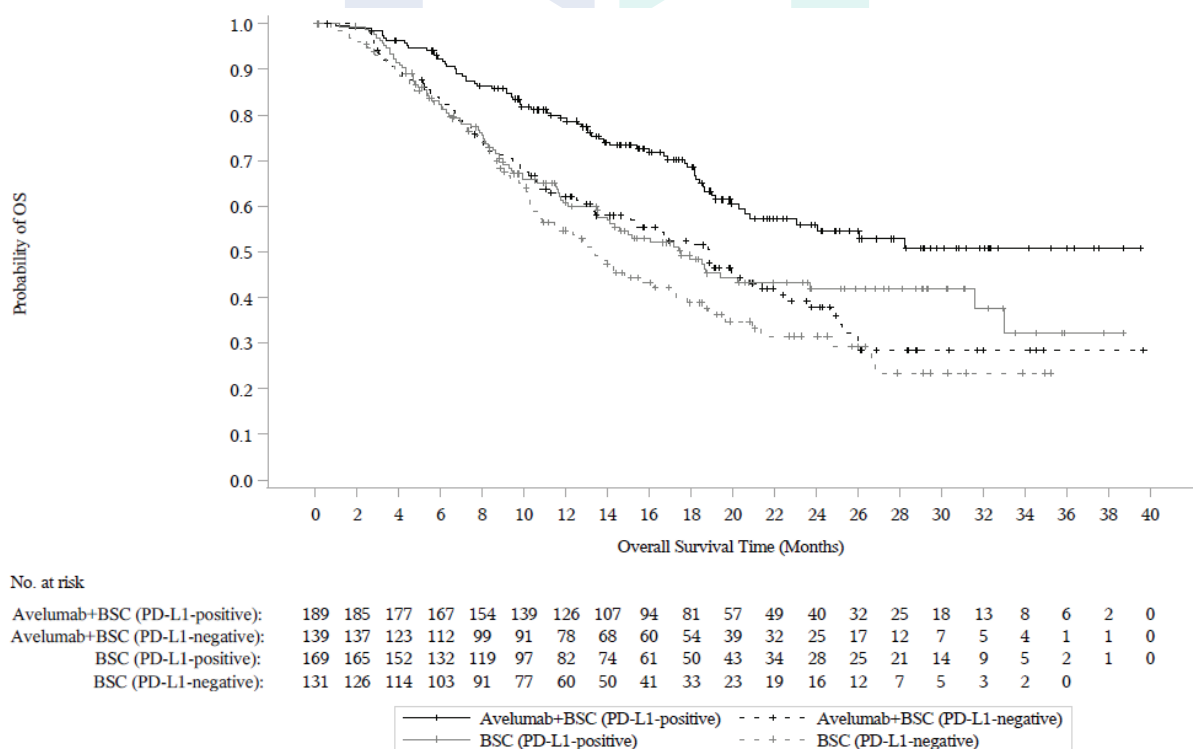
^e Dựa trên đánh giá BICR theo RECIST v1.1

^f Các lý do kiểm duyệt PFS tuân theo hệ thống phân cấp theo thứ tự tuần tự: không có đánh giá ban đầu đầy đủ, bắt đầu liệu pháp điều trị ung thư mới, biến cố xảy ra sau khi thiếu 2 hay nhiều lần đánh giá, rút lại đồng thuận, mất dấu theo dõi, không có đánh giá bướu đầy đủ sau khi bắt đầu điều trị, điều trị không có biến cố

Hình 1: Ước tính Kaplan-Meier về sống còn toàn bộ (OS) theo tình trạng biểu hiện PD-L1 (ngày cắt ngang dữ liệu 19 tháng 1 năm 2020) – Phân tích đầy đủ

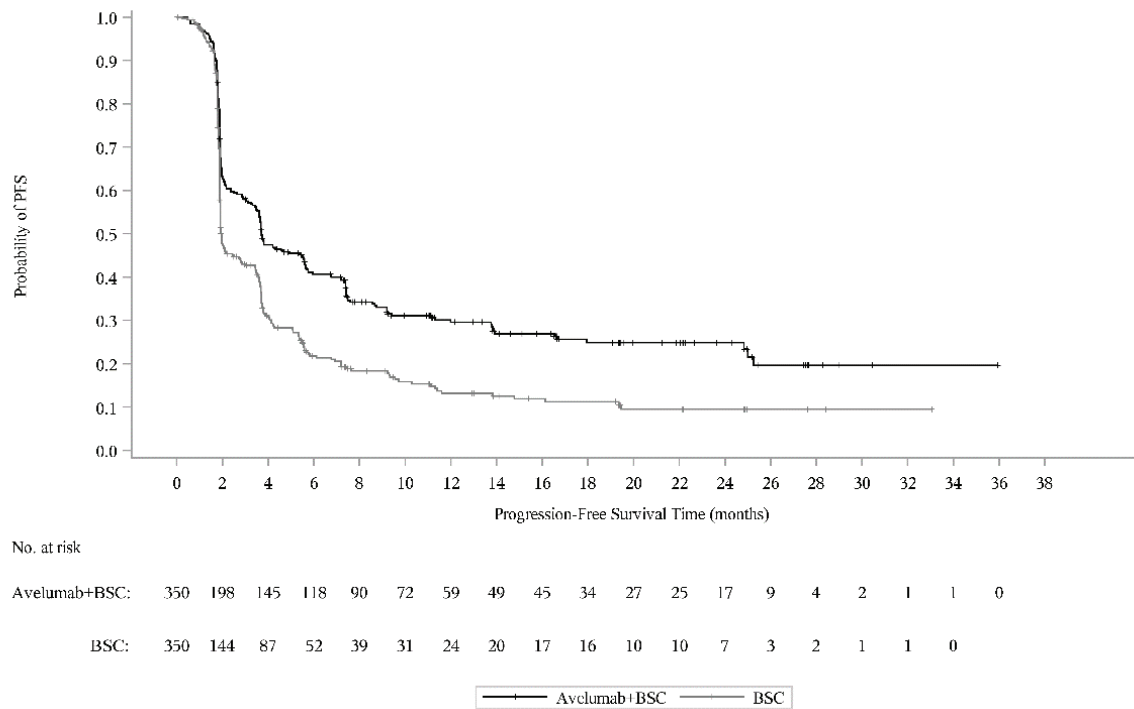


(A): Tất cả bệnh nhân được phân ngẫu nhiên

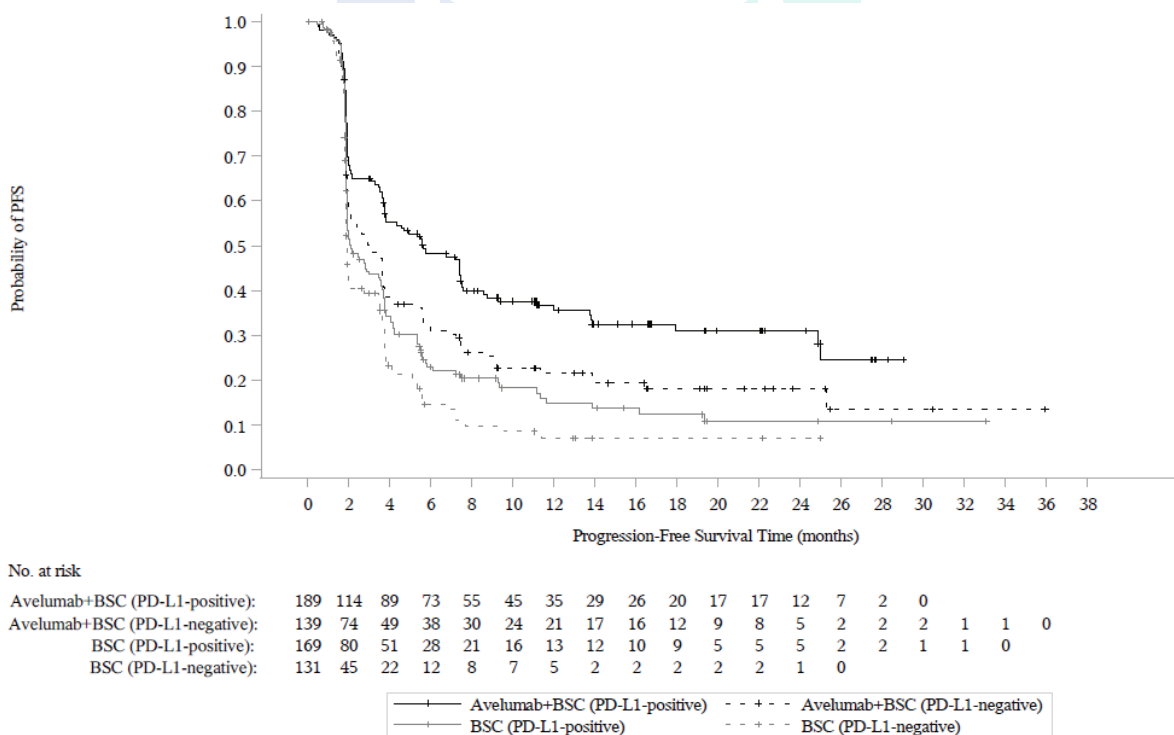


(B): Bệnh nhân theo tình trạng biểu hiện PD-L1

Hình 2: Ước tính Kaplan-Meier về sống còn không bệnh tiến triển (PFS) theo tình trạng biểu hiện PD-L1 dựa trên đánh giá BICR (RECIST v1.1) (Ngày cắt ngang dữ liệu 21 tháng 10 năm 2019) – Phân tích đầy đủ



(A): Tất cả bệnh nhân được phân ngẫu nhiên



(B): Bệnh nhân theo tình trạng biểu hiện PD-L1

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học (PK) của avelumab được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp tiếp cận PK quần thể đối với avelumab đơn trị liệu.

Dựa trên một phân tích PK quần thể với avelumab đơn trị liệu, không có khác biệt có ý nghĩa lâm sàng dự kiến trong việc điều trị với avelumab giữa các cách sử dụng mỗi 2 tuần với liều 800 mg hoặc liều 10 mg/kg.

Phân bố

Avelumab dự kiến sẽ được phân bố trong hệ tuần hoàn và ở một mức độ thấp hơn trong khoang ngoại bào. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 4,72 L.

Phù hợp với sự phân bố hạn chế ở ngoại mạch, thể tích phân bố của avelumab ở trạng thái ổn định là nhỏ. Như dự kiến đối với một kháng thể, avelumab không có liên kết đặc hiệu với protein huyết tương.

Thải trừ

Dựa trên phân tích dược động học quần thể từ 1.629 bệnh nhân, giá trị độ thanh thải toàn phần (CL) là 0,59 L/ ngày. Trong phân tích bổ sung, CL của avelumab giảm theo thời gian: mức giảm tối đa trung bình lớn nhất (% hệ số biến thiên [CV%]) so với giá trị ban đầu với các loại khối u khác nhau là khoảng 32,1% (CV 36,2%).

Nồng độ avelumab ở trạng thái ổn định đạt được sau khoảng 4 đến 6 tuần (2 đến 3 chu kỳ) với liều lặp lại 10 mg/kg mỗi 2 tuần, và tích lũy toàn thân xấp xỉ 1,25 lần.

Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) ở liều khuyến cáo là 6,1 ngày dựa trên phân tích PK quần thể.

Tuyến tính / không tuyến tính

Việc tiếp xúc với avelumab tăng tỷ lệ với liều trong khoảng liều từ 10 mg/kg đến 20 mg/kg mỗi 2 tuần.

Dân số đặc biệt

Một phân tích dược động học quần thể cho thấy không có sự khác biệt về độ thanh thải toàn phần của avelumab theo tuổi, giới tính, chủng tộc, tình trạng PD-L1, gánh nặng khối u, suy thận và suy gan nhẹ hoặc trung bình.

Độ thanh thải toàn phần tăng theo cân nặng. Việc tiếp xúc ở trạng thái ổn định gần như đồng đều trên một khoảng dao động lớn về cân nặng (30 đến 204 kg) đối với liều lượng chuẩn hóa theo cân nặng.

Suy thận

Không có sự khác biệt quan trọng về mặt lâm sàng về độ thanh thải của avelumab giữa những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ lọc cầu thận (GFR) 60 đến 89 mL/phút, độ thanh thải creatinine Cockcroft-Gault (CrCL); n=623), suy thận trung bình (GFR 30 đến 59 mL/phút, n=320) và bệnh nhân có chức năng thận bình thường (GFR $\geq$ 90 mL/phút, n=671).

Avelumab chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR 15 đến 29 mL/phút).

Suy gan

Không tìm thấy sự khác biệt quan trọng về mặt lâm sàng về độ thanh thải của avelumab giữa bệnh nhân suy gan nhẹ (bilirubin $\leq$ giới hạn bình thường trên (ULN) và AST $>$ ULN hoặc bilirubin từ 1 đến 1,5 lần ULN, n=217) và chức năng gan bình thường (bilirubin và AST $\leq$ ULN, n=1.388) trong một phân tích PK quần thể. Suy gan được xác định theo tiêu chí của Viện Ung thư Quốc gia (NCI) về rối loạn chức năng gan.

Avelumab chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan trung bình (bilirubin từ 1,5 đến 3 lần ULN) hoặc suy gan nặng (bilirubin $>$ 3 lần ULN).

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu quy ước về độc tính liều lặp lại ở khỉ *Cynomolgus* được tiêm tĩnh mạch với liều 20, 60 hoặc 140 mg/kg mỗi tuần một lần trong 1 tháng và 3 tháng, tiếp theo là thời gian phục hồi 2 tháng sau thời gian dùng thuốc 3 tháng. Tế bào đơn nhân quanh mạch được quan sát thấy trong não và tủy sống của những con khỉ được điều trị bằng avelumab ở liều $\geq$ 20 mg/kg trong 3 tháng. Mặc dù không có mối quan hệ rõ ràng giữa liều lượng và đáp ứng, không thể loại trừ rằng phát hiện này có liên quan đến điều trị avelumab.

Các nghiên cứu về sự sinh sản của động vật chưa được thực hiện với avelumab. Con đường PD-1/PD-L1 được cho là có liên quan đến việc duy trì khả năng dung nạp với thai nhi trong suốt thai kỳ. Sự phong tỏa tín hiệu PD-L1 đã được chứng minh trong các mô hình chuột mang thai gây gián đoạn khả năng dung nạp thai nhi và dẫn đến gia tăng tình trạng mất thai. Những kết quả này cho thấy nguy cơ tiềm ẩn của việc sử dụng avelumab trong thời kỳ mang thai có thể gây hại cho thai nhi, bao gồm tăng tỷ lệ sẩy thai hoặc thai chết lưu.

Không có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá khả năng gây ung thư hoặc độc tính gen của avelumab.

Nghiên cứu về khả năng sinh sản chưa được thực hiện với avelumab. Trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại trong 1 tháng và 3 tháng ở khỉ, không có ảnh hưởng đáng chú ý nào đối với cơ quan sinh sản của con cái. Nhiều con khỉ đực được sử dụng trong các nghiên cứu này chưa trưởng thành về mặt sinh dục và do đó không thể đưa ra kết luận rõ ràng về tác động lên cơ quan sinh sản của con đực.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Quy cách đóng gói 1 lọ 10 mL.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Không làm đông lạnh.
Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

Về điều kiện bảo quản sau khi pha thuốc, xem phần *Hạn sử dụng*.

HẠN SỬ DỤNG

Trước khi mở lọ
36 tháng.

Sau khi mở

Theo quan điểm vi sinh vật, một khi đã mở, thuốc nên được pha và truyền ngay lập tức.

Sau khi chuẩn bị tiêm truyền

Tính ổn định hóa học và vật lý trong khi sử dụng của dung dịch đã pha đã được chứng minh trong 24 giờ ở 20°C đến 25°C và ánh sáng phòng. Theo quan điểm vi sinh vật, trừ khi phương pháp pha loại trừ nguy cơ nhiễm vi sinh vật, dung dịch đã pha phải được truyền ngay lập tức. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thời gian bảo quản và các điều kiện trước khi sử dụng là trách nhiệm của người dùng.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI HỦY BỎ VÀ CÁC XỬ LÝ KHÁC

Bavencio tương thích với túi truyền polyethylene, polypropylene và ethylene vinyl axetat, chai thủy tinh, bộ truyền polyvinyl clorua và bộ lọc trong dây với màng polyethersulfone với kích thước lỗ 0,2 micromet.

Hướng dẫn xử lý

Nên sử dụng kỹ thuật vô trùng để chuẩn bị dung dịch tiêm truyền.

- Lọ thuốc phải được kiểm tra bằng mắt thường để xem có các hạt và đổi màu không. Bavencio là một dung dịch trong suốt, không màu đến vàng nhạt. Nên bỏ lọ thuốc nếu dung dịch bị vẩn đục, đổi màu hoặc chứa các tiểu phân lạ.
- Nên sử dụng túi truyền có kích thước thích hợp (tốt nhất là 250 mL) chứa hoặc là dung dịch để pha tiêm natri chloride 9 mg/mL (0,9%) hoặc dung dịch để pha tiêm natri chloride 4,5 mg/mL (0,45%). Thể tích Bavencio cần thiết phải được rút ra khỏi (các) lọ và chuyển sang túi dịch truyền. Bất kỳ lọ nào đã sử dụng một phần hoặc lọ rỗng phải được loại bỏ.
- Dung dịch đã pha nên được trộn bằng cách nhẹ nhàng đảo ngược túi để tránh tạo bọt hoặc phân cắt dung dịch quá nhiều.
- Kiểm tra để đảm bảo dung dịch đã pha trong suốt, không màu và không có tiểu phân nhìn thấy được. Dung dịch đã pha nên được sử dụng ngay lập tức một khi đã chuẩn bị.
- Không sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc khác qua cùng một đường truyền tĩnh mạch. Sử dụng dung dịch tiêm truyền bằng bộ tiêm truyền có bộ lọc vô trùng, không có chất gây sốt, ít gắn kết protein với kích thước lỗ lọc 0,2 micromet được đặt trong dây hoặc bên ngoài như được mô tả trong phần *Liều lượng và cách dùng*.

Sau khi tiêm truyền Bavencio, đường truyền tĩnh mạch nên được xả với hoặc dung dịch để pha tiêm natri chloride 9 mg/mL (0,9%) hoặc dung dịch để pha tiêm natri chloride 4,5 mg/mL (0,45%).

Không trữ đông hoặc lắc dung dịch đã pha. Nếu giữ trong tủ lạnh, để dung dịch đã pha trong túi truyền tĩnh mạch trở về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

Hủy bỏ

Bất kỳ sản phẩm nào chưa sử dụng hoặc chất thải nên được hủy bỏ tuân theo yêu cầu tại địa phương.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn cơ sở.

NHÀ SẢN XUẤT

Merck Serono S.A.
Succursale d'Aubonne
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne, Thụy Sĩ

NGÀY CẬP NHẬT NỘI DUNG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: theo CCDS phiên bản 9.0, ngày 09 tháng 01 năm 2024.





