

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Durvalumab.

Eine Durchstechflasche mit 2,4 ml Konzentrat enthält 120 mg Durvalumab.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 500 mg Durvalumab.

Durvalumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 6,0 und eine Osmolalität von ca. 400 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC)

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzi-

noms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC)

IMFINZI in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (*extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*).

Biliäre Tumore (biliary tract cancer, BTC)

IMFINZI in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC).

Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC)

IMFINZI als Monotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

PD-L1-Test bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC

Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC sollen auf Basis der PD-L1-Tumorexpression, die mit einem validierten Test bestätigt wurde, für die Behandlung mit Durvalumab selektiert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMFINZI als Monotherapie und IMFINZI als Kombinationstherapie ist in Tabelle 1 dargestellt. IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Wenn IMFINZI in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, wird auf die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC) der anderen Arzneimittel für weitere Informationen verwiesen.

Siehe Tabelle 1

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich, siehe Tabelle 2 auf Seite 2.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 auf Seite 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich weiterer Empfehlungen zum Umgang, zur Überwachung sowie Informationen zur Bewertung).

Tabelle 1. Empfohlene Dosis von IMFINZI als Monotherapie und als Kombinationstherapie

Indikation	Empfohlene IMFINZI-Dosis	Behandlungsdauer
Monotherapie		
Lokal fortgeschrittenes NSCLC	10 mg/kg alle 2 Wochen oder 1500 mg alle 4 Wochen ^a	Bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder über maximal 12 Monate ^b
HCC	1500 mg alle 4 Wochen ^a	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
Kombinationstherapie		
Metastasiertes NSCLC	Während einer platinbasierten Chemotherapie: 1500 mg ^c in Kombination mit Tremelimumab 75 mg ^c und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen) Nach platinbasierter Chemotherapie: 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed ^d alle 4 Wochen Eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg ^{e,f} soll in Woche 16 parallel zu IMFINZI verabreicht werden	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
ES-SCLC	1500 mg ^g in Kombination mit Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
BTC	1500 mg ^h in Kombination mit Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) bis zu 8 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
HCC	IMFINZI 1500 mg ⁱ wird in Kombination mit 300 mg ⁱ Tremelimumab als Einzeldosis in Zyklus 1/Tag 1 angewendet, gefolgt von IMFINZI als Monotherapie alle 4 Wochen	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität

^a Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.

- ^b Es wird empfohlen, die Therapie klinisch stabiler Patienten bei ersten Anzeichen einer Krankheitsprogression fortzuführen, bis sich die Krankheitsprogression bestätigt hat.
- ^c Patienten mit metastasiertem NSCLC und einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat. Patienten mit einem Körpergewicht von 34 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 1 mg/kg Tremelimumab, bis sich das Körpergewicht auf über 34 kg erhöht hat.
- ^d Bei Patienten, bei denen das Karzinom nicht vom Plattenepithel ausgeht und die während der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed und Carboplatin/Cisplatin behandelt wurden, soll eine Anwendung von Pemetrexed als Erhaltungstherapie in Erwägung gezogen werden.
- ^e Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu IMFINZI gegeben werden.
- ^f Wenn Patienten weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollen die verbleibenden Zyklen Tremelimumab (bis zu insgesamt 5) parallel zu IMFINZI nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.
- ^g ES-SCLC-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg von IMFINZI erhalten. In Kombination mit einer Chemotherapie-Dosis alle 3 Wochen (21 Tage), gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.
- ^h BTC-Patienten mit einem Körpergewicht von 36 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg von IMFINZI erhalten. In Kombination mit einer Chemotherapie-Dosis alle 3 Wochen (21 Tage), gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 36 kg erhöht hat.
- ⁱ HCC-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg IMFINZI, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat. Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 4 mg/kg Tremelimumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 40 kg erhöht hat.

Tabelle 2. Behandlungsmodifikationen für IMFINZI oder für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST > 3–≤ 5-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5–≤ 3-fach ULN	Dosis aussetzen
	ALT oder AST > 5–≤ 10-fach ULN	IMFINZI aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	Gleichzeitig ALT oder AST > 3-fach ULN und Gesamtbilirubin > 2-fach ULN ^b	Dauerhaftes Absetzen
	ALT oder AST > 10-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 3-fach ULN	
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) ^c	ALT oder AST > 2,5–≤ 5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN	Dosis aussetzen
	ALT oder AST > 5–7-fach BLV und ≤ 20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5–5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN und Gesamtbilirubin > 1,5–< 2-fach ULN ^b	IMFINZI aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	ALT oder AST > 7-fach BLV oder > 20-fach ULN je nachdem, was zuerst eintritt oder Bilirubin > 3-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 für IMFINZI-Monotherapie	Dosis aussetzen
	Grad 3 für IMFINZI + Tremelimumab	Dauerhaftes Absetzen von Tremelimumab ^e
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Darmperforation ^d	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2–4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2–4	Keine Veränderungen
Immunvermittelte Nebennierenin- suffizienz oder Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz	Grad 2–4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelter Typ1-Diabetes- mellitus	Grad 2–4	Keine Veränderungen
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin > 1,5–3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen
	Grad 3 mit Serumkreatinin > 3-fach Baseline oder > 3–6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin > 6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für > 1 Woche	Dosis aussetzen
	Grad 3	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 2

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myositis/ Polymyositis/ Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^f
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte transverse Myelitis	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Meningitis	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen ^h	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 und 3	Dosis aussetzen bis ≤ Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ^g

- ^a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: *upper limit of normal* (oberer Normwert); BLV: *baseline value* (Ausgangswert).
- ^b Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhungen ohne gleichzeitige Erhöhungen des Bilirubins zu beachten.
- ^c Wenn AST und ALT bei Patienten mit Leberbeteiligung zu Beginn der Behandlung geringer oder gleich dem ULN-Wert sind, soll Durvalumab gemäß den Empfehlungen für Hepatitis ohne Leberbeteiligung ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.
- ^d Nebenwirkung ist nur mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab assoziiert.
- ^e Bei Grad 3 ist Tremelimumab dauerhaft abzusetzen, die Behandlung mit Durvalumab kann jedoch fortgesetzt werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist.
- ^f Dauerhaftes Absetzen von IMFINZI, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf ≤ Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.
- ^g Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen soll.
- ^h Einschließlich Immunthrombozytopenie, Pankreatitis, immunvermittelter Arthritis, Uveitis und nichtinfektiöser Zystitis.

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit IMFINZI und/oder Tremelimumab ausgesetzt und eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMFINZI und/oder Tremelimumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf ≤ Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. IMFINZI und Tremelimumab sollen bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 3 (schwerwiegend) und bei allen immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 4 (lebensbedrohlich) dauerhaft abgesetzt werden, es sei denn es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Ersatzhormonen kontrolliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

enz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Bezug auf NSCLC, SCLC, BTC und HCC nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Neuroblastomen, soliden Tumoren und Sarkomen untersucht. Die Ergebnisse der Studie ließen jedoch nicht den Schluss zu, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

IMFINZI ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie
Bei NSCLC, ES-SCLC und BTC, wenn IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie gegeben wird, wird IMFINZI vor der Chemotherapie am selben Tag gegeben.

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie
Wenn IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegeben wird, wird Tremelimumab am Tag der Dosierung zuerst gegeben, gefolgt von IMFINZI und dann der platinbasierten Chemotherapie.

Wenn IMFINZI in Woche 16 in Kombination mit einer fünften Dosis Tremelimumab und einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed gegeben wird, wird Tremelimumab am Tag der Dosierung zuerst gegeben, gefolgt von IMFINZI und dann der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

IMFINZI, Tremelimumab und die platinbasierte Chemotherapie werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. IMFINZI und Tremelimumab werden jeweils über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

IMFINZI, Tremelimumab und die platinbasierte Chemotherapie werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. IMFINZI und Tremelimumab werden jeweils über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

ben. Für Informationen zur Anwendung der platinbasierten Chemotherapie ist die jeweilige Fachinformation zu beachten. Für Informationen zur Anwendung der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed ist die entsprechende Fachinformation zu beachten. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und -filter zu verwenden.

Während Zyklus 1 muss ca. 1 Stunde (höchstens 2 Stunden) nach dem Ende der Tremelimumab-Infusion IMFINZI folgen. Die Infusion der platinbasierten Chemotherapie soll ca. 1 Stunde (höchstens 2 Stunden) nach dem Ende der IMFINZI-Infusion beginnen. Sofern es während Zyklus 1 keine klinisch signifikanten Bedenken gibt, können nach Ermessen des Arztes weitere Zyklen von IMFINZI unmittelbar nach Tremelimumab gegeben werden, und der zeitliche Abstand zwischen dem Ende der IMFINZI-Infusion und dem Beginn der Chemotherapie kann auf 30 Minuten verkürzt werden.

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab
Bei nicht resezierbarem HCC (*unresectable HCC*, uHCC), wenn IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab gegeben wird, wird Tremelimumab vor IMFINZI am selben Tag gegeben. IMFINZI und Tremelimumab werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. Für Informationen zur Dosierung von Tremelimumab ist die entsprechende Fachinformation zu beachten.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bezüglich empfohlener Behandlungsmodifikationen siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine angemessene Bewertung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss alternativer Ätiologien durchgeführt werden. Basierend auf der Schwere der Nebenwirkung soll die Behandlung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder eine endokrine Therapie soll begonnen werden. Für Ereignisse, die eine Kortikosteroid-Therapie erfordern, soll nach Verbesserung auf \leq Grad 1 ein Ausschleichen der Kortikosteroiden begonnen und mindestens über 1 Monat fortgeführt werden. Wenn eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, ist eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis und/oder die Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva in Betracht zu ziehen.

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikoste-

roiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Bei Ereignissen vom Grad 2 soll eine Behandlung mit 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Bei Ereignissen vom Grad 3 oder 4 soll eine Behandlung mit 2–4 mg/kg/Tag Methylprednison oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Pneumonitis und Strahlenpneumonitis

Strahlenpneumonitis wird häufig bei Patienten beobachtet, die eine Bestrahlungstherapie der Lunge erhalten. Das klinische Bild einer Pneumonitis und einer Strahlenpneumonitis ist sehr ähnlich. In der PACIFIC-Studie trat bei Patienten, die eine Behandlung mit mindestens 2 Zyklen einer simultanen Radiochemotherapie in den Tagen 1 bis 42 vor dem Beginn der Studie abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis auf. Dies betraf 161 (33,9%) Patienten in der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 58 (24,8%) Patienten in der Placebo-Gruppe, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,4% vs. 3,0%) und des Grads 5 (1,1% vs. 1,7%).

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis soll mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollen vor Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Infusion überwacht werden. Basierend auf der klinischen Bewertung ist eine zusätzliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Eine immunvermittelte Hepatitis soll wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei allen Graden sollen Kortikosteroiden mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Perforation des Darms sowie Perforation des Dickdarms traten bei Patienten unter Anwendung von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis/Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2–4

sollen Kortikosteroiden mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Ein Chirurg ist unverzüglich zu konsultieren bei Verdacht auf eine Darmperforation ALLER Grade.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis soll wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei einer immunvermittelten Hypothyreose soll, wie klinisch bei Grad 2–4 indiziert, eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie eingeleitet werden. Bei immunvermittelter Hyperthyreose/Thyreoiditis kann bei Grad 2–4 eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollen die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2–4 indiziert, sollen Kortikosteroiden mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus, der sich zunächst als diabetische Ketoazidose äußern kann und die, wenn sie nicht frühzeitig erkannt wird, tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes-mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes-mellitus sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2–4 indiziert, kann die Behandlung mit Insulin eingeleitet werden.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer

Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2–4 indiziert, sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2–4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelter Hautausschlag

Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Beim Grad 2 > 1 Woche oder bei Grad 3 und 4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Myokarditis

Immunvermittelte Myokarditis, die tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2–4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 2–4 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Wenn trotz Kortikosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Besserung eintritt, ist umgehend eine zusätzliche immunsuppressive Therapie einzuleiten. Nach dem Abklingen (Grad 0) soll ein Ausschleichen der Kortikosteroide begonnen und über mindestens 1 Monat fortgesetzt werden.

Immunvermittelte Pankreatitis

Immunvermittelte Pankreatitis trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit IMFINZI als Monotherapie oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab behandelt wurden: Myasthenia gravis, transverse Myelitis, Myositis, Polymyositis, Rhabdomyolyse, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immuntrombozytopenie, immunvermittelte Arthritis, Uveitis und nichtinfektiöse Zystitis (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2–4 sollen Kortikosteroide mit einer Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Infusionsbezogene Reaktionen

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht werden. Schwere infusionsbezogene Reaktionen wurden bei Patienten unter IMFINZI oder IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Infusionsbezogene Reaktionen sollen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Schweregrad 1 oder 2 kann eine Prämedikation zur Prophylaxe nachfolgender Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Bei Grad 3 oder 4 sind schwere infusionsbedingte Reaktionen gemäß der institutionellen Standards, der entsprechenden Richtlinien für die klinische Praxis und/oder der Therapieleitlinien zu behandeln.

Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen (BTC)

Cholangitis und Infektionen der Gallengänge

Cholangitis und Infektionen der Gallengänge sind bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC nicht ungewöhnlich. Fälle von Cholangitis wurden in der TOPAZ-1-Studie in beiden Behandlungsarmen berichtet (14,5% [IMFINZI + Chemotherapie] vs. 8,2% [Placebo + Chemotherapie]); diese waren meist mit Gallenstenen assoziiert und waren nicht immunvermittelter Ätiologie. Patienten mit BTC (insbesondere solche mit Gallenstenen) sollen vor Beginn der Behandlung sorgfältig untersucht und danach regelmäßig auf die Entwicklung einer Cholangitis oder einer Infektion der Gallengänge überwacht werden.

Metastasiertes NSCLC

Es liegen begrenzte Daten zu älteren Patienten (≥ 75 Jahre) vor, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Es wird eine sorgfältige individuelle Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Behandlung empfohlen.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG); aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schwere immunvermittelte Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI. Aufgrund fehlender Daten soll Durvalumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Die Sicherheit bei gleichzeitiger prophylaktischer Schädelbestrahlung (*prophylactic cranial irradiation*, PCI) und Anwendung von IMFINZI bei Patienten mit ES-SCLC ist nicht bekannt.

Für weitere Informationen zu den Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Durvalumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-) Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Durvalumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Durvalumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstrukturvermittelte Disposition sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab und Chemo-

therapie wurden im Rahmen der CASPIAN-Studie bewertet und es zeigte sich, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Durvalumab keine Auswirkungen auf die PK von Etoposid, Carboplatin oder Cisplatin hatte. Darüber hinaus hatte – basierend auf einer PK-Populationsanalyse – eine gleichzeitige Chemotherapie keine bedeutsamen Auswirkungen auf die PK von Durvalumab. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie wurden im Rahmen der POSEIDON-Studie bewertet und es zeigten sich bei gleichzeitiger Behandlung keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Tremelimumab, Durvalumab, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Durvalumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Durvalumab das Potenzial, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu haben. In allogenen Trächtigkeitsmodellen der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humane IgG1 plazentagängig sind. Die Plazentagängigkeit von Durvalumab wurde in Tierstudien nachgewiesen. Durvalumab kann möglicherweise dem Fötus schaden, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird und soll während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis keine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Durvalumab in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Cynomolgus-Affen haben niedrige Durvalumab-Konzentrationen in der Muttermilch an Tag 28 nach der Geburt gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen können Antikörper in die Muttermilch übergehen, jedoch ist das Potenzial für eine Resorption und Schädigung des Neugeborenen unbekannt. Ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Durvalumab verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Durvalumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den möglichen Auswirkungen von Durvalumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor.

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

Durvalumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

IMFINZI als Monotherapie

Die Sicherheit von IMFINZI als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 4045 Patienten mit verschiedenen Tumorarten. Die Anwendung von IMFINZI erfolgte in der Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1500 mg alle 4 Wochen. Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Husten/produktiver Husten (18,7 %), Diarrhö (16,1 %), Hautausschlag (15,5 %), Arthralgie (13,8 %), Pyrexie (13,0 %), Abdominalschmerzen (13,0 %), Infektionen der oberen Atemwege (12,1 %), Pruritus (11,4 %) und Hypothyreose (10,9 %). Die häufigsten (> 2 %) NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Pneumonie (3,6 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,9 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,7 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonitis (0,9 %) und Pneumonie (0,7 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 13,0 % der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung führten, waren Pneumonie (2,2 %) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,2 %).

Die Sicherheit von IMFINZI als Monotherapie bei Patienten, die wegen eines HCC behandelt wurden, basiert auf Daten von 492 Patienten und entspricht dem Gesamtsicherheitsprofil des Datenpools für die IMFINZI-Monotherapie (N = 4045 Patienten). Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren AST erhöht/ALT erhöht (20,3 %), Abdominalschmerzen (17,9 %), Diarrhö (15,9 %), Pruritus (15,4 %) und Hautausschlag (15,2 %). Die häufigsten (> 2 %) Nebenwirkungen des Grads > 3 waren AST erhöht/ALT erhöht (8,1 %) und Abdominalschmerzen (2,2 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 3,7 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren AST erhöht/ALT erhöht (0,8 %) und Hepatitis (0,6 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 11,6 % der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Neben-

wirkung, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung der Medikation führte, war AST erhöht/ALT erhöht (5,9 %).

IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie

Die Sicherheit von IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie basiert auf gepoolten Daten von 603 Patienten aus 2 Studien (TOPAZ-1 und CASPIAN). Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Neutropenie (53,1 %), Anämie (43,9 %), Übelkeit (37,5 %), Fatigue (36,8 %), Thrombozytopenie (28,0 %), Verstopfung (25,4 %), verminderter Appetit (22,6 %), Abdominalschmerzen (18,4 %), Alopezie (18,4 %), Leukopenie (17,2 %), Erbrechen (16,9 %), Pyrexie (15,1 %), Hautausschlag (14,8 %), Diarrhö (13,8 %), erhöhte Aspartataminotransferase oder erhöhte Alaninaminotransferase (10,9 %), Husten/produktiver Husten (10,8 %) und Pruritus (10,4 %). Die häufigsten (> 2 %) NCI CTCAE Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Neutropenie (35,2 %), Anämie (17,4 %), Thrombozytopenie (11,1 %), Leukopenie (7,1 %), Fatigue (5,0 %), febrile Neutropenie (3,0 %), erhöhte Aspartataminotransferase oder erhöhte Alaninaminotransferase (2,8 %) und Pneumonie (2,5 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 2,0 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkung, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führte, war Fatigue (0,3 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 29,2 % der Patienten verzögert angewendet oder unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisverzögerung oder Unterbrechung der Therapie führten, waren Neutropenie (17,1 %), Anämie (3,8 %), Thrombozytopenie (4,3 %), Leukopenie (3,5 %), Fatigue (1,7 %) und Pyrexie (1,3 %).

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie

Die Sicherheit von IMFINZI gegeben in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und Chemotherapie basiert auf Daten von 330 Patienten mit metastasiertem NSCLC. Die häufigsten (> 20 %) Nebenwirkungen waren Anämie (49,7 %), Übelkeit (41,5 %), Neutropenie (41,2 %), Fatigue (36,1 %), Hautausschlag (25,8 %), Thrombozytopenie (24,5 %) und Diarrhö (21,5 %). Die häufigsten (> 2 %) NCI CTCAE Grad ≥ 3 Nebenwirkungen waren Neutropenie (23,9 %), Anämie (20,6 %), Pneumonie (9,4 %), Thrombozytopenie (8,2 %), Leukopenie (5,5 %), Fatigue (5,2 %), erhöhte Lipase (3,9 %), erhöhte Amylase (3,6 %), febrile Neutropenie (2,4 %), Kolitis (2,1 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,1 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 8,5 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonie (2,1 %) und Kolitis (1,2 %).

IMFINZI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 49,4 % der Patienten unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung führten, waren Neutropenie (16,1 %), Anämie (10,3 %), Thrombozytopenie (7,3 %), Leukopenie (5,8 %),

Pneumonie (5,2%), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (4,8%), Kolitis (3,3%) und Pneumonitis (3,3%).

IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg

Die Sicherheit von IMFINZI gegeben in Kombination mit einer Einzeldosis von Tremelimumab 300 mg basiert auf gepoolten Daten (HCC-Pool) von 462 HCC-Patienten aus der HIMALAYA-Studie und einer weiteren Studie, der Studie 22. Die häufigsten (> 10%) Nebenwirkungen waren Hautausschlag (32,5%), Pruritus (25,5%), Diarrhö (25,3%), Abdominalschmerzen (19,7%), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (18,0%), Pyrexie (13,9%), Hypothyreose (13,0%), Husten/produktiver Husten (10,8%), peripheres Ödem (10,4%) und erhöhte Lipase (10,0%) (siehe Tabelle 4). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) waren erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (8,9%), erhöhte Lipase (7,1%), erhöhte Amylase (4,3%) und Diarrhö (3,9%).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Kolitis (2,6%), Diarrhö (2,4%), Pneumonie (2,2%) und Hepatitis (1,7%).

Die Häufigkeit des Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen betrug 6,5%. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Hepatitis (1,5%) und erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (1,3%).

Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde gemäß CTCAE eingestuft, wobei Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittel, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod bedeutet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen im gepoolten Sicherheitsdatensatz der IMFINZI-Monotherapie (N = 4045) sowie für Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie (N = 603) behandelt wurden. Tabelle 4 zeigt, sofern nicht anders angegeben, die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten, die im Rahmen der POSEIDON-Studie (N = 330) mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, und bei Patienten, die im HCC-Pool (N = 462) mit IMFINZI in Kombination mit einer Einzeldosis von Tremelimumab 300 mg behandelt wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100), selten (≥ 1/10000, < 1/1000), sehr selten (< 1/10000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 9

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

IMFINZI ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung und/oder nach Anpassung der Behandlung ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln die kombinierten Sicherheitsdaten der IMFINZI-Monotherapie von 4045 Patienten wider, die die PACIFIC-Studie und weitere Studien an Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Indikationen, für die Durvalumab nicht zugelassen ist, umfassen. IMFINZI wurde in allen Studien in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1500 mg alle 3 oder 4 Wochen angewendet. Details über signifikante Nebenwirkungen von IMFINZI bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur IMFINZI-Monotherapie beobachtet worden waren.

Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen beruhen auf 2280 Patienten, die IMFINZI 20 mg/kg alle 4 Wochen in Kombination mit Tremelimumab 1 mg/kg oder IMFINZI 1500 mg in Kombination mit Tremelimumab 75 mg alle 4 Wochen erhielten. Details über signifikante Nebenwirkungen von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab beobachtet wurden.

Tabelle 3. Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI

	IMFINZI als Monotherapie	IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^a	
Häufig	Pneumonie ^{b,c} , Influenza, orale Candidose, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^d	Pneumonie ^{b,c} , Infektionen der oberen Atemwege ^a
Gelegentlich		Orale Candidose, Influenza, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^d
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems		
Sehr häufig		Anämie, Leukopenie ^e , Neutropenie ^f , Thrombozytopenie ^g
Häufig		Febrile Neutropenie, Panzytopenie ^e
Selten	Immunthrombozytopenie ^c	
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig	Hypothyreose ^h	
Häufig	Hyperthyreose ⁱ	Nebenniereninsuffizienz, Hyperthyreose ⁱ , Hypothyreose ^h
Gelegentlich	Thyreoiditis ^j , Nebenniereninsuffizienz	Thyreoiditis ^j , Typ-1-Diabetes-mellitus
Selten	Typ-1-Diabetes-mellitus, Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus	
Augenerkrankungen		
Selten	Uveitis	Uveitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig		Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems		
Häufig		Periphere Neuropathie ^k
Selten	Myasthenia gravis, Meningitis ^l	
Nicht bekannt	Nichtinfektiöse Enzephalitis ^m , Guillain-Barré-Syndrom, transverse Myelitis ⁿ	

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 3

	IMFINZI als Monotherapie	IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie
Herzerkrankungen		
Gelegentlich	Myokarditis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Husten/produktiver Husten	Husten/produktiver Husten
Häufig	Pneumonitis ^c , Dysphonie	Pneumonitis
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung	Interstitielle Lungenerkrankung, Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerzen ^o	Diarrhö, Abdominalschmerzen ^o , Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen
Häufig		Stomatitis ^p
Gelegentlich	Kolitis ^q , Pankreatitis ^r	Kolitis ^q , Pankreatitis ^r
Selten	Zöliakie ⁿ	Zöliakie ⁿ
Leber- und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig		Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht ^s
Häufig	Hepatitis ^{c,t} Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht ^{c,s}	Hepatitis ^{c,t}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag ^u , Pruritus	Hautausschlag ^u , Alopezie, Pruritus
Häufig	Nachtschweiß	Dermatitis
Gelegentlich	Dermatitis, Psoriasis, Pemphigoid ^v	Pemphigoid ^v , Nachtschweiß, Psoriasis
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie	
Häufig	Myalgie	Myalgie, Arthralgie
Gelegentlich	Myositis ^w	Immunvermittelte Arthritis
Selten	Polymyositis ^{w,x} , immunvermittelte Arthritis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie
Gelegentlich	Nephritis ^y	
Selten	Nichtinfektiöse Zystitis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Pyrexie	Pyrexie, Fatigue ^z
Häufig	Peripheres Ödem ^{aa}	Peripheres Ödem ^{aa}
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Häufig	Infusionsbezogene Reaktion ^{bb}	Infusionsbezogene Reaktion ^{bb}

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Durvalumab allein zurückzuführen, sondern können auch durch die zugrunde liegende Erkrankung oder durch andere Arzneimittel bedingt sein, die in Kombination angewendet werden.

^a umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Peritonsillarabszess, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.

^b umfasst *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Zytomegalie-Pneumonie, Hämophilus-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, Candida-Pneumonie und Legionellen-Pneumonie.

^c einschließlich tödlichen Ausgangs.

^d umfasst Gingivitis, orale Infektion, Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.

^e umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl von weißen Blutkörperchen.

^f umfasst Neutropenie und verminderte Anzahl von Neutrophilen.

^g umfasst Thrombozytopenie und verminderte Anzahl an Blutplättchen.

^h umfasst autoimmune Hypothyreose, Hypothyreose, immunvermittelte Hypothyreose, erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut.

ⁱ umfasst Hyperthyreose, Morbus Basedow, immunvermittelte Hyperthyreose und erniedrigte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut.

^j umfasst autoimmune Thyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.

^k umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.

^l umfasst Meningitis und nichtinfektiöse Meningitis.

^m berichtete Häufigkeit aus von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes ist selten und umfasst tödlichen Ausgang.

ⁿ Ereignisse wurden nach der Markteinführung berichtet.

^o umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.

^p umfasst Stomatitis und Schleimhautentzündung.

^q umfasst Kolitis, Enteritis, Enterokolitis und Proktitis.

^r umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis.

^s umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.

^t umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis, toxische Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, akute Hepatitis, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.

^u umfasst erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Erythem, Ekzem und Hautausschlag.

- v umfasst Pemphigoid, bullöse Dermatitis und Pemphigus. Aus abgeschlossenen und laufenden Studien wird die Häufigkeit als gelegentlich angegeben.
- w umfasst Rhabdomyolyse, Myositis und Polymyositis.
- x Polymyositis (tödlich) wurde bei einem Patienten beobachtet, der mit IMFINZI im Rahmen einer laufenden gesponserten klinischen Studie außerhalb des gepoolten Datensatzes behandelt wurde.
- y umfasst autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis, Nephritis, Glomerulonephritis und membranartige Glomerulonephritis.
- z umfasst Fatigue/Ermüdung und Asthenie.
- aa umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.
- bb umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria mit Einsetzen am Tag der Anwendung oder 1 Tag nach der Anwendung.

Tabelle 4. Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab

	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierter Chemotherapie	IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege ^a , Pneumonie ^b	
Häufig	Influenza, orale Candidose	Infektionen der oberen Atemwege ^a , Pneumonie ^b , Influenza, Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c
Gelegentlich	Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c	Orale Candidose
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems		
Sehr häufig	Anämie ^d , Neutropenie ^{d,e} , Thrombozytopenie ^{d,f} , Leukopenie ^{d,g}	
Häufig	Febrile Neutropenie ^d , Panzytopenie ^d	
Gelegentlich	Immunthrombozytopenie	
Nicht bekannt		Immunthrombozytopenie ^h
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig	Hypothyreose ⁱ	Hypothyreose ⁱ
Häufig	Hyperthyreose ^j , Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz/Hypophysitis, Thyreoiditis ^k	Hyperthyreose ^j , Thyreoiditis ^k , Nebenniereninsuffizienz
Gelegentlich	Diabetes insipidus, Typ-1-Diabetes-mellitus	Hypophyseninsuffizienz/Hypophysitis
Nicht bekannt		Diabetes insipidus ^h , Typ-1-Diabetes-mellitus ^h
Augenerkrankungen		
Gelegentlich	Uveitis	
Selten		Uveitis ^h
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit ^d	
Erkrankungen des Nervensystems		
Häufig	Periphere Neuropathie ^{d,l}	
Gelegentlich	Enzephalitis ^m	Myasthenia gravis, Meningitis
Nicht bekannt	Myasthenia gravis ⁿ , Guillain-Barré-Syndrom ⁿ , Meningitis ⁿ	Guillain-Barré-Syndrom ^h , Enzephalitis ^h
Herzkrankungen		
Gelegentlich	Myokarditis ^o	Myokarditis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Husten/produktiver Husten	Husten/produktiver Husten
Häufig	Pneumonitis ^p , Dysphonie	Pneumonitis ^p
Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung	Dysphonie, Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit ^d , Diarrhö, Verstopfung ^d , Erbrechen ^d	Diarrhö, Abdominalschmerzen ^q
Häufig	Stomatitis ^{d,r} , erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen ^q , erhöhte Lipase, Kolitis ^s , Pankreatitis ^t	Erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Kolitis ^s , Pankreatitis ^t
Nicht bekannt	Perforation des Darms ⁿ , Perforation des Dickdarms ⁿ	Perforation des Darms ^h , Perforation des Dickdarms ^h
Selten	Zöliakie ⁿ	Zöliakie ⁿ
Leber- und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^u	Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^u
Häufig	Hepatitis ^v	Hepatitis ^v
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Alopezie ^d , Hautausschlag ^w , Pruritus	Hautausschlag ^w , Pruritus
Häufig		Dermatitis ^x , Nachtschweiß
Gelegentlich	Dermatitis, Nachtschweiß, Pemphigoid	Pemphigoid
Erkrankungen der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie	
Häufig	Myalgie	Myalgie
Gelegentlich	Myositis ^y , Polymyositis ^y , immunvermittelte Arthritis ⁿ	Myositis ^y , Polymyositis ^y , immunvermittelte Arthritis

Fortsetzung Tabelle 4

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie
Gelegentlich	Nephritis, nichtinfektiöse Zystitis	Nephritis ^z
Nicht bekannt		Nichtinfektiöse Zystitis ^h
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue ^d , Pyrexie	Pyrexie, peripheres Ödem ^{aa}
Häufig	peripheres Ödem ^{aa}	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Häufig	Infusionsbezogene Reaktion ^{bb}	Infusionsbezogene Reaktion ^{bb}

- ^a umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.
- ^b umfasst *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, Pneumonie und bakterielle Pneumonie.
- ^c umfasst Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.
- ^d Nebenwirkung basiert auf Nebenwirkungen der Chemotherapie in der POSEIDON-Studie.
- ^e umfasst Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.
- ^f umfasst verminderte Anzahl an Blutplättchen und Thrombozytopenie.
- ^g umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen.
- ^h Nebenwirkung wurde nicht im HCC-Pool beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien mit IMFINZI oder IMFINZI + Tremelimumab behandelt wurden.
- ⁱ umfasst erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose.
- ^j umfasst vermindertes Thyreoidea-stimulierendes Hormon und Hyperthyreose.
- ^k umfasst autoimmune Thyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.
- ^l umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.
- ^m umfasst Enzephalitis und autoimmune Enzephalitis.
- ⁿ Nebenwirkung wurde nicht in der POSEIDON-Studie beobachtet, wurde aber bei Patienten gemeldet, die in anderen klinischen Studien außerhalb des POSEIDON-Datensatzes mit IMFINZI oder IMFINZI + Tremelimumab behandelt wurden.
- ^o umfasst autoimmune Myokarditis.
- ^p umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.
- ^q umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.
- ^r umfasst Schleimhautentzündung und Stomatitis.
- ^s umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.
- ^t umfasst autoimmune Pankreatitis, Pankreatitis und akute Pankreatitis.
- ^u umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.
- ^v umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, Hepatotoxizität, akute Hepatitis und immunvermittelte Hepatitis.
- ^w umfasst Ekzem, Erythem, Hautausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag und pustulösen Ausschlag.
- ^x umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.
- ^y umfasst Rhabdomyolyse, Myositis und Polymyositis.
- ^z umfasst autoimmune Nephritis und immunvermittelte Nephritis.
- ^{aa} umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.
- ^{bb} umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria.

Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln auch die kombinierten Sicherheitsdaten von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab 300 mg von 462 Patienten mit HCC (des HCC-Pools) wider. In diesen beiden Studien wurde IMFINZI in einer Dosierung von 1500 mg in Kombination mit 300 mg Tremelimumab alle 4 Wochen angewendet.

Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 und 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie (n = 4045, verschiedene Tumorarten) hatten 103 Patienten (2,5 %) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 27 Patienten (0,7 %) eine Pneumonitis des Grads 3, 2 Patienten (< 0,1 %) eine Pneumonitis des Grads 4 und 7 Patienten (0,2 %) eine Pneumonitis des Grads 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (Bereich: 2–814 Tage). Fünfundsiebzig der 103 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclosporin. Bei 40 Patienten wurde die Behandlung mit

IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 61 Patienten auf.

Eine immunvermittelte Pneumonitis trat häufiger bei Patienten der PACIFIC-Studie auf, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor dem Beginn der Studie eine simultane Radiochemotherapie abgeschlossen hatten (10,7 %) im Vergleich zu den anderen Patienten der kombinierten Sicherheitsdaten (1,0 %).

In der PACIFIC-Studie (n = 475 im IMFINZI-Arm und n = 234 im Placebo-Arm) kam es bei 47 Patienten (9,9 %) der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 14 Patienten (6,0 %) der Placebo-Gruppe zu einer immunvermittelten Pneumonitis. Bei 9 Patienten (1,9 %) unter IMFINZI im Vergleich zu 6 Patienten (2,6 %) unter Placebo handelte es sich um eine Pneumonitis des Grads 3 und bei 4 Patienten (0,8 %) unter IMFINZI im Vergleich zu 3 Patienten (1,3 %) unter Placebo um eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug in der mit IMFINZI behandelten Gruppe 46 Tage (Bereich: 2–342 Tage) im Vergleich zu 57 Tagen (Bereich: 26–253 Tage) in der Placebo-Gruppe. In der mit IMFINZI behandelten Gruppe erhielten alle Patienten systemische Kortikosteroide, 30 davon in hoher

Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab. In der Placebo-Gruppe erhielten alle Patienten systemische Kortikosteroide, 12 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclophosphamid und Tacrolimus. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten in der IMFINZI-Gruppe und bei 6 Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) hatten 86 Patienten (3,8 %) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 30 Patienten (1,3 %) eine Pneumonitis des Grads 3, 1 Patient (< 0,1 %) eine Pneumonitis des Grads 4 und 7 Patienten (0,3 %) eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 8–912 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 79 dieser 86 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Sieben Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 39 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 51 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3%) eine immunvermittelte Pneumonitis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2%) und Grad 5 (tödlich) bei 1 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 5–774 Tage). Sechs Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 5 dieser 6 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelte Hepatitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 112 Patienten (2,8%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 65 Patienten (1,6%), Grad 4 bei 8 Patienten (0,2%) und Grad 5 (tödlich) bei 6 Patienten (0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 31 Tage (Bereich: 1–644 Tage). Sechszwanzig der 112 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Sieben Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Mycophenolat. Bei 26 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 54 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 80 Patienten (3,5%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 48 Patienten (2,1%), Grad 4 bei 8 Patienten (0,4%) und Grad 5 (tödlich) bei 2 Patienten (< 0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 36 Tage (Bereich: 1–533 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 68 dieser 80 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Acht Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 27 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 34 Patienten (7,4%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 20 Patienten (4,3%), Grad 4 bei 1 Patienten (0,2%) und Grad 5 (tödlich) bei 3 Patienten (0,6%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 29 Tage (Bereich: 13–313 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 32 dieser 34 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Neun Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 13 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 77 Patienten (1,9%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 15 Patienten (0,4%) und Grad 4 bei 2 Patienten (< 0,1%). Die mediane Zeit bis zum

Auftreten betrug 71 Tage (Bereich: 1–920 Tage). Fünfundfünfzig der 77 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zwei Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Infliximab und 1 Patient erhielt ebenfalls Mycophenolat. Bei 13 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 54 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 167 Patienten (7,3%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 76 Patienten (3,3%) und Grad 4 bei 3 Patienten (0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 3–906 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 151 dieser 167 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zweiundzwanzig Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 54 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 141 Patienten auf. Perforation des Darms und Perforation des Dickdarms wurden gelegentlich bei Patienten gemeldet, die IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab erhielten.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 31 Patienten (6,7%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (3,7%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 23 Tage (Bereich: 2–479 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 28 dieser 31 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Vier Patienten erhielten zusätzlich andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 5 Patienten abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 29 Patienten auf.

In Studien außerhalb des HCC-Pools wurde bei Patienten, die IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab erhielten, (selten) eine Perforation des Darms beobachtet.

Immunvermittelte Endokrinoopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 307 Patienten (7,6%) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 3 Patienten (< 0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 86 Tage (Bereich: 1–951 Tage). Von den 307 Patienten erhielten 303 Patienten eine Hormonersatztherapie und 5 Patienten erhielten hochdosiert Kortikosteroide (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) gegen die immunvermittelte Hypothyreose. IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hypothyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 61 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 209 Patienten (9,2%) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 6 Patienten

(0,3%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 1–624 Tage). Dreizehn Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 8 dieser 13 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 52 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 25 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose bzw. bei 2 Patienten eine immunvermittelte Thyreoiditis voraus.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 46 Patienten (10,0%) eine immunvermittelte Hypothyreose auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 26–763 Tage). Ein Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf. Der immunvermittelten Hypothyreose ging bei 4 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose voraus.

Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 64 Patienten (1,6%) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich des Grads 3 bei 1 Patienten (< 0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 1–253 Tage). Neunundfünfzig der 64 Patienten erhielten eine Arzneimitteltherapie (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker), 13 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 5 der 13 Patienten erhielten eine systemische Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf. Zweiundzwanzig Patienten entwickelten nach der Hyperthyreose eine Hypothyreose.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 62 Patienten (2,7%) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 33 Tage (Bereich: 4–176 Tage). Achtzehn Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 11 dieser 18 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei dreiundfünfzig Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 47 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 21 Patienten (4,5%) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30 Tage (Bereich:

13–60 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und alle 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei zwanzig Patienten war eine andere Therapie erforderlich (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker). Die Behandlung wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 17 Patienten auf.

Immunvermittelte Thyreoiditis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 16 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 49 Tage (Bereich: 14–217 Tage). Von den 16 Patienten erhielten 13 Patienten eine Hormonersatztherapie und 3 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Thyreoiditis abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf. Drei Patienten entwickelten nach der Thyreoiditis eine Hypothyreose.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 15 Patienten (0,7 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 22–141 Tage). Fünf Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 2 dieser 5 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei dreizehn Patienten war eine andere Therapie erforderlich, wie Hormonersatztherapie, Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker. Die Behandlung wurde bei keinem Patienten aufgrund von immunvermittelter Thyreoiditis abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 56 Tage (Bereich: 7–84 Tage). Zwei Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 2 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei allen Patienten war eine andere Therapie erforderlich, einschließlich einer Hormonersatztherapie. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 20 Patienten (0,5 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 6 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 157,5 Tage (Bereich: 20–547 Tage). Alle 20 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide; 7 der 20 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens

40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 33 Patienten (1,4 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 16 Patienten (0,7 %) und Grad 4 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 105 Tage (Bereich: 20–428 Tage). Zweiunddreißig Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 10 dieser 32 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei einem Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 11 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 6 Patienten (1,3 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 64 Tage (Bereich: 43–504 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 6 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 3 Patienten (< 0,1 %) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus auf, einschließlich des Grads 3 bei 2 Patienten (< 1 %) und des Grads 4 bei 1 Patienten (< 1 %). Die Dauer bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 42–518 Tage). Alle drei Patienten benötigten eine Langzeitinsulintherapie. IMFINZI wurde bei einem Patienten dauerhaft abgesetzt. Ein Patient erholte sich und ein Patient erholte sich mit Folgeerscheinungen.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 6 Patienten (0,3 %) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %) und Grad 4 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 58 Tage (Bereich: 7–220 Tage). Alle Patienten benötigten Insulin. Die Behandlung wurde bei 1 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 4 Patienten (< 0,1 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf, einschließlich des Grads 3 bei 3 Patienten (< 0,1 %). Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse betrug 74 Tage (Bereich: 44–225 Tage). Zwei Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag), bei zwei Patienten wurde IMFINZI aufgrund der immunvermittelten Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

abgesetzt und Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 16 Patienten (0,7 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 8 Patienten (0,4 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 123 Tage (Bereich: 63–388 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 8 dieser 16 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei vier Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 7 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 5 Patienten (1,1 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 149 Tage (Bereich: 27–242 Tage). Vier Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 1 dieser 4 Patienten erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei drei Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelte Nephritis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 18 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 4 Patienten (< 0,1 %) sowie Grad 4 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 77,5 Tage (Bereich: 4–393 Tage). Dreizehn Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt außerdem Mycophenolat. IMFINZI wurde bei 7 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 9 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 9 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 1 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 79 Tage (Bereich: 39–183 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 7 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 5 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 4 Patienten (0,9 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (0,4 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 53 Tage (Bereich: 26–242 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 3 dieser 4 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 2 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelter Hautausschlag

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 65 Patienten (1,6 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (0,4 %), auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 54 Tage (Bereich: 4–576 Tage). Dreiunddreißig der 65 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 5 Patienten wurde IMFINZI abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 43 Patienten auf.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) trat bei 112 Patienten (4,9 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 17 Patienten (0,7 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 35 Tage (Bereich: 1–778 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 57 dieser 112 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Die Behandlung wurde bei 10 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 65 Patienten auf.

Im HCC-Pool (n = 462) trat bei 26 Patienten (5,6 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid) auf, einschließlich Grad 3 bei 9 Patienten (1,9 %) und Grad 4 bei 1 Patienten (0,2 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 25 Tage (Bereich: 2–933 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 14 dieser 26 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt andere Immunsuppressiva. Die Behandlung wurde bei 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 19 Patienten auf.

Infusionsbezogene Reaktionen

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie traten infusionsbezogene Reaktionen bei 55 Patienten (1,4 %) auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,1 %). Es gab keine Ereignisse der Grade 4 oder 5.

In den kombinierten Sicherheitsdaten für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab (n = 2280) traten bei 45 Patienten (2,0 %) infusionsbezogene Reaktionen auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Es gab keine Ereignisse von Grad 4 oder 5.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten, die mit Durvalumab als Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 3,8 % für Alaninaminotransferase erhöht; 6,1 % für Aspartataminotransferase erhöht; 0,9 % für Blutkreatinin erhöht; 5,4 % für Amylase erhöht und 8,4 % für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN (*upper limit of normal*; oberer Normwert) in einen beliebigen Grad $>$ ULN auf-

trat, betrug 19,3 % und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN (*lower limit of normal*; unterer Normwert) in einen beliebigen Grad $<$ LLN betrug 17,5 %.

Bei Patienten, die mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 6,4 % für Alaninaminotransferase erhöht; 6,5 % für Aspartataminotransferase erhöht; 4,2 % für Blutkreatinin erhöht; 6,4 % für Amylase erhöht und 11,7 % für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN in einen beliebigen Grad $>$ ULN auftrat, betrug 20,3 % und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN in einen beliebigen Grad $<$ LLN betrug 24,1 %.

Bei Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder Grad 4 auftrat, wie folgt: 6,2 % für Alaninaminotransferase erhöht, 5,2 % für Aspartataminotransferase erhöht, 4,0 % für Blutkreatinin erhöht, 9,4 % für Amylase erhöht und 13,6 % für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN zu $>$ ULN auftrat, betrug 24,8 % und für eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN auf $<$ LLN betrug 32,9 %.

Bei Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder Grad 4 auftrat, wie folgt: 5,1 % für Alaninaminotransferase erhöht, 5,8 % für Aspartataminotransferase erhöht, 1,0 % für Blutkreatinin erhöht, 5,9 % für Amylase erhöht und 11,3 % für Lipase erhöht. Der Anteil von Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN zu $>$ ULN auftrat, betrug 4,2 % und für eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN auf $<$ LLN betrug 17,2 %.

Klasseneffekte der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Es wurden Fälle der folgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet, die auch während der Behandlung mit Durvalumab auftreten können: exokrine Pankreasinsuffizienz.

Immunogenität

Die Immunogenität von IMFINZI als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 3069 Patienten, die mit IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Einzelsubstanz behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*anti-drug antibodies*, ADA) waren. Vierundachtzig Patienten (2,7 %) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper (nAb) gegen Durvalumab wurden bei 0,5 % (16/3069) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die

Pharmakokinetik oder Sicherheit. Die Anzahl an Patienten ist nicht ausreichend, um den Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit zu bestimmen.

Über mehrere Phase-III-Studien hinweg entwickelten 0 % bis 10,1 % der Patienten, die mit IMFINZI in Kombination mit anderen Therapeutika behandelt wurden, therapiebedingte ADA. Neutralisierende Antikörper gegen Durvalumab wurden bei 0 % bis 1,7 % der mit IMFINZI in Kombination mit anderen Therapeutika behandelten Patienten nachgewiesen. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder auf die Sicherheit.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (\geq 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet.

Die in den PACIFIC-, CASPIAN-, TOPAZ-1 und HIMALAYA-Studien erhobenen Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinienbehandlung in der POSEIDON-Studie, wurden einige Unterschiede bezüglich der Sicherheit zwischen älteren Patienten (\geq 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Die Sicherheitsdaten von Patienten, die 75 Jahre oder älter waren, sind limitiert auf insgesamt 74 Patienten. Bei 35 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die mit IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, gab es eine höhere Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und eine höhere Abbruchrate aller Studienbehandlungen aufgrund von Nebenwirkungen (45,7 % bzw. 28,6 %), verglichen mit 39 Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter, die nur eine platinbasierte Chemotherapie erhielten (35,9 % bzw. 20,5 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Informationen zu einer Überdosierung mit Durvalumab liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine entsprechende symptomatische Behandlung muss unverzüglich eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death-1-Rezeptor/Programmed Cell Death-Ligand-1)-Inhibitoren. ATC-Code: L01FF03.

Wirkmechanismus

Die Expression des *programmed cell death ligand 1* (PD-L1)-Proteins ist eine adaptive Immunantwort, die Tumoren dabei hilft, sich der Erkennung und Elimination durch das Immunsystem zu entziehen. PD-L1 kann durch inflammatorische Signale induziert (z. B. IFN-gamma) und sowohl auf Tumorzellen als auch tumorassoziierten Immunzellen im Tumormikromilieu exprimiert werden. Durch Interaktion mit PD-1 und CD80 (B7.1) blockiert PD-L1 die T-Zellfunktion und -aktivierung. Durch Bindung an seine Rezeptoren verringert PD-L1 die zytotoxische T-Zell-Aktivität, Proliferation und Zytokinproduktion.

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa (IgG1κ)-Antikörper, der selektiv die Interaktion von PD-L1 mit PD-1 und CD80 (B7.1) blockiert. Durvalumab induziert keine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Die selektive Blockierung der Interaktion zwischen PD-L1/PD-1 sowie PD-L1/CD80 verbessert die antitumorale Immunantwort und erhöht die T-Zellaktivierung.

Die Kombination von Tremelimumab, einem CTLA-4-Inhibitor, und Durvalumab, einem PD-L1-Inhibitor, verstärkt die Anti-Tumor-T-Zell-Aktivierung und -Funktion in mehreren Stadien der Immunantwort, was zu verbesserten Anti-Tumor-Antworten führt. In murinen, syngenen Tumormodellen führte die duale Blockade von PD-L1 und CTLA-4 zu einer verstärkten Anti-Tumoraktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Durvalumab-Dosierungen von 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 1500 mg alle 4 Wochen wurden in klinischen NSCLC- und ES-SCLC-Studien untersucht. Basierend auf Modellierung und Simulation der Exposition, der Expositions-Sicherheits-Beziehungen und des Vergleichs der Expositions-Wirksamkeitsdaten gibt es keine erwartbaren klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Durvalumab-Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen und 1500 mg alle 4 Wochen.

NSCLC – PACIFIC-Studie

Die Wirksamkeit von IMFINZI wurde in der PACIFIC-Studie untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie mit 713 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC. Die Patienten hatten in den 1 bis 42 Tagen vor dem Beginn der Studie mindestens 2 Zyklen einer definitiven platinhaltigen Chemotherapie mit Strahlentherapie abgeschlossen und hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. 92% der Patienten hatten eine Gesamtstrahlendosis

von 54 bis 66 Gy erhalten. Aus der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Krankheitsprogression nach Radiochemotherapie, vorangegangener Exposition gegenüber beliebigen PD-1- oder PD-L1-Antikörpern, aktiver oder vorbestehender dokumentierter Autoimmunerkrankung in den 2 Jahren vor dem Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schweren immunvermittelten Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosierung; aktiver Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) oder 10 mg/kg Placebo (n = 237) als intravenöse Infusion alle 2 Wochen randomisiert. Die Infusionen wurden bis zu 12 Monate lang bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder einer bestätigten Krankheitsprogression fortgesetzt. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht, Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Raucherstatus (Raucher vs. Nichtraucher) stratifiziert. Patienten, deren Erkrankung nach 12 Monaten unter Kontrolle war, wurde bei Krankheitsprogression eine erneute Behandlung angeboten. Tumorbeurteilungen wurden in den ersten 12 Monaten alle 8 Wochen und anschließend alle 12 Wochen durchgeführt.

Die Patienten wurden unabhängig von ihrem Tumor-PD-L1-Expressionsstatus in die Studie eingeschlossen. Soweit verfügbar, wurden archivierte Tumorgewebeprobe, die vor der Radiochemotherapie entnommen wurden, mit dem VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-Assay retrospektiv auf PD-L1-Expression auf Tumorzellen (TC) getestet. Von den 713 randomisierten Patienten lieferten 63% der Patienten eine Gewebeprobe von ausreichender Qualität und Quantität zur Bestimmung der PD-L1-Expression und 37% waren unbekannt.

Die demografischen Daten und Anfangsmerkmale waren zwischen den Studienarmen gut ausgewogen. Die demografischen Angaben der Gesamtpopulation der Studie lauteten wie folgt: Männer (70%), Alter ≥ 65 Jahre (45%), Alter ≥ 75 Jahre (8%), Weiße (69%), Asiaten (27%), Andere (4%), aktuelle Raucher (16%), ehemalige Raucher (75%), Nie-Raucher (9%), ECOG-Performance-Status 0 (49%), ECOG-Performance-Status 1 (51%). Die Krankheitsmerkmale waren: Stadium IIIA (53%), Stadium IIIB (45%), histologische Subgruppe plattenepithelial (46%), nicht-plattenepithelial (54%). Von den 451 Patienten mit verfügbarem PD-L1-Expressionsstatus hatten 67% TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1–24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] und 33% hatten TC < 1%.

Die zwei primären Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) unter IMFINZI im Vergleich zu Placebo. Sekundäre Wirksamkeitendpunkte waren PFS 12 Monate (PFS 12) und 18 Monate (PFS 18) nach der Randomisierung und Zeit von der Rando-

misierung bis zur zweiten Progression (PFS2). PFS wurde mittels verblindeter unabhängiger zentraler Bewertung (*Blinded Independent Central Review*, BICR) gemäß RECIST v1.1 bewertet.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei der mit IMFINZI behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe [*Hazard-Ratio* (HR) = 0,52 (95%-KI: 0,42; 0,65), p-Wert < 0,0001]. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei der mit IMFINZI behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe [HR = 0,68 (95%-KI: 0,53; 0,87), p-Wert = 0,00251].

In der 5-Jahres-Follow-up-Analyse mit einem medianen Follow-up von 34,2 Monaten zeigte IMFINZI weiterhin verbessertes OS und PFS im Vergleich zum Placebo. Die OS- und PFS-Ergebnisse der primären Analyse und der Follow-up-Analyse sind in Tabelle 5 auf Seite 15 zusammengefasst.

Die Kaplan-Meier-Kurven für OS und PFS der 5-Jahres-Follow-up-Analyse sind in Abbildung 1 und 2 auf Seite 16 dargestellt.

Die Verbesserung des PFS und OS zugunsten der Patienten unter IMFINZI im Vergleich zu denen unter Placebo wurde übereinstimmend in allen vorab definierten Subgruppenanalysen beobachtet, einschließlich ethnischer Abstammung, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, EGFR-Mutationsstatus und Histologie.

Post-hoc-Subgruppenanalyse nach PD-L1-Expression

Weitere Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit bei Patienten mit PD-L1-Expression (≥ 25%, 1–24%, ≥ 1%, < 1%) und bei Patienten, deren PD-L1-Status nicht ermittelt werden kann (PD-L1 unbekannt), zu bewerten. Die Ergebnisse von PFS und OS der 5-Jahres-Follow-up-Analyse sind in den Abbildungen 3 und 4 (Seite 17) sowie 5 und 6 (Seite 18) zusammengefasst.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Durvalumab in der Subgruppe PD-L1 TC ≥ 1% konsistent mit der *Intent-to-treat*-Population, ebenso wie die Subgruppe PD-L1 TC < 1%.

Ergebnisse aus Patientenbefragungen (Patient Reported Outcomes, PRO)

Patientenberichte zu Symptomen, zur Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) wurden mittels EORTC QLQ-C30 und dessen Lungenkrebs-Modul (EORTC QLQ-LC13) erhoben. LC13 und C30 wurden bei Beginn, alle 4 Wochen in den ersten 8 Wochen sowie anschließend alle 8 Wochen bis zum Abschluss der Behandlungsphase oder Absetzen von IMFINZI wegen Toxizität oder Krankheitsprogression erhoben. Die Compliance war in der IMFINZI-Gruppe ähnlich wie in der Placebo-Gruppe (83% vs. 85,1% auswertbare ausgefüllte Fragebögen insgesamt).

Zu Beginn waren keine Unterschiede in Bezug auf patientenberichtete Symptome, Funktionsfähigkeit und HRQoL zwischen der IMFINZI- und der Placebo-Gruppe zu

Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse der PACIFIC-Studie

	Primäre Analyse ^a		5-Jahres-Follow-up-Analyse ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Anzahl Todesfälle (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Median (Monate) (95%-KI)	NE (34,7; NE)	28,7 (22,9; NE)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (95%-KI)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
2-seitiger p-Wert	0,00251			
OS nach 24 Monaten (%) (95%-KI)	66,3 % (61,7 %; 70,4 %)	55,6 % (48,9 %; 61,3 %)	66,3 % (61,8 %; 70,4 %)	55,3 % (48,6 %; 61,4 %)
p-Wert	0,005			
OS nach 48 Monaten (%) (95%-KI)			49,7 % (45,0 %; 54,2 %)	36,3 % (30,1 %; 42,6 %)
OS nach 60 Monaten (%) (95%-KI)			42,9 % (38,2 %; 47,4 %)	33,4 % (27,3 %; 39,6 %)
PFS				
Anzahl der Ereignisse (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
Medianes PFS (Monate) (95%-KI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8; 7,7)
HR (95%-KI)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
p-Wert	p < 0,0001			
PFS nach 12 Monaten (%) (95%-KI)	55,9 % (51,0 %; 60,4 %)	35,3 % (29,0 %; 41,7 %)	55,7 % (51,0 %; 60,2 %)	34,5 % (28,3 %; 40,8 %)
PFS nach 18 Monaten (%) (95%-KI)	44,2 % (37,7 %; 50,5 %)	27,0 % (19,9 %; 34,5 %)	49,1 % (44,2 %; 53,8 %)	27,5 % (21,6 %; 33,6 %)
PFS nach 48 Monaten (%) (95%-KI)			35,0 % (29,9 %; 40,1 %)	19,9 % (14,4 %; 26,1 %)
PFS nach 60 Monaten (%) (95%-KI)			33,1 % (28,0 %; 38,2 %)	19,0 % (13,6 %; 25,2 %)
PFS2^c				
Medianes PFS2 (Monate) (95%-KI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95%-KI)	0,58 (0,46; 0,73)			
p-Wert	p < 0,0001			

^a Primäre Analyse zum PFS am klinischen *Cut-off*-Datum 13. Februar 2017. Primäre Analyse zum OS und PFS2 am klinischen *Cut-off*-Datum 22. März 2018.

^b *Follow-up* OS- und PFS-Analyse am klinischen *Cut-off*-Datum 11. Januar 2021.

^c PFS2 ist definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum einer zweiten Progression (definiert gemäß lokalen klinischen Standard) oder bis zum Tod.

NE: nicht erreicht

beobachten. Während der gesamten Dauer der Studie wurde bis Woche 48 kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen der IMFINZI- und der Placebo-Gruppe in Bezug auf Symptomatik, Funktionsfähigkeit und HRQoL festgestellt (d.h. ein Unterschied von größer oder gleich 10 Punkten).

NSCLC – POSEIDON-Studie

Mit der POSEIDON-Studie sollte die Wirksamkeit von IMFINZI mit oder ohne Tremelimumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie untersucht werden. POSEIDON war eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 1013 Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensibilisierende epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Mutation oder genomische Tumoraberration vom Typ anaplastische Lymphomkinase (ALK). Patienten mit histologisch oder zytologisch dokumentiertem metastasiertem NSCLC waren für die Aufnahme in die Studie geeignet. Die Patienten hatten keine vorhergehende Chemo-

therapie oder eine andere systemische Therapie des metastasierten NSCLC erhalten. Vor der Randomisierung wurde bei den Patienten der Tumor-PD-L1-Status mittels VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-Assay bestätigt. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme einen World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0 oder 1.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit aktiver oder vorbestehender dokumentierter Autoimmunerkrankung; aktiven und/oder unbehandelten Hirnmetastasen; Immunsuffizienz in der Vorgeschichte; Erhalt einer systemischen Immunsuppression innerhalb von 14 Tagen vor Beginn von IMFINZI oder Tremelimumab; ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis; aktiver Tuberkulose oder Hepatitis-B- oder -C- oder HIV-Infektion oder Patienten; die innerhalb von 30 Tagen vor oder nach Be-

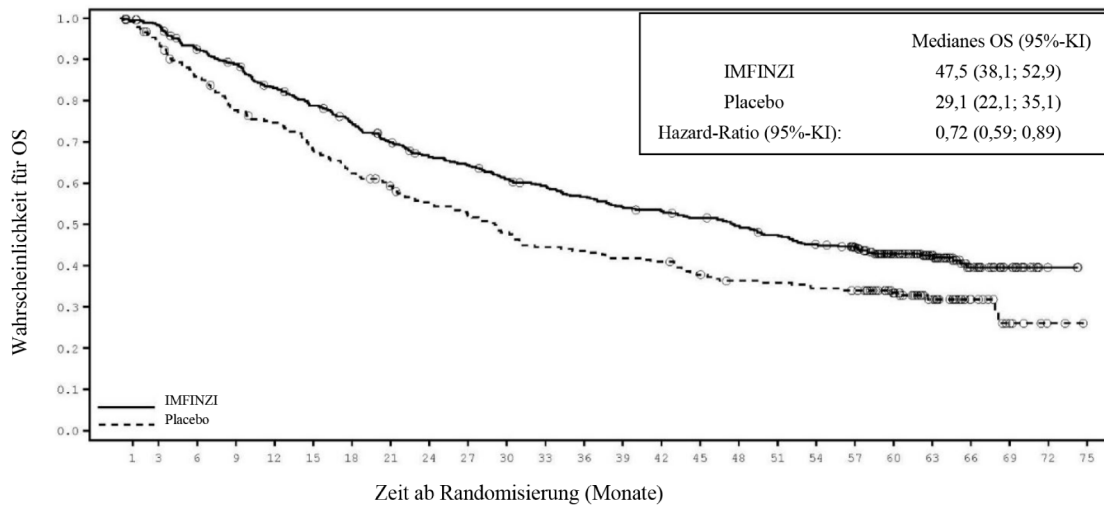
ginn von IMFINZI und/oder Tremelimumab einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Randomisierung wurde nach Tumorzellen (TC) PD-L1-Expression (TC ≥ 50 % vs. TC < 50 %), Krankheitsstadium (Stadium IVA vs. Stadium IVB, gemäß der 8. Ausgabe des *American Joint Committee on Cancer*), und Histologie (Nicht-Plattenepithel vs. Plattenepithel) stratifiziert.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten:

- Arm 1: IMFINZI 1500 mg mit Tremelimumab 75 mg und platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von IMFINZI 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie. Eine fünfte Dosis Tremelimumab 75 mg wurde in Woche 16 parallel zu IMFINZI-Dosis 6 gegeben.
- Arm 2: IMFINZI 1500 mg und platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für

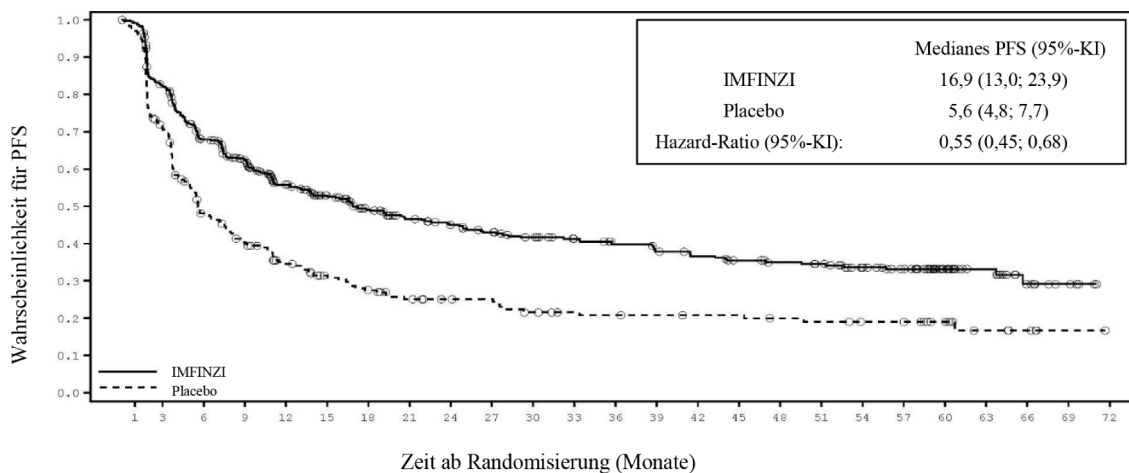
Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des OS



Anzahl der Patienten unter Risiko

Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve des PFS



Anzahl der Patienten unter Risiko

Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

4 Zyklen, gefolgt von IMFINZI 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie.

- Arm 3: Platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen. Die Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes 2 zusätzliche Zyklen erhalten, bei entsprechender klinischer Indikation (insgesamt 6 Zyklen nach der Randomisierung).

In den 3 Behandlungsarmen erhielten die Patienten eines der folgenden histologiebasierten Chemotherapie-Regime:

- Nicht-Plattenepithel-NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² mit Carboplatin AUC 5–6 oder Cisplatin 75 mg/m² alle 3 Wochen. Sofern dies nicht vom Prüfarzt als kontraindiziert beurteilt wurde, konnte eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed gegeben werden.

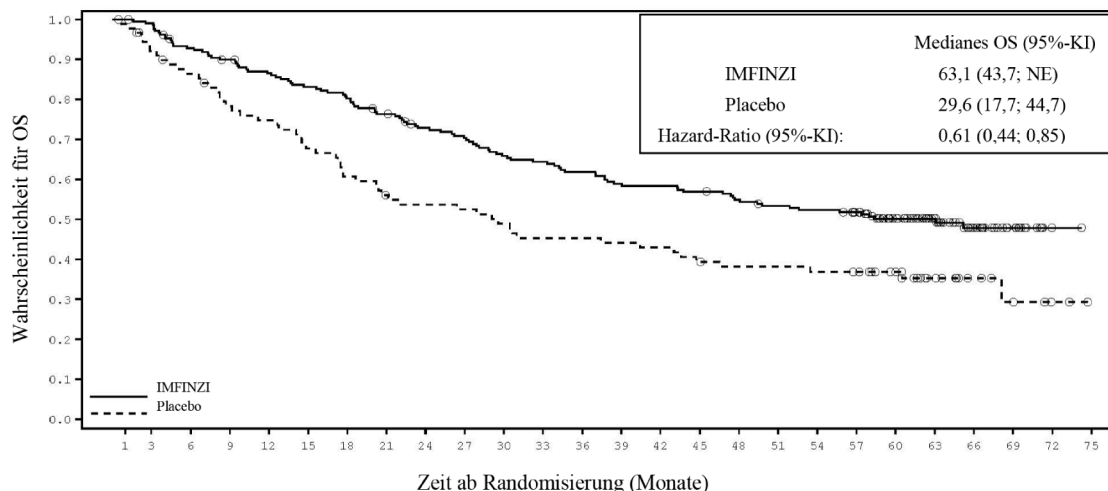
- Plattenepithel-NSCLC
 - Gemcitabin 1000 oder 1250 mg/m² an den Tagen 1 und 8 mit Cisplatin 75 mg/m² oder Carboplatin AUC 5–6 an Tag 1 alle 3 Wochen.
- Nicht-Plattenepithel- oder Plattenepithel-NSCLC
 - Nab-Paclitaxel 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 mit Carboplatin AUC 5–6 an Tag 1 alle 3 Wochen.

Tremelimumab wurde bis zu maximal 5 Dosen gegeben, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftraten. IMFINZI und (gegebenenfalls) eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed wurden bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Tumorbeurteilungen wurden in Woche 6 und Woche 12 ab dem Datum der Randomisierung durchgeführt und danach alle 8 Wochen bis zur bestätigten objektiven Krankheitsprogression. Nach Beendigung der Therapie wurden alle 2 Monate Daten zum Überleben erhoben.

Die zwei primären Endpunkte der Studie waren PFS und OS für IMFINZI + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie allein. Die wichtigsten sekundären Endpunkte der Studie waren PFS und OS für IMFINZI + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie allein. Die sekundären Endpunkte umfassten objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR). PFS, ORR und DoR wur-

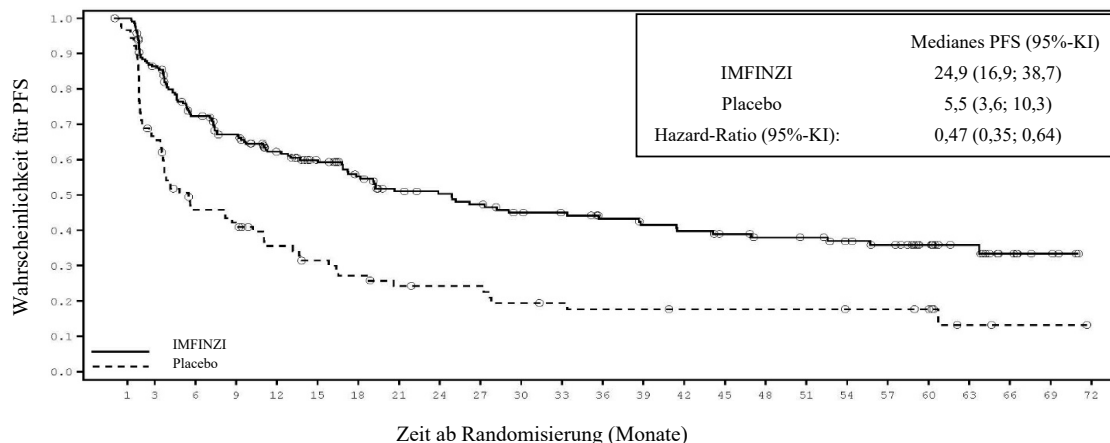
Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve des OS für PD-L1 TC ≥ 1 %



Anzahl der Patienten unter Risiko

Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	31	31	30	29	24	14	8	5	2	0

Abbildung 4. Kaplan-Meier-Kurve des PFS für PD-L1 TC ≥ 1 %



Anzahl der Patienten unter Risiko

Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0

den mittels BICR gemäß RECIST v1.1 bewertet.

Die demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Studienarmen gut ausgewogen. Die demografischen Eigenschaften der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt: männlich (76,0%), Alter ≥ 65 Jahre (47,1%), Alter ≥ 75 Jahre (11,3%), medianes Alter 64 Jahre (Bereich: 27 bis 87 Jahre), weiß (55,9%), asiatisch (34,6%), schwarz oder afroamerikanisch (2,0%), andere (7,6%), nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (84,2%), Raucher oder Ex-Raucher (78,0%), WHO/ECOG PS 0 (33,4%), WHO/ECOG PS 1 (66,5%). Die Krankheitscharakteristika waren wie folgt: Stadium IVA (50,0%), Stadium I/VB (49,6%), histologische Subgruppen von Plattenepithel (36,9%), Nicht-Plattenepithel

(62,9%), Hirnmetastasen (10,5%), PD-L1-Expression TC ≥ 50% (28,8%), PD-L1-Expression TC < 50% (71,1%).

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für IMFINZI + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie allein. Für IMFINZI + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS vs. platinbasierte Chemotherapie allein. Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Siehe Tabelle 6 und Abbildung 7 auf Seite 19 und Abbildung 8 auf Seite 20

In Abbildung 9 auf Seite 20 sind die Wirksamkeitsergebnisse des OS nach Tumor-PD-L1-Expression aus vordefinierten Subgruppenanalysen zusammengefasst.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden 75 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren in die IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und Chemotherapie- (n = 35) und alleiniger platinbasierter Chemotherapie- (n = 40) Arme der POSEIDON-Studie aufgenommen. Eine explorative HR von 1,05 (95%-KI: 0,64; 1,71) für das Gesamtüberleben wurde für IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie innerhalb dieser Studiensubgruppe beobachtet. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Subgruppenanalyse können keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden, aber Vorsicht ist geboten, wenn dieses Behandlungsschema für ältere Patienten in Erwägung gezogen wird.

Abbildung 5. Forest-Plot für OS nach PD-L1-Expression

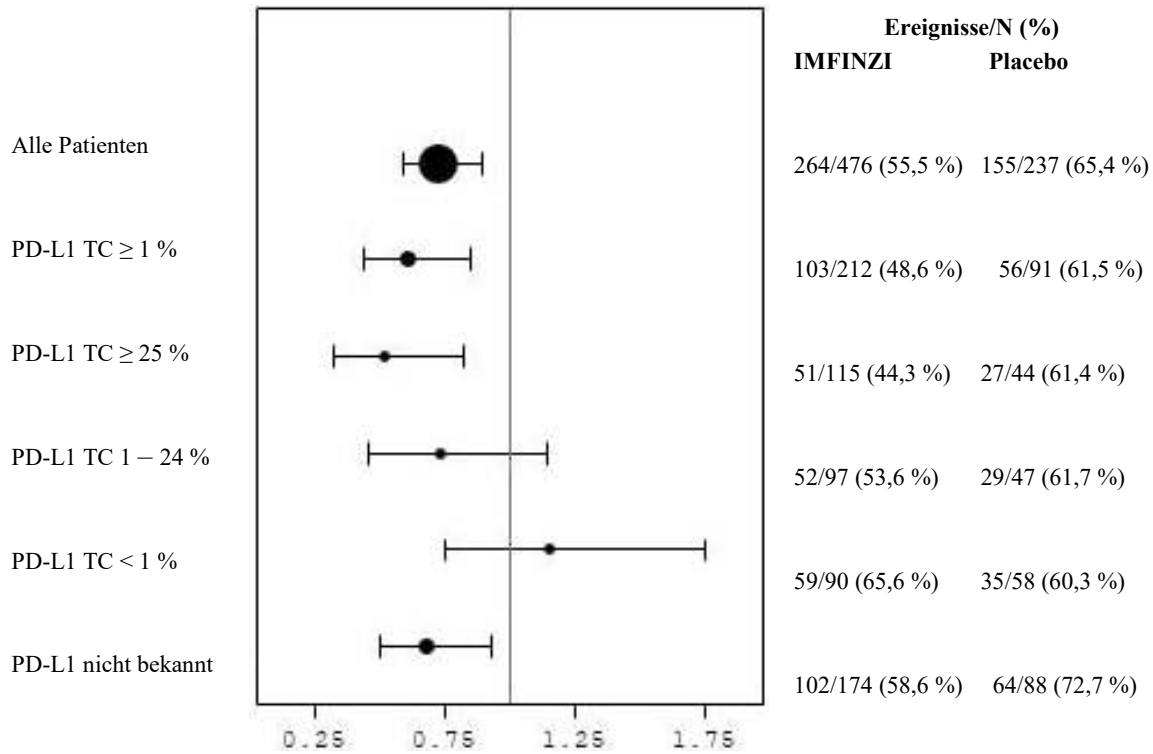


Abbildung 6. Forest-Plot für PFS nach PD-L1-Expression

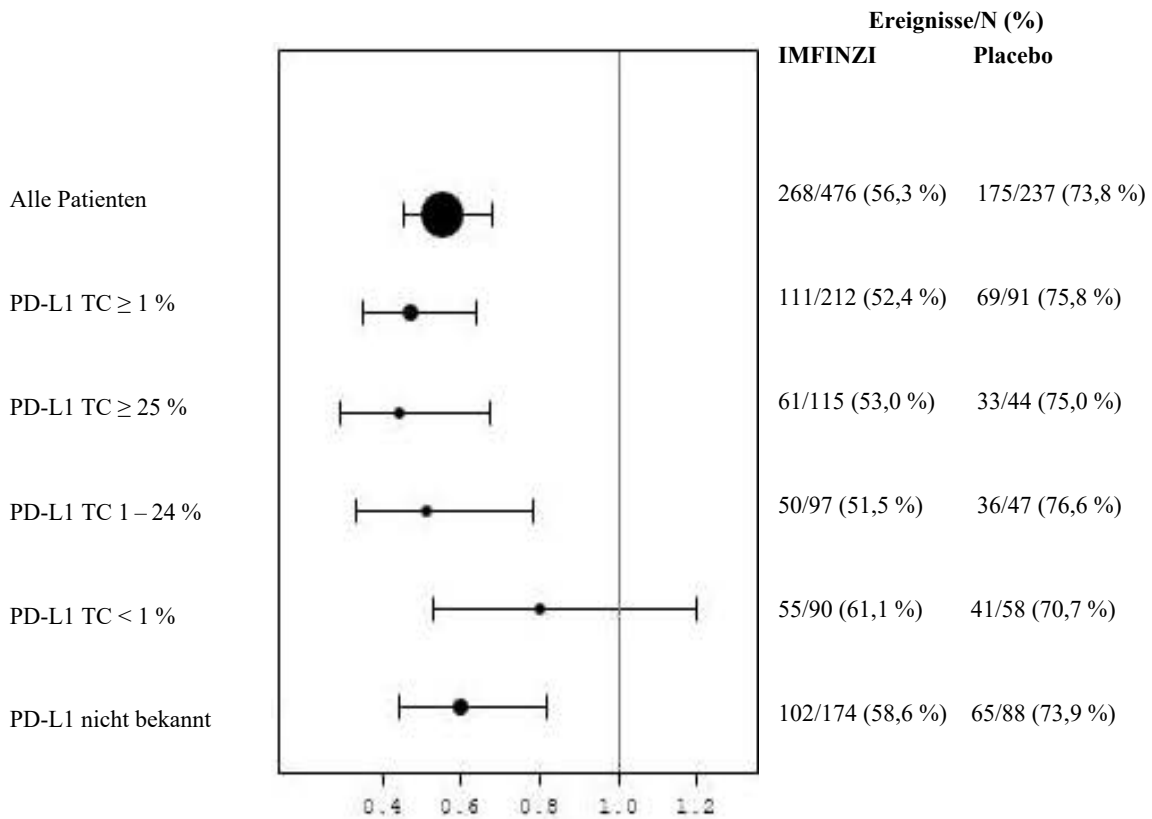


Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse aus der POSEIDON-Studie

	Arm 1: IMFINZI + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie (n = 338)	Arm 3: Platinbasierte Chemotherapie (n = 337)
OS^a		
Anzahl Todesfälle (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95 %-KI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-Wert ^c	0,00304	
PFS^a		
Anzahl Ereignisse (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95 %-KI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-Wert ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}		
Vollständiges Ansprechen n (%)	2 (0,6)	0
Partielles Ansprechen n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediane DoR (Monate) (95 % KI)^{d,e}		
	9,5 (7,2; NE)	5,1 (4,4; 6,0)

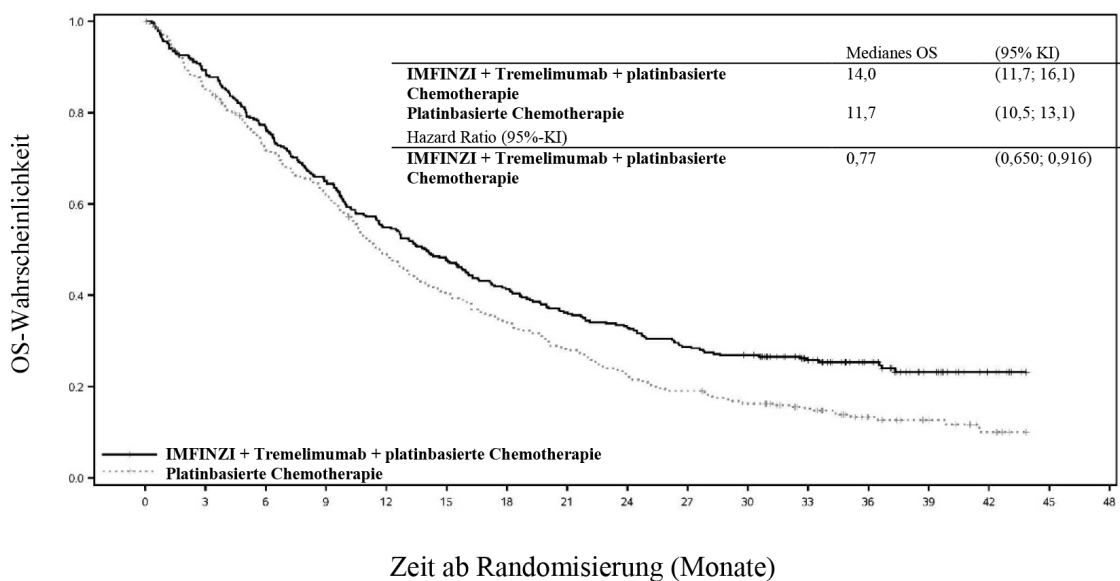
- ^a Ergebnisse für PFS zum *Cut-off*-Datum 24. Juli 2019 (medianes *Follow-up* 10,15 Monate). Ergebnisse für OS zum *Cut-off*-Datum 12. März 2021 (medianes *Follow-up* 34,86 Monate). Die Grenzen zur Feststellung der Wirksamkeit (Arm 1 vs. Arm 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-seitig) wurden mittels *Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function* ermittelt, die einem O'Brien-Fleming-Ansatz nahekommt. PFS wurde bewertet durch BICR gemäß RECIST v1.1.
 - ^b HR wurden auf Grundlage eines Cox-pH-Modells ermittelt, stratifiziert nach PD-L1, Histologie und Krankheitsstadium.
 - ^c 2-seitiger p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1, Histologie und Krankheitsstadium.
 - ^d Bestätigtes objektives Ansprechen (ORR).
 - ^e Post-hoc-Analyse.
- NE = nicht erreicht, KI = Konfidenzintervall

SCLC – CASPIAN-Studie

CASPIAN war eine Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von IMFINZI mit oder ohne Tremelimumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin. CASPIAN war eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 805 behandlungsnaiven ES-SCLC-Patienten mit einem WHO-ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, einem Körpergewicht > 30 kg, die für eine Behandlung mit einem platinbasierten Chemotherapie-Regime als Erstlinientherapie bei SCLC geeignet waren. Die Patienten hatten eine Lebenserwartung ≥ 12 Wochen, mindestens eine Zielläsion gemäß RECIST 1.1 und eine adäquate Organ- und Knochenmarksfunktion. Patienten mit asymptomatischen oder behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden. Aus der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit vorangegangener Strahlentherapie des Brustraums, mit aktiver primärer Immundefizienz in der Vorgeschichte, mit Autoimmunerkrankungen einschließlich paraneoplastischen Syndroms (PNS), mit aktiven oder vorbestehenden dokumentierten Autoimmun- oder entzündlichen Erkrankungen, bei Anwendung von systemischen Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Behandlung (ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosierung), mit aktiver Tuberkulose oder Hepatis-B-, C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach Beginn der IMFINZI-Behandlung.

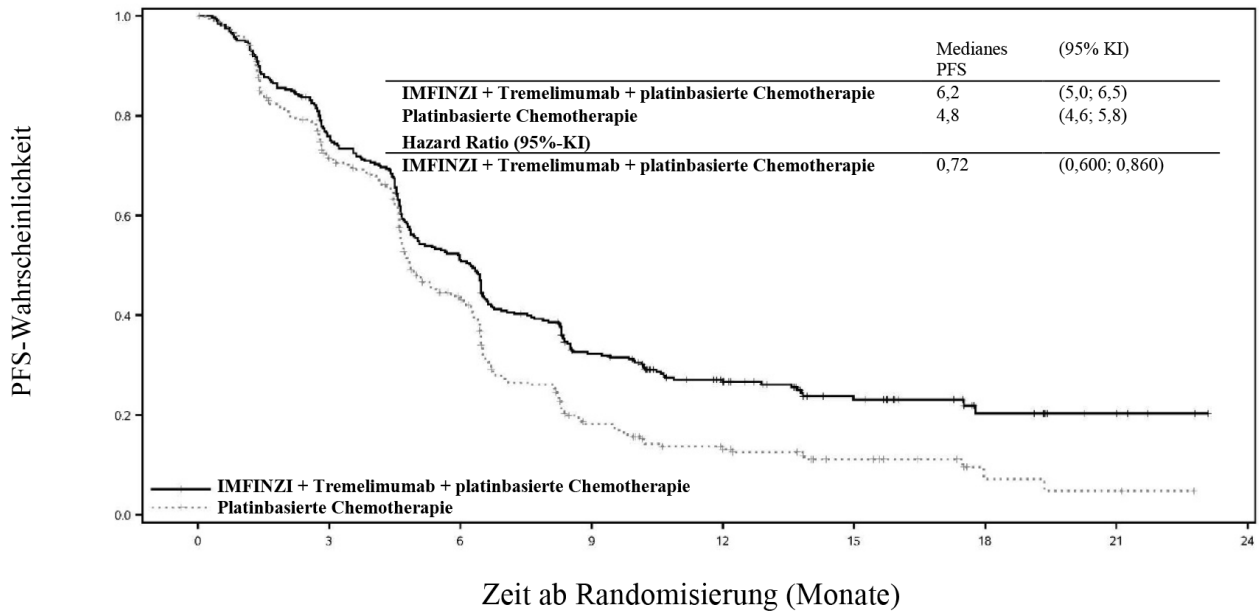
Die Randomisierung wurde stratifiziert gemäß der geplanten platinbasierten (Carboplatin- oder Cisplatin-)Therapie in Zyklus 1.

Abbildung 7. Kaplan-Meier-Kurve des OS



Anzahl Patienten unter Risiko																	
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
IMFINZI + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0	
Platinbasierte Chemotherapie	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0	

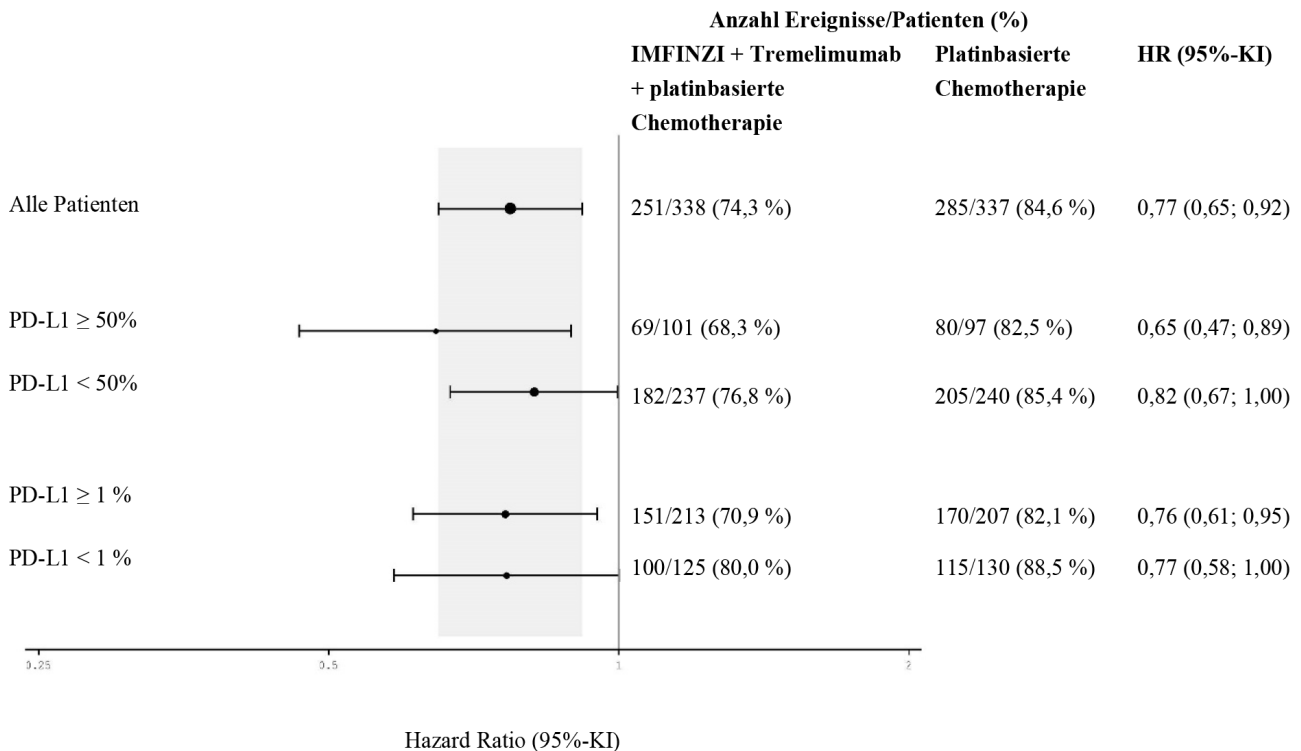
Abbildung 8. Kaplan-Meier-Kurve des PFS



Anzahl Patienten unter Risiko

Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinbasierte Chemotherapie	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Abbildung 9. Forest-Plot des OS nach PD-L1-Expression für IMFINZI + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie



Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten:

- Arm 1: IMFINZI 1500 mg + Tremelimumab 75 mg + Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin.
- Arm 2: IMFINZI 1500 mg + Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin.

- Arm 3: entweder Carboplatin (AUC 5 oder 6 mg/ml/min) oder Cisplatin (75–80 mg/m²) an Tag 1 und Etoposid (80–100 mg/m²) intravenös an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden 21-Tages-Zyklus für 4–6 Zyklen.

Bei den Patienten, die in Arm 1 oder 2 randomisiert waren, wurde nach der Randomi-

sierung die Anwendung von Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin auf 4 Zyklen im 3-Wochen-Rhythmus limitiert. Die IMFINZI-Monotherapie wurde alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität fortgeführt. Die Anwendung von IMFINZI als Monotherapie war über die Krankheitsprogression hinaus

erlaubt, wenn der Patient klinisch stabil war und nach Beurteilung des Prüfarztes klinisch davon profitierte.

Die Patienten, die in Arm 3 randomisiert waren, durften eine Behandlung mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin bis zu insgesamt 6 Zyklen erhalten. Nach Abschluss der Behandlung mit Etoposid + platinbasierter Therapie war PCI nur in Arm 3 nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt.

Die Tumorbeurteilungen erfolgten in Woche 6 und Woche 12 nach dem Tag der Randomisierung und danach alle 8 Wochen bis zur bestätigten, objektiven Krankheitsprogression. Beurteilungen zum Überleben erfolgten alle 2 Monate nach Beendigung der Behandlung.

Die primären Endpunkte der Studie waren das OS unter IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 2) vs. Etoposid + platinbasierte Therapie allein (Arm 3) und IMFINZI + Tremelimumab + Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 1) vs. Etoposid + platinbasierte Therapie allein (Arm 3). Der hauptsächlichste sekundäre Endpunkt war das PFS. Weitere sekundäre Endpunkte waren ORR, OS und PFS-orientierende

Interims-Analysen sowie PRO. PFS und ORR wurden anhand der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST v1.1 bewertet.

Die demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Studienarmen gut ausgewogen (268 Patienten in Arm 2 und 269 Patienten in Arm 3). Die demografischen Eigenschaften der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt: männlich (69,6%), Alter ≥ 65 Jahre (39,6%), medianes Alter 63 Jahre (Bereich: 28 bis 82 Jahre), weiß (83,8%), asiatisch (14,5%), schwarz oder afroamerikanisch (0,9%), andere (0,6%), nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (96,1%), Raucher oder Ex-Raucher (93,1%), niemals geraucht (6,9%), WHO/ECOG-PS 0 (35,2%), WHO/ECOG-PS 1 (64,8%), Stadium IV 90,3%, 24,6% der Patienten erhielten Cisplatin und 74,1% der Patienten erhielten Carboplatin. In Arm 3 erhielten 56,8% der Patienten 6 Zyklen Etoposid + platinbasierte Therapie und 7,8% der Patienten erhielten eine PCI.

Zur geplanten (primären) Zwischenanalyse zeigte die Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei IMFINZI +

Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 2) vs. Etoposid + platinbasierte Therapie allein (Arm 3) [HR = 0,73 (95 %-KI: 0,591; 0,909), p = 0,0047]. Obwohl nicht formal auf Signifikanz getestet, zeigte die Behandlung mit IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie eine Verbesserung des PFS vs. Etoposid + platinbasierte Therapie allein [HR = 0,78 (95 %-KI: 0,645; 0,936)].

Die Ergebnisse zu PFS, ORR und DoR aus der geplanten finalen Analyse (*Cut-off-Datum*, DCO: 27. Januar 2020) sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurve für das PFS ist in Abbildung 11 auf Seite 22 dargestellt.

Die Ergebnisse zum OS der geplanten Langzeit-OS-Follow-up-Analyse (DCO: 22. März 2021) (Medianes Follow-up: 39,3 Monate) sind in Tabelle 7 dargestellt. IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 2) zeigte weiterhin eine anhaltende Verbesserung im OS vs. Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 3). Die Kaplan-Meier-Kurve für das OS ist in Abbildung 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 7 und Abbildungen 10 und 11 auf Seite 22

Tabelle 7. Wirksamkeitsergebnisse aus der CASPIAN-Studie

	Finale Analyse ^a		Langzeit-Follow-up-Analyse ^b	
	Arm 2: IMFINZI + Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (n = 268)	Arm 3: Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (n = 269)	Arm 2: IMFINZI + Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (n = 268)	Arm 3: Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (n = 269)
OS				
Anzahl Todesfälle (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95 %-KI) ^c	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
p-Wert ^d	0,0032		0,0003	
OS in Monat 18 (%) (95 %-KI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS in Monat 36 (%) (95 %-KI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Anzahl Ereignisse (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95 %-KI) ^c	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS in Monat 6 (%) (95 %-KI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,3; 51,9)		
PFS in Monat 12 (%) (95 %-KI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
ORR n (%) (95 %-KI)^e	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Vollständiges Ansprechen n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Partielles Ansprechen n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Mediane DoR (Monate) (95 %-KI)^{e,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

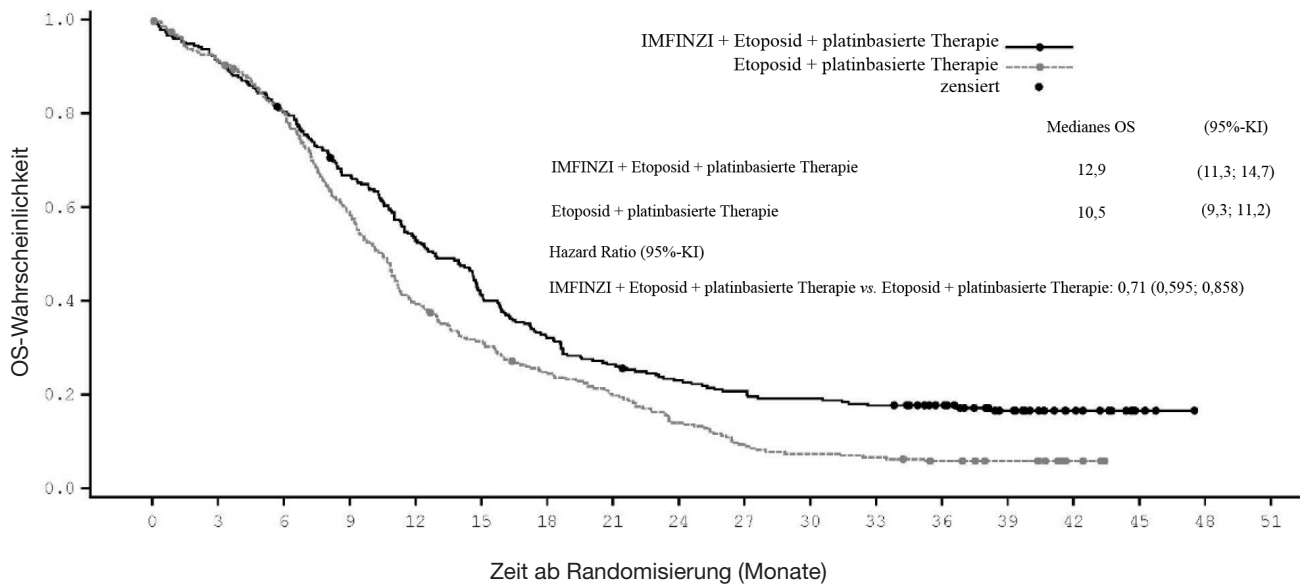
^a Finale Analyse zum PFS, ORR und DoR am *Cut-off-Datum* 27. Januar 2020.

^b Langzeit-Follow-up-Analyse zum OS am *Cut-off-Datum* 22. März 2021.

^c Die Analyse wurde mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt, der für die geplante platinbasierte Therapie in Zyklus 1 (Carboplatin oder Cisplatin) angepasst wurde, sowie unter Verwendung des Rangtests des Assoziationsansatzes.

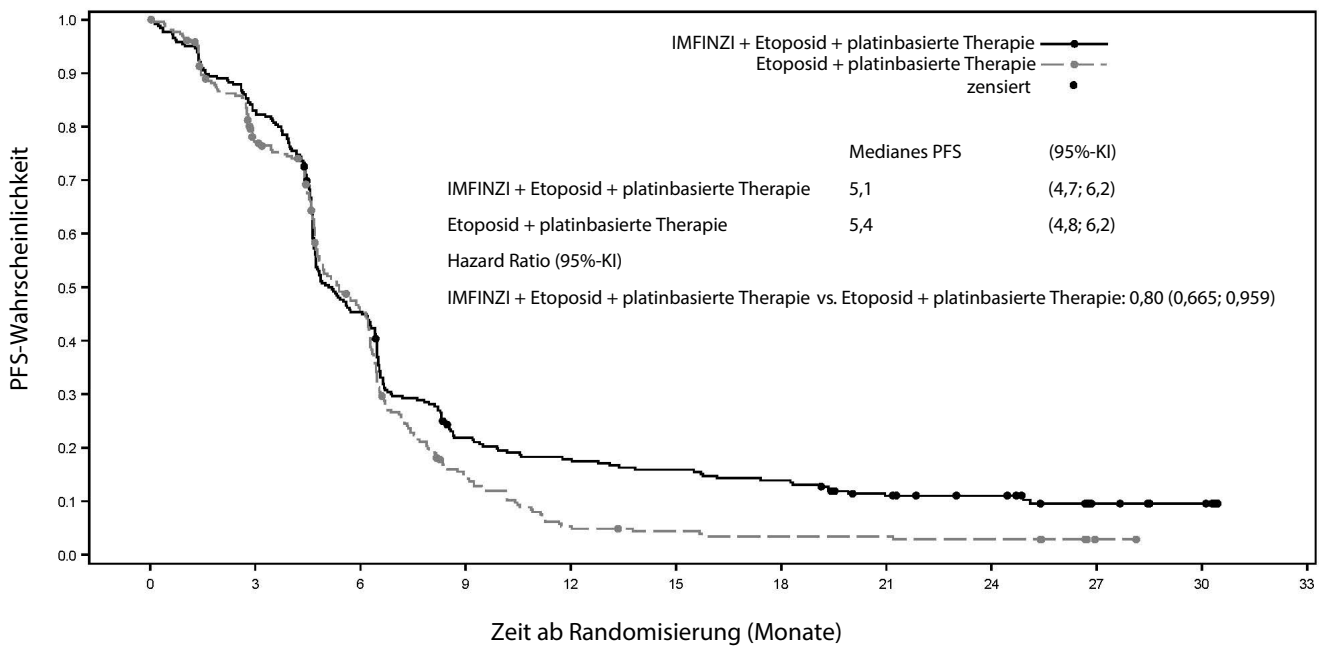
- ^d Bei der Interimsanalyse (Cut-off-Datum am 11. März 2019) lag der p-Wert des OS bei 0,0047, womit die Grenze für die Feststellung der statistischen Signifikanz von 0,0178 für einen 4%igen 2-seitigen Gesamt-Alpha-Wert, basierend auf einer Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function mit O'Brien-Fleming-Typ-Grenze mit der tatsächlichen Anzahl der beobachteten Ereignisse, erreicht wurde.
- ^e Bestätigtes objektives Ansprechen (OR).
- ^f Post-hoc-Analyse.

Abbildung 10. Kaplan-Meier-Kurve des OS



Anzahl Patienten unter Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
Etoposid + platinbasierte Therapie	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Abbildung 11. Kaplan-Meier-Kurve des PFS



Anzahl Patienten unter Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
Etoposid + platinbasierte Therapie	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Subgruppenanalyse

Die Verbesserungen des OS zugunsten der Patienten, die IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie erhielten, im Vergleich zu denen, die Etoposid + platinbasierte Therapie allein erhielten, wurden konsistent über alle präspezifizierten Subgruppen hinweg – basierend auf Demografie, geografischer Region, Anwendung von Carboplatin oder Cisplatin und Krankheitscharakteristika – beobachtet.

BTC – TOPAZ-1-Studie

TOPAZ-1 war eine Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von IMFINZI in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. TOPAZ-1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit 685 Patienten mit inoperablem oder metastasiertem BTC (einschließlich intrahepatischem und extrahepatischem Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom) und mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die Patienten hatten keine vorherige Therapie im fortgeschrittenen/inoperablen Setting erhalten. Patienten, die ein Krankheitsrezidiv > 6 Monate nach der Operation und/oder nach dem Abschluss einer adjuvanten Therapie entwickelten, wurden eingeschlossen. Die Patienten mussten eine adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion und einen akzeptablen Serum-Bilirubinspiegel ($\leq 2,0$ -fachen oberen Normwert (ULN)) gehabt haben und jede klinisch signifikante biliäre Obstruktion musste vor der Randomisierung behoben worden sein.

Aus der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Karzinomen der *Ampulla vateri*, mit Hirnmetastasen, mit aktiven oder vorbestehenden dokumentierten Autoimmun- oder entzündlichen Erkrankungen, mit HIV-Infektion oder aktiven Infektionen, einschließlich Tuberkulose oder Hepatitis C-Infektion, oder Patienten mit aktueller oder vorangegangener Anwendung von immunsuppressiven Arzneimitteln innerhalb von 14 Tagen vor der ersten IMFINZI-Dosis. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Virus-Infektion durften teilnehmen, wenn sie eine antivirale Therapie erhielten.

Die Randomisierung wurde nach Krankheitsstatus (initial inoperabel vs. rezidivierend) und Lokalisation des Primärtumors (intrahepatisches Cholangiokarzinom vs. extrahepatisches Cholangiokarzinom vs. Gallenblasenkarzinom) stratifiziert.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten:

- Arm 1: IMFINZI 1500 mg angewendet an Tag 1 + Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² (jeweils angewendet an den Tagen 1 und 8) alle 3 Wochen (21 Tage) für bis zu 8 Zyklen, gefolgt von IMFINZI 1500 mg alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität, oder
- Arm 2: Placebo angewendet an Tag 1 + Gemcitabin 1000 mg/m² und Cisplatin 25 mg/m² (jeweils angewendet an den Tagen 1 und 8) alle 3 Wochen (21 Tage) für bis zu 8 Zyklen, gefolgt von Placebo alle 4 Wochen bis zur Krank-

heitsprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Die Tumorbeurteilungen erfolgten alle 6 Wochen in den ersten 24 Wochen nach dem Tag der Randomisierung und danach alle 8 Wochen bis zur bestätigten, objektiven Krankheitsprogression.

Der primäre Endpunkt der Studie war das OS. Der hauptsächliche sekundäre Endpunkt war das PFS. Weitere sekundäre Endpunkte waren ORR, DoR sowie PRO. PFS, ORR und DoR wurden anhand der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST v1.1 bewertet.

Die demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Studienarmen gut ausgewogen (341 Patienten in Arm 1 und 344 Patienten in Arm 2).

Die demografischen Eigenschaften der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt:

männlich (50,4 %), Alter < 65 Jahre (53,3 %), weiß (37,2 %), asiatisch (56,4 %), schwarz oder afroamerikanisch (2,0 %), andere (4,2 %), nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (93,1 %), ECOG-PS 0 (49,1 %) vs. PS 1 (50,9 %), Lokalisation des Primärtumors (intrahepatischer Gallengang 55,9 %, extrahepatischer Gallengang 19,1 % und Gallenblase 25,0 %), Krankheitszustand [rezidivierend (19,1 %) vs. inoperabel (80,7 %), metastasiert (86,0 %) vs. lokal fortgeschritten (13,9 %)]. Die PD-L1-Expression wurde in Tumor- und Immunzellen mittels dem TAP-Algorithmus

(*tumour area positivity*, TAP) untersucht. 58,7 % der Patienten hatten einen TAP-Wert von ≥ 1 % und 30,1 % der Patienten hatten einen TAP-Wert von < 1 %.

OS und PFS wurden in einer vorab geplanten Interimsanalyse (*Cut-off*-Datum 11. August 2021) nach einem medianen *Follow-up* von 9,8 Monaten formal getestet. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8 und Abbildung 13 dargestellt. Die OS-Datenreife betrug 62 % und die PFS-Datenreife betrug 84 %. IMFINZI + Chemotherapie (Arm 1) zeigte im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie (Arm 2) eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf OS und PFS.

Siehe Tabelle 8

Eine zusätzliche geplante *Follow-up*-Analyse zum OS (*Cut-off*-Datum 25. Februar 2022) wurde 6,5 Monate nach der Interimsanalyse mit einer OS-Datenreife von 77 % durchgeführt. IMFINZI + Chemotherapie zeigte weiterhin ein verbessertes OS vs. Chemotherapie allein [HR = 0,76; (95 %-KI: 0,64; 0,91)] und das mediane *Follow-up* wurde auf 12 Monate verlängert.

Siehe Abbildungen 12 und 13 auf Seite 24

HCC – HIMALAYA-Studie

Die Wirksamkeit von IMFINZI als Monotherapie und in Kombination mit einer Einzeldosis von Tremelimumab 300 mg wurde in der HIMALAYA-Studie untersucht, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit Patienten mit bestätigtem, nicht

Tabelle 8. Wirksamkeitsergebnisse aus der TOPAZ-1-Studie^a

	IMFINZI + Gemcitabin und Cisplatin (n = 341)	Placebo + Gemcitabin und Cisplatin (n = 344)
OS		
Anzahl Todesfälle (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95 %-KI) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
p-Wert ^{c,d}	0,021	
Medianes <i>Follow-up</i> bei allen Patienten (Monate)	10,2	9,5
PFS		
Anzahl Ereignisse (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95 %-KI) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
p-Wert ^{c,e}	0,001	
Medianes <i>Follow-up</i> bei allen Patienten (Monate)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Vollständiges Ansprechen n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Partielles Ansprechen n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Medianes DoR (Monate) (95 %-KI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analyse am *Cut-off*-Datum 11. August 2021.

^b berechnet nach dem Kaplan-Meier-Verfahren. KI für den Median ist abgeleitet auf Basis der Brookmeyer-Crowley-Methode.

- c Die HR-Analyse wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards durchgeführt und der 2-seitige p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, die beide für den Krankheitsstatus und der Lokalisation des Primärtumors angepasst wurden.
- d Bei der Interimsanalyse (Cut-off-Datum 11. August 2021) lag der p-Wert des OS bei 0,021, womit die Grenze für die Feststellung der statistischen Signifikanz von 0,03 für einen 4,9%igen 2-seitigen Gesamt-Alpha-Wert, basierend auf einer *Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function* mit O'Brien-Fleming-Typ-Grenze mit der tatsächlichen Anzahl der beobachteten Ereignisse, erreicht wurde.
- e Bei der Interimsanalyse (Cut-off-Datum 11. August 2021) lag der p-Wert des PFS bei 0,001, womit die Grenze für die Feststellung der statistischen Signifikanz von 0,0481 für einen 4,9%igen 2-seitigen Gesamt-Alpha-Wert, basierend auf einer *Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function* mit Pocock-Typ-Grenze mit der tatsächlichen Anzahl der beobachteten Ereignisse, erreicht wurde.
- f Bestätigtes objektives Ansprechen.

resezierbarem HCC (*unresectable HCC*, uHCC), die keine vorherige systemische Behandlung gegen das HCC erhalten haben. Die Studie umfasste Patienten mit *Barcelona Clinic Liver Cancer*-(BCLC)-Stadium C oder -Stadium B (nicht zugänglich für eine lokoregionäre Therapie) und mit einem *Child-Pugh-Score* Klasse A.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Hirnmetastasen oder Hirnmetastasen in der Vorgeschichte; mit Hepatitis-B- und Hepatitis C-Virus-Koinfektion; mit aktiven oder zuvor dokumentierten gastrointestinalen (GI-) Blutungen innerhalb von 12 Monaten; mit Aszites, der innerhalb von 6 Monaten eine nicht-pharmakologi-

sche Intervention erforderte; mit hepatischer Enzephalopathie innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Behandlung; mit aktiven oder zuvor dokumentierten Autoimmun- oder entzündlichen Erkrankungen.

Patienten mit Ösophagusvarizen wurden eingeschlossen, mit Ausnahme von Patienten mit aktiven oder zuvor dokumentierten gastrointestinalen Blutungen innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn.

Die Randomisierung wurde nach makrovasculärer Invasion (MVI) (ja vs. nein), nach Ätiologie der Lebererkrankung (bestätigtes Hepatitis-B-Virus vs. bestätigtes Hepatitis-C-Virus vs. andere) und nach dem ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) stratifiziert. In der HIMALAYA-Studie wurden 1171 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten:

- IMFINZI: Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen.

Abbildung 12. Kaplan-Meier-Kurve des OS, Follow-up-Analyse zum OS am Cut-off-Datum 25. Februar 2022

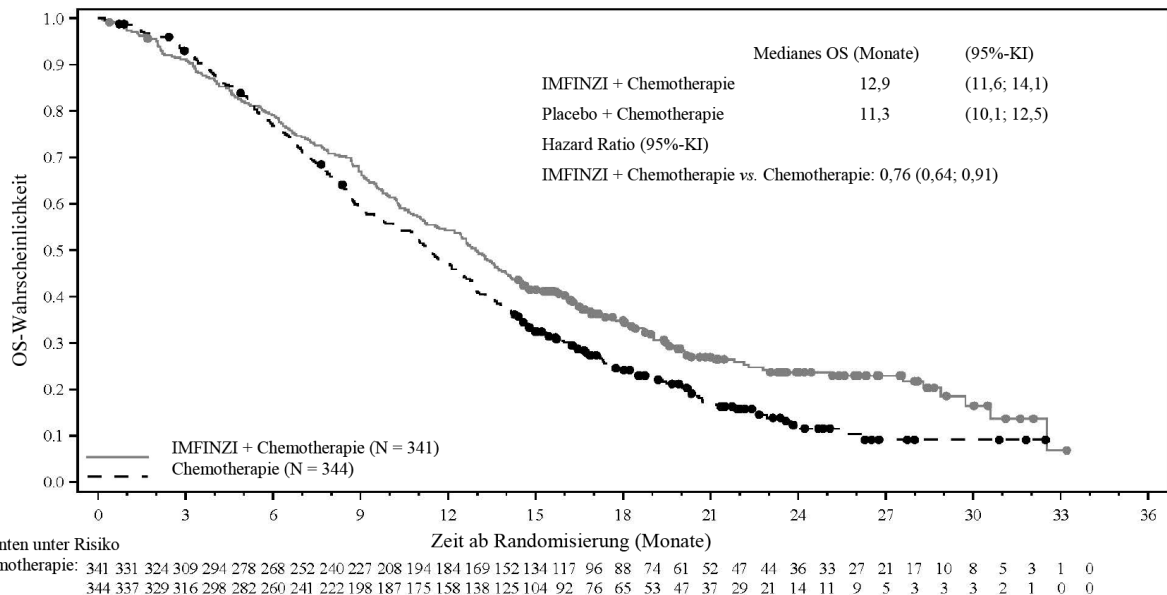
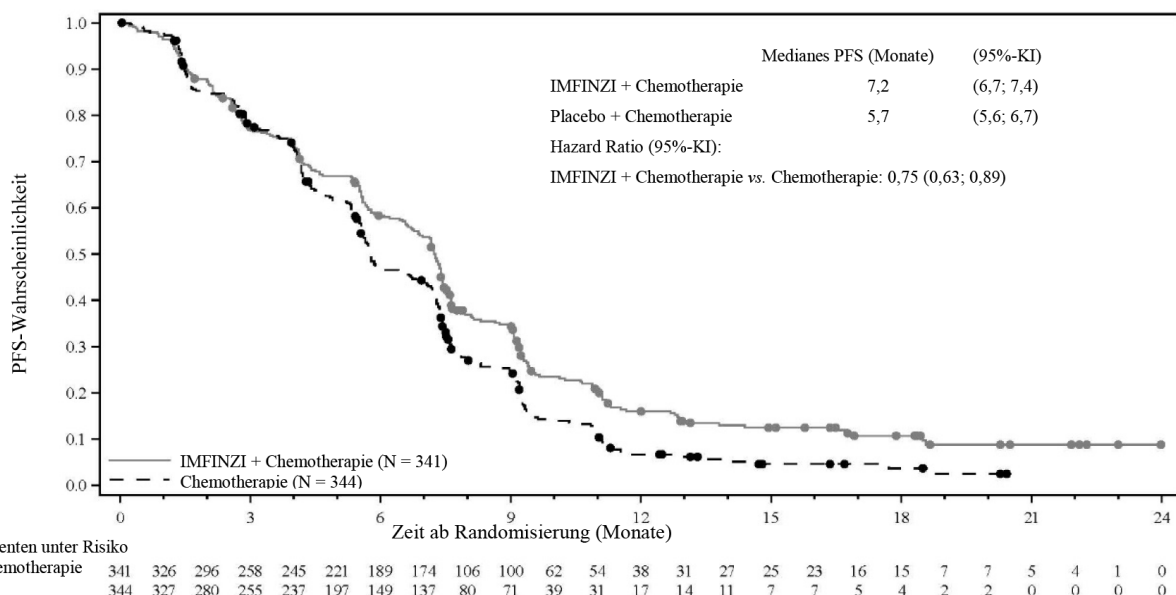


Abbildung 13. Kaplan-Meier-Kurve des PFS, inferentielle (primäre) Analyse am Cut-off-Datum 11. August 2021



- Tremelimumab 300 mg als Einzeldosis + IMFINZI 1500 mg, gefolgt von IMFINZI 1500 mg alle 4 Wochen.
- Sorafenib 400 mg zweimal täglich.

Die Tumorbeurteilungen erfolgten alle 8 Wochen in den ersten 12 Monaten und danach alle 12 Wochen. Die Beurteilungen in Bezug auf das Überleben erfolgten monatlich in den ersten 3 Monaten nach Beendigung der Behandlung und danach alle 2 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Überlegenheit des OS für den Vergleich von IMFINZI gegeben in Kombination mit einer Einzeldosis Tremelimumab vs. Sorafenib. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Nicht-Unterlegenheit des OS, gefolgt von Überlegenheit für den Vergleich von IMFINZI vs. Sorafenib. Andere sekundäre Endpunkte umfassten PFS, die vom Prüfarzt bewertete ORR und DoR gemäß RECIST v1.1.

Die demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den Studienarmen gut ausgewogen. Die demografischen Eigenschaften der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt: männlich (83,7%), Alter < 65 Jahre (50,4%), weiß (44,6%), asiatisch (50,7%), schwarz oder afroamerikanisch (1,7%), andere ethnische Herkunft (2,3%), ECOG-PS 0 (62,6%), *Child-Pugh-Score* Klasse A (99,5%), makrovaskuläre Invasion (25,2%), extrahepatische Ausbreitung (53,4%), Baseline-AFP-Wert < 400 ng/ml (63,7%), Baseline-AFP-Wert ≥ 400 ng/ml (34,5%), virale Ätiologie; Hepatitis-B-Virus (30,6%), Hepatitis-C-Virus (27,2%), nicht infiziert (42,2%), auswertbare PD-L1-Daten (86,3%), PD-L1-tumour area positivity (TAP)-Wert ≥ 1% (38,9%), PD-L1-TAP-Wert < 1% (48,3%) [VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-Assay].

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 und Abbildung 14 und Abbildung 15 auf Seite 26 dargestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Die Studie D419EC00001 war eine multizentrische, offene Dosisfindungs- und Dosisexpansionsstudie zur Beurteilung der Sicherheit, der vorläufigen Wirksamkeit und der Pharmakokinetik von IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab, gefolgt von einer IMFINZI-Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen malignen soliden Tumoren (mit Ausnahme von Primärtumoren des zentralen Nervensystems), die eine Krankheitsprogression hatten und für die keine Standardbehandlung existiert. In die Studie aufgenommen wurden 50 pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit den Primärtumor-Kategorien: Neuroblastom, solider Tumor und Sarkom. Die Patienten erhielten entweder 20 mg/kg IMFINZI in Kombination mit 1 mg/kg Tremelimumab oder 30 mg/kg IMFINZI in Kombination mit 1 mg/kg Tremelimumab alle 4 Wochen intravenös über 4 Zyklen, gefolgt von IMFINZI als Monotherapie alle 4 Wochen. In der Dosisfin-

Tabelle 9. Wirksamkeitsergebnisse aus der HIMALAYA-Studie für IMFINZI in Kombination mit einer Einzeldosis von Tremelimumab 300 mg und IMFINZI als Monotherapie vs. Sorafenib

	IMFINZI + Tremelimumab 300 mg (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Dauer des Follow-up			
Medianes Follow-up (Monate) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Anzahl Todesfälle (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)	16,6 (14,1; 19,1)
HR (95 %-KI) ^{b,c}	0,78 (0,66; 0,92)		-
p-Wert ^d	0,0035		-
HR (95 %-KI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Anzahl Ereignisse (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)	3,65 (3,19; 3,75)
HR (95 %-KI)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (95 %-KI)	-	1,02 (0,88; 1,19)	
ORR			
ORR n (%)^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Vollständiges Ansprechen n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Partielles Ansprechen n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Mediane DoR (Monate)	22,3	18,4	16,8

^a Berechnet nach dem umgekehrten Kaplan-Meier-Verfahren (mit umgekehrtem Zensurindikator).

^b Basierend auf dem stratifizierten COX-Modell mit Anpassung der Behandlung, Ätiologie der Lebererkrankung (HBV versus HCV versus andere), ECOG (0 versus 1).

^c Durchführung anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit Anpassung der Behandlung, Ätiologie der Lebererkrankung (HBV versus HCV versus andere), ECOG (0 versus 1) und makrovaskulärer Invasion (ja versus nein).

^d Basierend auf einer *Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function* mit O'Brien-Fleming-Typ-Grenze und mit der tatsächlichen Anzahl der beobachteten Ereignisse betrug die Grenze für die Feststellung der statistischen Signifikanz 0,0398 für IMFINZI + Tremelimumab 300 mg vs. Sorafenib (Lan und DeMets 1983).

^e Marge der Nicht-Unterlegenheit für HR (IMFINZI vs. Sorafenib) beträgt 1,08 unter Verwendung eines 95,67 %-Konfidenzintervalls, basierend auf einer *Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function* mit O'Brien-Fleming-Typ-Grenze und mit der tatsächlichen Anzahl der beobachteten Ereignisse (Lan und DeMets 1983). P-Wert basierend auf Überlegenheitstests von IMFINZI vs. Sorafenib betrug 0,0674 und erreichte keine statistische Signifikanz.

^f Bestätigtes vollständiges Ansprechen.

KI = Konfidenzintervall

dungsphase ging der Kombinationstherapie von IMFINZI mit Tremelimumab ein einziger Zyklus mit der IMFINZI-Monotherapie voraus. 8 Patienten in dieser Phase brachen jedoch die Behandlung vor der Anwendung von Tremelimumab ab. Daher erhielten von den 50 in die Studie aufgenommenen Patienten 42 IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und 8 nur IMFINZI. In der Dosisexpansionsphase wurde eine ORR von 5,0% (1/20 Patienten) in dem Analysenset berichtet, der bezüglich des Ansprechens auswertbar war. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den bekannten Sicherheitsprofilen von IMFINZI und Tremelimumab bei Erwachsenen beobachtet. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Durvalumab wurde für IMFINZI als Einzelwirkstoff, in Kombination mit Chemotherapie, in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sowie in Kombination mit Tremelimumab untersucht.

Die PK von Durvalumab wurde bei 2903 Patienten mit soliden Tumoren bei Dosierungen zwischen 0,1 und 20 mg/kg intravenös alle zwei, drei oder vier Wochen im Rahmen der Monotherapie untersucht. Die PK-Exposition erhöhte sich überdosisproportional (nichtlineare PK) bei Dosen < 3 mg/kg und dosisproportional (lineare PK) bei Dosen ≥ 3 mg/kg. Der Steady-State wurde nach etwa 16 Wochen erreicht. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse, die 1878 Patienten umfasste,

Abbildung 14. Kaplan-Meier-Kurve des OS von IMFINZI in Kombination mit einer Einzeldosis Tremelimumab 300 mg

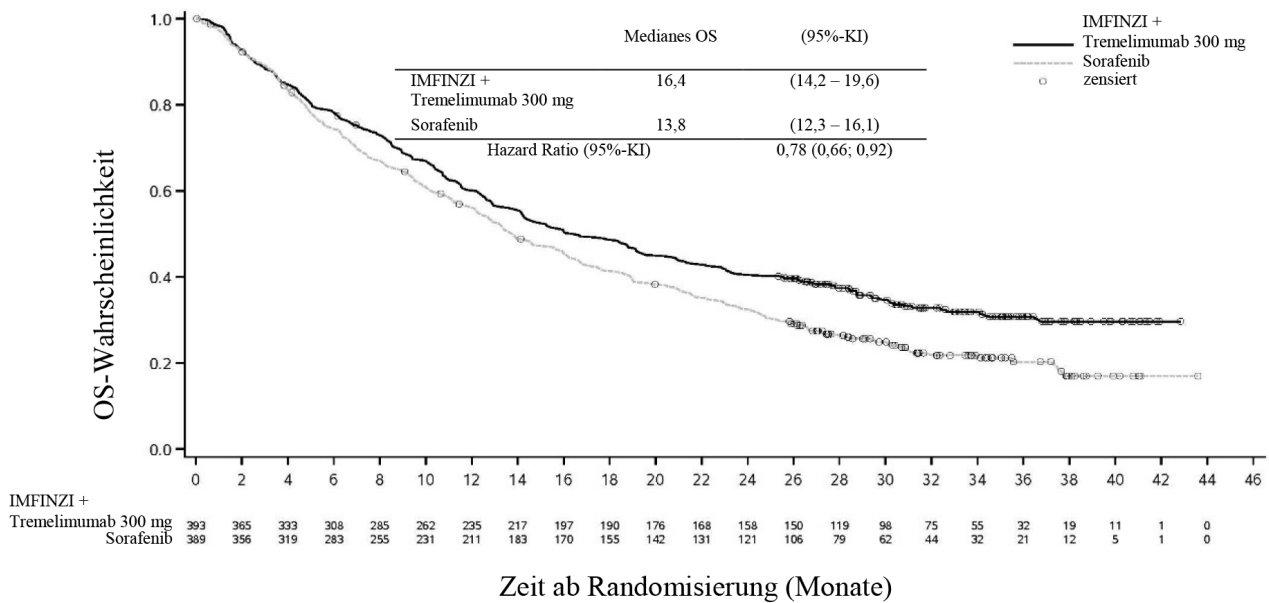
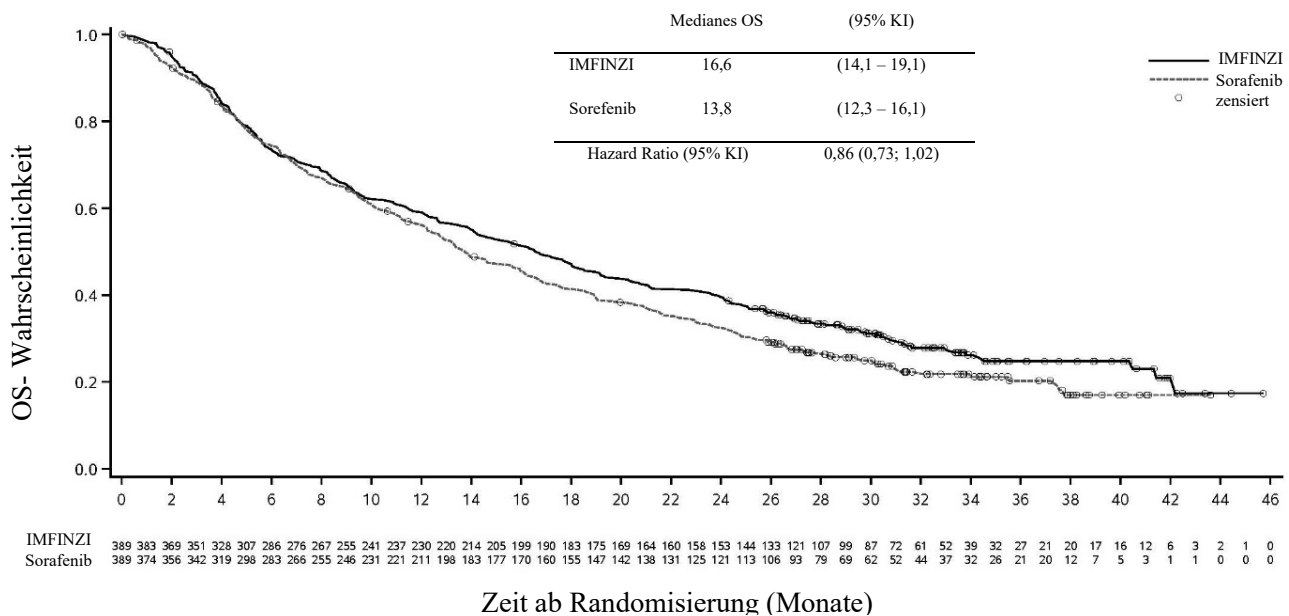


Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurve des OS von IMFINZI als Monotherapie



die Durvalumab als Monotherapie im Dosisbereich ≥ 10 mg/kg alle 2 Wochen erhielten, betrug der geometrische Mittelwert des Verteilungsvolumens im Steady-State (V_{ss}) 5,64 l. Die Durvalumab-Clearance (CL) verringerte sich mit der Zeit und erreichte einen geometrischen Mittelwert der Clearance im Steady-State (CL_{ss}) von 8,16 ml/h an Tag 365; die Abnahme der CL_{ss} wurde als nicht klinisch relevant eingestuft. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug, basierend auf der Baseline-CL, etwa 18 Tage. Es gab keinen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen der PK von Durvalumab als Einzelwirkstoff und in der Kombination mit Chemotherapie, in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sowie in Kombination mit Tremelimumab. Primäre Eliminationswege von Durvalumab sind Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder Eli-

mination des Antikörper-Zielprotein-Komplexes.

Besondere Patientengruppen

Alter (19–96 Jahre), Körpergewicht (31–149 kg), Geschlecht, positiver Anti-Drug-Antikörper-(ADA)-Status, Albuminwerte, LDH-Werte, Kreatininwerte, lösliches PD-L1, Tumortyp, ethnische Herkunft oder ECOG-Status hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Durvalumab.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Leichte (Kreatinin-Clearance (CrCL) 60 bis 89 ml/min) und mäßig schwere Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCL) 30 bis 59 ml/min) hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Durvalumab. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 bis 29 ml/min) auf die PK von Durvalumab sind nicht bekannt; es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Veränderung der

Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Exposition von Durvalumab hat, da monoklonale IgG-Antikörper nicht primär über die renalen Wege eliminiert werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Leichte Einschränkungen der Leberfunktion (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $>$ 1,0 bis 1,5-fach ULN und beliebiger AST-Wert) oder mäßige Einschränkungen der Leberfunktionen (Bilirubin $>$ 1,5 bis 3-fach ULN und beliebiger AST-Wert) hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Durvalumab. Die Auswirkungen einer schwer eingeschränkten Leberfunktion (Bilirubin $>$ 3,0-fach ULN und beliebiger AST-Wert) auf die Pharmakokinetik von Durvalumab sind nicht bekannt; jedoch wird davon ausgegangen, dass eine Veränderung der Leberfunktion keinen Einfluss auf die Exposition von Durvalumab hat, da mono-

klonale IgG-Antikörper nicht primär über die hepatischen Wege eliminiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die PK von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab wurde in einer Studie mit 50 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, in der Studie D419EC00001, untersucht. Die Patienten erhielten entweder 20 mg/kg Durvalumab in Kombination mit 1 mg/kg Tremelimumab oder 30 mg/kg Durvalumab in Kombination mit 1 mg/kg Tremelimumab alle 4 Wochen intravenös über 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie alle 4 Wochen. Basierend auf der Analyse der Populations-PK war die systemische Exposition von Durvalumab bei pädiatrischen Patienten ≥ 35 kg, die 20 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen erhielten, vergleichbar mit der Exposition bei Erwachsenen, die 20 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen erhielten, wohingegen die Exposition bei pädiatrischen Patienten (≥ 35 kg), die 30 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen erhielten, etwa 1,5-fach höher war als die Exposition bei Erwachsenen, die 20 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen erhielten. Bei pädiatrischen Patienten < 35 kg, die 30 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen erhielten, war die systemische Exposition ähnlich der Exposition bei Erwachsenen, die 20 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene und genotoxische Potenzial von Durvalumab wurde nicht untersucht.

Reproduktionstoxizität

Gemäß der vorliegenden Literatur spielt der PD-1/PD-L1-Signalweg eine zentrale Rolle während der Schwangerschaft, da er die mütterliche Immuntoleranz gegenüber dem Fetus aufrechterhält. In allogenen Modellen zur Trächtigkeit in der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. In Tierstudien zur Reproduktion führte die Gabe von Durvalumab an trächtige Cynomolgus-Affen ab dem Nachweis der Trächtigkeit bis zur Geburt der Jungen bei einer Exposition, die etwa 18 Mal höher war als die Exposition bei der klinischen Dosis von 10 mg/kg Durvalumab (basierend auf der AUC), zu einer Plazentagängigkeit. Es wurden jedoch keine mütterliche Toxizität oder Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung, das Schwangerschaftsergebnis oder die postnatale Entwicklung festgestellt. Vernachlässigbare Konzentrationen von Durvalumab wurden an Tag 28 nach der Geburt der Jungen in der Milch von Cynomolgus-Affen nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die hergestellte Infusionslösung unverzüglich verwendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegen die Lagerungszeit und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Sie würden normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zwei Packungsgrößen von IMFINZI sind erhältlich:

2,4 ml (entsprechend 120 mg Durvalumab) Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem elastomeren Stopfen und grauem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium. Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

10 ml (entsprechend 500 mg Durvalumab) Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem elastomeren Stopfen und weißem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium. Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung

IMFINZI wird als Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und enthält keine Konservierungsmittel, eine aseptische Arbeitsweise ist einzuhalten.

- Kontrollieren Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. IMFINZI ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel

zu sehen sind. Durchstechflasche nicht schütteln.

- Entnehmen Sie das benötigte Volumen der/den IMFINZI-Durchstechflasche/n und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glukoselösung für Injektionszwecke. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung soll zwischen 1 mg/ml und 15 mg/ml liegen. Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Anwendung

- Geben Sie die Infusionslösung über 1 Stunde unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/18/1322/002 120 mg Durchstechflasche
EU/1/18/1322/001 500 mg Durchstechflasche

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. September 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 2,4 ml Konzentrat (enthält 120 mg Durvalumab) **[N1]**.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat (enthält 500 mg Durvalumab) **[N1]**.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

