

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMJUDO® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Tremelimumab (tremelimumab).

Eine Durchstechflasche mit 1,25 ml Konzentrat enthält 25 mg Tremelimumab.

Eine Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat enthält 300 mg Tremelimumab.

Tremelimumab ist ein humaner monoklonaler gegen das zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte Antigen 4 (CTLA-4) gerichteter Immunglobulin-G2-IgG2a-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Maus-Myelomzellen hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, frei oder praktisch frei von sichtbaren Partikeln. Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 5,5 und die Osmolarität beträgt ca. 285 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms (*hepatocellular carcinoma*, HCC).

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMJUDO ist in Tabelle 1 dargestellt.

IMJUDO wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Wenn IMJUDO 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 während der Behandlung mit IMJUDO in Kombination mit Durvalumab nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich weiterer Empfehlungen zum Umgang, zur Überwachung sowie Informationen zur Bewertung). Siehe auch die Fachinformation von Durvalumab.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter mit metastasiertem NSCLC sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMJUDO empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 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 IMJUDO empfohlen. IMJUDO wurde bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMJUDO ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Bezug auf HCC und NSCLC nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde IMJUDO in Kombination mit Durvalumab 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 für IMJUDO in

Tabelle 1. Empfohlene Dosis von IMJUDO

Indikation	Empfohlene IMJUDO-Dosierung	Behandlungsdauer
Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares HCC	IMJUDO 300 mg ^a wird als Einzeldosis angewendet in Kombination mit Durvalumab 1500 mg ^a in Zyklus 1/Tag 1, gefolgt von Durvalumab-Monotherapie alle 4 Wochen.	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität
Metastasiertes NSCLC	Während einer platinbasierten Chemotherapie: 75 mg^b in Kombination mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen (12 Wochen). Nach platinbasierter Chemotherapie: Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed^c alle 4 Wochen. Eine fünfte Dosis von IMJUDO 75 mg^{d,e} soll in Woche 16 parallel zur 6. Dosis Durvalumab verabreicht werden.	Bis zu maximal 5 Dosen. Patienten können im Falle einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität ggf. weniger als fünf Dosen IMJUDO in Kombination mit Durvalumab 1500 mg und platinbasierter Chemotherapie erhalten.

- ^a Für IMJUDO gilt: HCC-Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 4 mg/kg IMJUDO, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 40 kg erhöht hat. Für Durvalumab gilt: Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg Durvalumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.
- ^b Für IMJUDO gilt: Patienten mit metastasiertem NSCLC und einem Körpergewicht von 34 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 1 mg/kg IMJUDO, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 34 kg erhöht hat. Für Durvalumab gilt: Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung erhalten, entsprechend 20 mg/kg Durvalumab, bis sich das Körpergewicht auf mehr als 30 kg erhöht hat.
- ^c 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.
- ^d Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis IMJUDO parallel zu Durvalumab gegeben werden.
- ^e Wenn Patienten weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollen die verbleibenden Zyklen IMJUDO (bis zu insgesamt 5) parallel zu Durvalumab nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.

Tabelle 2. Behandlungsmodifikationen für IMJUDO in Kombination mit Durvalumab

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen ^b
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST > 3–≤ 5-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5–≤ 3-fach ULN	Dosis aussetzen ^b
	ALT oder AST > 5–≤ 10-fach ULN	Durvalumab aussetzen und IMJUDO (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	Gleichzeitig ALT oder AST > 3-fach ULN und Gesamtbili- rubin > 2-fach ULN ^c	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) ^d	ALT oder AST > 2,5–≤ 5-fach BLV und ≤ 20-fach ULN	Dosis aussetzen ^b
	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 ^c	Durvalumab aussetzen und IMJUDO (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 ^b
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Darmperforation	ALLE Grade	Dauerhaftes Absetzen ^e
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 Typ-1- Diabetes-mellitus	Grad 2–4	keine Veränderungen
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin > 1,5–3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen ^b
	Grad 3 mit Serumkreatinin > 3-fach Baseline oder > 3–6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin > 6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelter Hautaus- schlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für > 1 Woche oder Grad 3	Dosis aussetzen ^b
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myositis/ Polymyositis	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^{b,f}
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Meningitis	Grad 2	Dosis aussetzen ^b
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen

Kombination mit Durvalumab sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

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

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

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab

Bei fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC (*unresectable HCC*, uHCC), wenn IMJUDO in Kombination mit Durvalumab angewendet wird, wird IMJUDO als separate intravenöse Infusion vor Durvalumab am selben Tag gegeben. Für Informationen zur Anwendung von Durvalumab muss die entsprechende Fachinformation herangezogen werden.

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie

Bei NSCLC, wenn IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie angewendet wird, wird IMJUDO am Tag der Dosierung zuerst gegeben, gefolgt von Durvalumab und dann die platinbasierte Chemotherapie.

Wenn IMJUDO in Woche 16 als fünfte Dosis in Kombination mit Durvalumab und einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed gegeben wird, wird IMJUDO am Tag der Dosierung zuerst verabreicht, gefolgt von Durvalumab und dann die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

IMJUDO, Durvalumab, und die platinbasierte Chemotherapie werden jeweils separat als intravenöse Infusionen gegeben. IMJUDO und Durvalumab werden jeweils über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben. Für Informationen zur Verabreichung der platinbasierten Chemotherapie ist die jeweilige Fachinformation zu beachten. Für Informationen zur Verabreichung der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed ist die entsprechende Fachinformation zu beachten. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und -filter zu verwenden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	Grad 2–4	Dauerhaftes Absetzen
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen ^g	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^b
	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 ^h

- ^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 Normalwert); BLV: baseline value (Ausgangswert).
- ^b Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMJUDO und/oder Durvalumab 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. Bei wiederholten Nebenwirkungen vom Grad 3 sollen IMJUDO und Durvalumab gegebenenfalls dauerhaft abgesetzt werden.
- ^c Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhen ohne gleichzeitige Erhöhung des Bilirubins zu beachten.
- ^d 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.
- ^e Bei Grad 3 ist IMJUDO dauerhaft abzusetzen, die Behandlung mit Durvalumab kann jedoch fortgesetzt werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist.
- ^f Dauerhaftes Absetzen von IMJUDO und Durvalumab, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf ≤ Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer respiratorischen Insuffizienz bestehen.
- ^g Einschließlich Immunthrombozytopenie, Pankreatitis, nichtinfektiöser Zystitis, immunvermittelter Arthritis und Uveitis.
- ^h Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen der Behandlung auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen soll.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bezüglich empfohlener Handlungsmodifikationen 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 IMJUDO oder IMJUDO in Kombination mit Durvalumab ausgesetzt und Kortikosteroide angewendet werden. Nach Verbesserung auf ≤ Grad 1 soll ein Ausschleichen der Kortikosteroide 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 Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung

von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis 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. 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 Methylprednisolon oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie 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 Ab-

schnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei allen Graden sollen Kortikosteroide 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 Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Perforation des Darms sowie Perforation des Dickdarms traten bei Patienten unter Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab 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 Kortikosteroide 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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie 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 sollen 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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie 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 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.

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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie 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 die 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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollen die 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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung 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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1- und CTLA-4-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 An-

wendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie 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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab 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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab oder mit Durvalumab und Chemotherapie behandelt wurden: Myasthenia gravis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie, nichtinfektiöse Zystitis, immunvermittelte Arthritis und Uveitis (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 Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab 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.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Metastasiertes NSCLC

Es liegen begrenzte Daten zu älteren Patienten (≥ 75 Jahre) vor, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab 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

Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares hepatozelluläres Karzinom

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: *Child-Pugh-Score* B oder C, Pfortaderthrombose, Lebertransplantation, unkontrollierte Hypertonie, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder aktuelle Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression, Ko-infektion mit Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus, aktive oder zuvor dokumentierte gastrointestinale (GI-)Blutungen innerhalb von 12 Monaten, Aszites, der innerhalb von 6 Monaten eine nicht-pharmakologische Intervention erforderte, hepatische Enzephalopathie innerhalb von 12 Monaten vor Beginn der Behandlung, aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmun- oder entzündliche Erkrankungen. Aufgrund fehlender Daten soll Tremelimumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Metastasiertes NSCLC

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung, aktive und/oder nicht behandelte Hirnmetastasen, Immunsuffizienz in der Vorgeschichte, Erhalt einer systemischen Immunsuppression innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Tremelimumab oder Durvalumab, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis B- oder C- oder HIV-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor oder nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab oder Durvalumab einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten haben. Aufgrund fehlender Daten soll Tremelimumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder von Immunsuppressiva wird vor Beginn der Tremelimumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Tremelimumab nicht empfohlen. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können

jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tremelimumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-)Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Tremelimumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Tremelimumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstruktur-vermittelte Disposition sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab 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 Tremelimumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Tremelimumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Tremelimumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Plazentagängigkeit von humanen IgG2 hat Tremelimumab das Potenzial, bei Gabe an eine schwangere Frau Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zu haben und den Fötus zu schädigen. Tierversuche lassen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität erkennen (siehe Abschnitt 5.3). IMJUDO 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 liegen keine Informationen zum Übergang von Tremelimumab in die Muttermilch, zur Resorption und zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Milchproduktion vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG2 in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit IMJUDO und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu möglichen Auswirkungen von Tremelimumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor. Jedoch wurde in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung eine Infiltration monokleärer Zellen in Prostata und Uterus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Befunde für die Fertilität ist nicht bekannt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab

Die Sicherheit von Tremelimumab 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab basiert auf gepoolten Daten von 462 HCC-Patienten (HCC-Pool) aus der HIMALAYA-Studie und aus einer weiteren Studie mit HCC-Patienten, 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 %) und peripheres Ödem (10,4 %) (siehe Tabelle 3).

Die häufigsten (> 3 %) schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Grad ≥ 3) waren erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (8,9 %), erhöhte Lipase (7,1 %), erhöhte Amylase (4,3 %) und Diarrhö (3,9 %).

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

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 %).

IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie

Die Sicherheit von Tremelimumab gegeben in Kombination mit Durvalumab und Chemotherapie basiert auf Daten von 330 Patienten mit metastasiertem NSCLC. Die häufigsten (> 10 %) Nebenwirkungen waren Anämie (49,7 %), Übelkeit (41,5 %), Neutropenie (41,2 %), Fatigue (36,1 %), verminderter Appetit (28,2 %), Hautausschlag (25,8 %), Thrombozytopenie (24,5 %), Diarrhö (21,5 %), Leukopenie (19,4 %), Verstopfung (19,1 %), Erbrechen (18,2 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (17,6 %), Pyrexie (16,1 %), Infektionen der oberen Atemwege (15,5 %), Pneumonie (14,8 %), Hypothyreose (13,3 %), Arthralgie (12,4 %), Husten/produktiver Husten (12,1 %) und Pruritus (10,9 %).

Die häufigsten (> 3 %) schweren Nebenwirkungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3) waren Neutropenie (23,9 %), Anämie (20,6 %), Pneumonie (9,4 %), Thrombozytopenie (8,2 %), Leukopenie (5,5 %), Fatigue (5,2 %), erhöhte Lipase (3,9 %) und erhöhte Amylase (3,6 %).

Die häufigsten (> 2 %) schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie (11,5 %), Anämie (5,5 %), Thrombozytopenie (3 %),

Kolitis (2,4 %), Diarrhö (2,4 %), Pyrexie (2,4 %) und febrile Neutropenie (2,1 %).

Tremelimumab wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 4,5 % der Patienten abgesetzt. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen der Behandlung führten, waren Pneumonie (1,2 %) und Kolitis (0,9 %).

Tremelimumab wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 40,6 % der Patienten unterbrochen. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung führten, waren Neutropenie (13,6 %), Thrombozytopenie (5,8 %), Leukopenie (4,5 %), Diarrhö (3,0 %), Pneumonie (2,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase/erhöhte Alaninaminotransferase (2,4 %), Fatigue (2,4 %), erhöhte Lipase (2,4 %), Kolitis (2,1 %), Hepatitis (2,1 %) und Hautausschlag (2,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt, sofern nicht anders angegeben, die Inzidenz der Nebenwirkungen für Patienten, die mit Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab im HCC-Pool von 462 Patienten behandelt wurden und die im Rahmen der POSEIDON-Studie mit IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden. In der POSEIDON-Studie erhielten 330 Patienten über einen medianen Zeitraum von 20 Wochen Tremelimumab.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), selten ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tremelimumab ist mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung und/oder nach Absetzen der Behandlung von Tremelimumab ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen beruhen auf 2280 Patienten aus neun Studien mit verschiedenen Tumorarten, die 75 mg Tremelimumab alle 4 Wochen oder 1 mg/kg alle 4 Wochen in Kombination mit 1500 mg Durvalumab alle 4 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 10 mg/kg alle 2 Wochen erhielten. Dieser kombinierte Sicherheitsdatensatz schließt die POSEIDON-Studie aus (sowie Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und mit platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden). Details über signifikante Nebenwirkungen von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zu Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab beobachtet wurden.

Tabelle 3. Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab

	Tremelimumab 75 mg in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie			Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab		
	Alle Grade (%)	Grade 3–4 (%)		Alle Grade (%)	Grade 3–4 (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	15,5	0,6	Häufig	8,4	0
Pneumonie ^b	Sehr häufig	14,8	7,3	Häufig	4,3	1,3
Influenza	Häufig	3,3	0	Häufig	2,2	0
Orale Candidose	Häufig	2,4	0,3	Gelegentlich	0,6	0
Infektionen von Zähnen und oralen Weichteilen ^c	Gelegentlich	0,6	0,3	Häufig	1,3	0
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems						
Anämie ^d	Sehr häufig	49,7	20,6			
Neutropenie ^{d,e}	Sehr häufig	41,2	23,9			
Thrombozytopenie ^{d,f}	Sehr häufig	24,5	8,2			
Leukopenie ^{d,g}	Sehr häufig	19,4	5,5			
Febrile Neutropenie ^d	Häufig	3,0	2,1			
Panzytopenie ^d	Häufig	1,8	0,6			
Immunthrombozytopenie	Gelegentlich	0,3	0	Gelegentlich ^h	0,3	0
Endokrine Erkrankungen						
Hypothyreose ⁱ	Sehr häufig	13,3	0	Sehr häufig	13,0	0
Hyperthyreose ⁱ	Häufig	6,7	0	Häufig	9,5	0,2
Nebenniereninsuffizienz	Häufig	2,1	0,6	Häufig	1,3	0,2
Hypophyseninsuffizienz/Hypophysitis	Häufig	1,5	0,3	Gelegentlich	0,9	0
Thyreoiditis ^k	Häufig	1,2	0	Häufig	1,7	0
Diabetes insipidus	Gelegentlich	0,3	0,3	Selten ^l	< 0,1	0
Typ-1-Diabetes-mellitus	Gelegentlich	0,3	0,3	Gelegentlich ^l	0,3	< 0,1
Augenerkrankungen						
Uveitis	Gelegentlich	0,3	0	Selten ^l	< 0,1	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Verminderter Appetit ^d	Sehr häufig	28,2	1,5			
Erkrankungen des Nervensystems						
Periphere Neuropathie ^{d,m}	Häufig	6,4	0			
Enzephalitis ⁿ	Gelegentlich	0,6	0,6	Selten ^l	< 0,1	0
Myasthenia gravis	Selten ^o	< 0,1	< 0,1	Gelegentlich	0,4	0
Guillain-Barré-Syndrom	Selten ^p	< 0,1	0	Selten ^p	< 0,1	0
Meningitis	Selten ^o	0,1	0	Gelegentlich	0,2	0,2
Herzerkrankungen						
Myokarditis ^q	Gelegentlich	0,3	0	Gelegentlich	0,4	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Husten/produktiver Husten	Sehr häufig	12,1	0	Sehr häufig	10,8	0,2
Pneumonitis ^r	Häufig	4,2	1,2	Häufig	2,4	0,2
Dysphonie	Häufig	2,4	0	Gelegentlich	0,9	0
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	0,6	0	Gelegentlich	0,2	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Übelkeit ^d	Sehr häufig	41,5	1,8			
Diarrhö	Sehr häufig	21,5	1,5	Sehr häufig	25,3	3,9
Verstopfung ^d	Sehr häufig	19,1	0			
Erbrechen ^d	Sehr häufig	18,2	1,2			
Stomatitis ^{d,s}	Häufig	9,7	0			
Erhöhte Amylase	Häufig ^o	8,5	3,6	Häufig	8,9	4,3
Abdominalschmerzen ^t	Häufig	7,3	0	Sehr häufig	19,7	2,2
Erhöhte Lipase	Häufig ^o	6,4	3,9	Häufig	10,0	7,1
Kolitis ^u	Häufig	5,5	2,1	Häufig	3,5	2,6
Pankreatitis ^v	Häufig	2,1	0,3	Häufig	1,3	0,6
Perforation des Darms	Selten ^p	< 0,1	< 0,1	Selten ^p	< 0,1	< 0,1
Perforation des Dickdarms	Gelegentlich ^p	0,1	< 0,1	Gelegentlich ^p	0,1	< 0,1
Zöliakie	Selten ^p	0,03	0,03	Selten ^p	0,03	0,03

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

	Tremelimumab 75 mg in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie			Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab		
	Alle Grade (%)	Grade 3–4 (%)		Alle Grade (%)	Grade 3–4 (%)	
Leber- und Gallenerkrankungen						
Aspartataminotransferase erhöht/ Alaninaminotransferase erhöht ^w	Sehr häufig	17,6	2,1	Sehr häufig	18,0	8,9
Hepatitis ^x	Häufig	3,9	0,9	Häufig	5,0	1,7
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Alopezie ^d	Sehr häufig	10,0	0			
Hautausschlag ^y	Sehr häufig	25,8	1,5	Sehr häufig	32,5	3,0
Pruritus	Sehr häufig	10,9	0	Sehr häufig	25,5	0
Dermatitis ^z	Gelegentlich	0,6	0	Häufig	1,3	0
Nachtschweiß	Gelegentlich	0,6	0	Häufig	1,3	0
Pemphigoid	Gelegentlich	0,3	0,3	Gelegentlich	0,2	0
Erkrankungen der Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Arthralgie	Sehr häufig	12,4	0,3			
Myalgie	Häufig	4,2	0	Häufig	3,5	0,2
Myositis	Gelegentlich	0,3	0,3	Gelegentlich	0,6	0,2
Polymyositis	Gelegentlich	0,3	0,3	Gelegentlich	0,2	0,2
Immunvermittelte Arthritis	Gelegentlich ^o	0,2	0	Gelegentlich	0,6	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Erhöhter Kreatininspiegel im Blut	Häufig	6,4	0,3	Häufig	4,5	0,4
Dysurie	Häufig	1,5	0	Häufig	1,5	0
Nephritis ^{aa}	Gelegentlich	0,6	0	Gelegentlich	0,6	0,4
Nichtinfektiöse Zystitis	Gelegentlich	0,3	0	Selten ⁱ	< 0,1	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Fatigue ^d	Sehr häufig	36,1	5,2			
Pyrexie	Sehr häufig	16,1	0	Sehr häufig	13,9	0,2
Peripheres Ödem ^{bb}	Häufig	8,5	0	Sehr häufig	10,4	0,4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Infusionsbezogene Reaktion ^{cc}	Häufig	3,9	0,3	Häufig	1,3	0

^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 ausschließlich auf Nebenwirkungen der Chemotherapie in der POSEIDON-Studie.^e umfasst Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl.^f umfasst verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie.^g umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen.^h berichtet in Studien außerhalb des HCC-Pools. Häufigkeit basiert auf der POSEIDON-Studie.ⁱ umfasst erhöhte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut, Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose.^j umfasst erniedrigte Werte des Thyreoidea-stimulierenden Hormons im Blut und Hyperthyreose.^k umfasst autoimmune Thyreoiditis, immunvermittelte Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.^l berichtet in Studien außerhalb des HCC-Pools. Häufigkeit basiert auf gepoolten Datensätzen von Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden.^m umfasst periphere Neuropathie, Parästhesie und periphere sensorische Neuropathie.ⁿ umfasst Enzephalitis und autoimmune Enzephalitis.^o berichtet in Studien außerhalb der POSEIDON-Studie. Häufigkeit basiert auf gepoolten Datensätzen von Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden.^p berichtet außerhalb der POSEIDON-Studie und des HCC-Pools. Häufigkeit basiert auf den Ergebnissen von gepoolten Datensätzen von Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden.^q umfasst autoimmune Myokarditis.^r umfasst immunvermittelte Pneumonitis und Pneumonitis.^s umfasst Schleimhautentzündung und Stomatitis.^t umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.^u umfasst Kolitis, Enteritis und Enterokolitis.^v umfasst autoimmune Pankreatitis, Pankreatitis und akute Pankreatitis.^w umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.^x umfasst autoimmune Hepatitis, Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, Hepatotoxizität, akute Hepatitis und immunvermittelte Hepatitis.^y umfasst Ekzem, Erythem, Hautausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag und pustulösen Ausschlag.^z umfasst Dermatitis und immunvermittelte Dermatitis.^{aa} umfasst autoimmune Nephritis und immunvermittelte Nephritis.^{bb} umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.^{cc} umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria.

Die nachstehenden Daten spiegeln auch Informationen über signifikante Nebenwirkungen von Tremelimumab 300 mg in Kombination mit Durvalumab im HCC-Pool (n=462) wider.

Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (n=2280) trat bei 86 Patienten (3,8 %) eine immunvermittelte Pneumonitis auf, einschließlich Grad 3 bei 30 Patienten (1,3 %), Grad 4 bei 1 Patienten (< 0,1 %) und Grad 5 (tödlich) bei 7 Patienten (0,3 %).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 8–912 Tage). Alle Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 79 der 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). Alle 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 für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 der 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 für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 der 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.

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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab erhielten, (selten) eine Perforation des Darms beobachtet.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 immunver-

mittelten Hypothyreose ging bei 4 Patienten eine immunvermittelte Hyperthyreose voraus.

Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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). Zweieunddreißig 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 für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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.

In Studien außerhalb des HCC-Pools wurde bei Patienten, die Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab erhielten, (gelegentlich) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus beobachtet.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 Äqui-

valent pro Tag). Bei drei Patienten war eine zusätzliche endokrine Therapie erforderlich. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelte Nephritis

In den kombinierten Sicherheitsdaten für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab (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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie in der POSEIDON-Studie behandelt wurden (n=330), war der Anteil von Patienten, bei denen eine Veränderung 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 an Patienten, bei denen eine Veränderung des TSH-Wertes vom Ausgangswert $\leq$ ULN (*upper limit of normal*; oberer Normwert) zu $>$ ULN auftrat, betrug 24,8 % und für eine Veränderung des TSH-Wertes vom Ausgangswert $\geq$ LLN (*lower limit of normal*; unterer Normwert) auf $<$ LLN betrug 32,9 %.

Klasseneffekte der Immuncheckpoint-Inhibitoren

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

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Die Immunogenität von Tremelimumab basiert auf den gepoolten Daten von 2075 Patienten, die mit 75 mg oder 1 mg/kg Tremelimumab behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) waren. Zweihundertzweiundfünfzig Patienten (12,1 %) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 10,0 % (208/2075) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tremelimumab und hatte auch keinen erkennbaren Einfluss auf die Sicherheit.

In der HIMALAYA-Studie wurden von den 182 Patienten, die mit Tremelimumab 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von ADA gegen Tremelimumab waren, 20 Patienten (11,0 %) positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 4,4 % (8/182) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Sicherheit.

In der POSEIDON-Studie wurden von den 278 Patienten, die mit 75 mg Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab 1500 mg alle 3 Wochen und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von ADA waren, 38 Patienten (13,7 %) positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper gegen Tremelimumab wurden bei 11,2 % (31/278) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Sicherheit.

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Daten für HCC-Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter vor.

In der POSEIDON-Studie wurden bei Patienten, die mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, einige Unterschiede bezüglich der Sicherheit zwischen älteren Patienten (≥ 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 Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden, gab es eine höhere Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und eine höhere Abbruchrate jeglicher 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 Tremelimumab 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: Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. ATC-Code: L01FX20

Wirkmechanismus

Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen (CTLA-4) wird primär auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimiert. Die Interaktion zwischen CTLA-4 und seinen Liganden CD80 und CD86 begrenzt die Aktivierung von Effektor-T-Zellen durch eine Reihe potentieller Mechanismen, primär durch Einschränkung der co-stimulierenden Signalgebung durch CD28.

Tremelimumab ist ein selektiver, vollständig humaner IgG2-Antikörper, der die Interaktion von CTLA-4 mit CD80 und CD86 blockiert und somit die Aktivierung und Proliferation der T-Zellen verstärkt, was zu vermehrter Diversität der T-Zellen und verstärkter Anti-Tumoraktivität führt.

Die Kombination von Tremelimumab, einem CTLA-4-Inhibitor, und Durvalumab, einem PD-L1-Inhibitor, resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Antwort bei metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und hepatozellulärem Karzinom.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

HCC – HIMALAYA-Studie

Die Wirksamkeit von IMJUDO 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab wurde in der HIMALAYA-Studie untersucht, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit Patienten mit bestätigtem, nicht 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-pharmakologische 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 (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG). In der HIMALAYA-Studie wurden 1171 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten:

- Durvalumab 1500 mg alle 4 Wochen
- IMJUDO 300 mg als Einzeldosis + Durvalumab 1500 mg, gefolgt von Durvalumab 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 das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) für den Vergleich von IMJUDO 300 mg als Einzeldosis in Kombination mit Durvalumab vs. Sorafenib. Die sekundären Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), die vom Prüfarzt bewertete objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, 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 %), makrovasculäre 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 4 und Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 11

NSCLC – POSEIDON-Studie

Mit der POSEIDON-Studie sollte die Wirksamkeit von Durvalumab mit oder ohne IMJUDO 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 Chemotherapie 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) 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 IMJUDO oder Durvalumab; 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 Beginn von IMJUDO und/oder Durvalumab einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Randomisierung wurde nach PD-L1-Expression auf Tumorzellen (TC) (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.

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse aus der HIMALAYA-Studie für IMJUDO 300 mg mit Durvalumab vs. Sorafenib

	IMJUDO 300 mg + Durvalumab (n = 393)	Sorafenib (n = 389)
Dauer des <i>Follow-up</i>		
Medianes <i>Follow-up</i> (Monate) ^a	33,2	32,2
OS		
Anzahl Todesfälle (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)
HR (95 %-KI)	0,78 (0,66; 0,92)	
p-Wert ^b	0,0035	
PFS		
Anzahl Ereignisse (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)
HR (95 %-KI)	0,90 (0,77; 1,05)	
ORR		
ORR n (%)^c	79 (20,1)	20 (5,1)
Vollständiges Ansprechen n (%)	12 (3,1)	0
Partielles Ansprechen n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
DoR		
Mediane DoR (Monate)	22,3	18,4

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

^b 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 IMJUDO 300 mg + Durvalumab vs. Sorafenib (Lan und DeMets 1983).

^c Bestätigtes vollständiges Ansprechen.

KI = Konfidenzintervall

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

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

- Arm 2: Durvalumab 1500 mg und platinbasierte Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab 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 ent-

sprechender klinischer Indikation (insgesamt 6 Zyklen nach der Randomisierung).

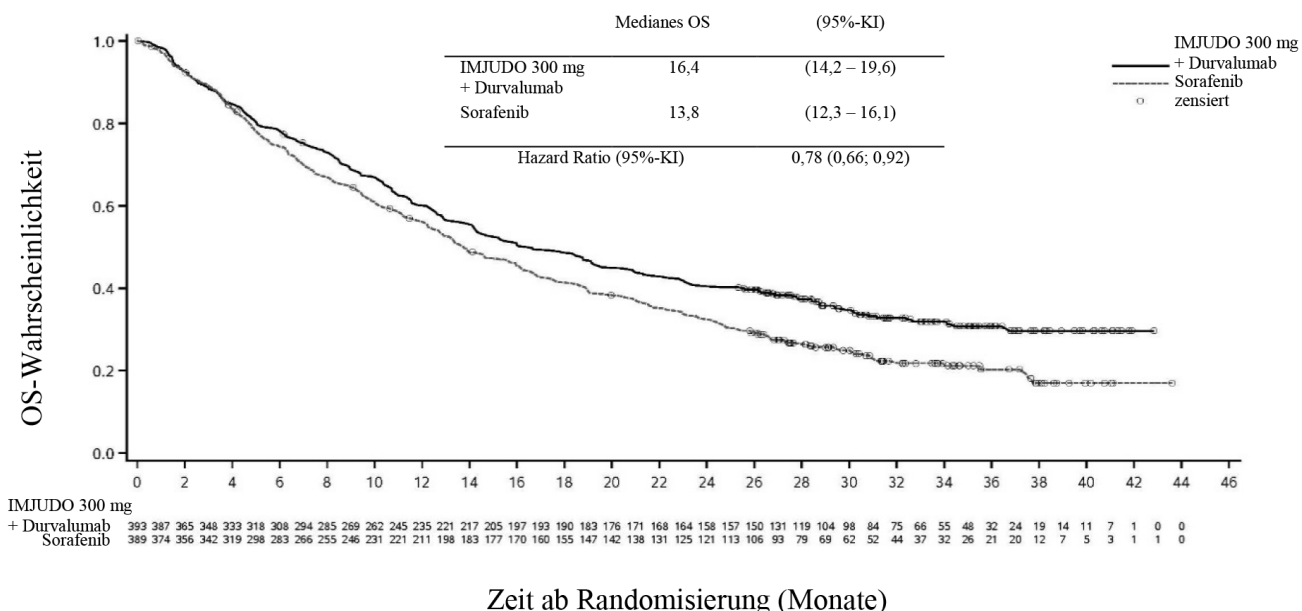
Die Patienten erhielten eines der folgenden platinbasierten Chemotherapieprogramme:

- 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.

IMJUDO wurde bis zu maximal 5 Dosen gegeben, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftraten. Durvalumab 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 dualen primären Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) für Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm 2) vs. platinbasierte Chemotherapie allein (Arm 3). Die wichtigsten sekundären Endpunkte der Studie waren PFS und OS für IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm 1) und platinbasierte Chemotherapie allein (Arm 3). Die sekundä-

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des OS

ren Endpunkte umfassten objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR). PFS, ORR und DoR wurden durch eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung (*blinded independent central review*, 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 %) und WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Die Krankheitscharakteristika waren wie folgt: Stadium IVA (50,0 %), Stadium IVB (49,6 %), histologische Subgruppen von Plattenepithel (36,9 %), Nicht-Plattenepithel (62,9 %), Hirnmetastasen (10,5 %), PD-L1-Expression TC ≥ 50 % (28,8 %) und PD-L1-Expression TC < 50 % (71,1 %).

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (Arm 1) gegenüber platinbasierter Chemotherapie allein (Arm 3). Für IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS vs. platinbasierte Chemotherapie allein. Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 2 und Abbildung 3 auf Seite 13

In Abbildung 4 sind die Wirksamkeitsergebnisse des OS nach Tumor PD-L1-Expression aus vordefinierten Subgruppenanalysen zusammengefasst.

Siehe Abbildung 4 auf Seite 13

Ältere Patienten

Insgesamt wurden 75 Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren in die IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter 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 IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierter Chemotherapie innerhalb dieser Studiengruppe 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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMJUDO in Kombination mit Durvalumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Die Studie D419EC00001 war eine multizentrische, offene Dosisfindungs- und Dosisexpansionsstudie zur Beurteilung der Sicherheit, vorläufigen Wirksamkeit

Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse aus der POSEIDON-Studie

	Arm 1: IMJUDO + Durvalumab+ platin- basierte 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}	130 (38,8)	81 (24,4)
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 Festlegung 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 mittels BICR gemäß RECIST v1.1 bewertet.

^b HR wurden auf Grundlage eines Cox-pH-Modells ermittelt, stratifiziert nach PD-L1, Histologie und Krankheitsstadium.

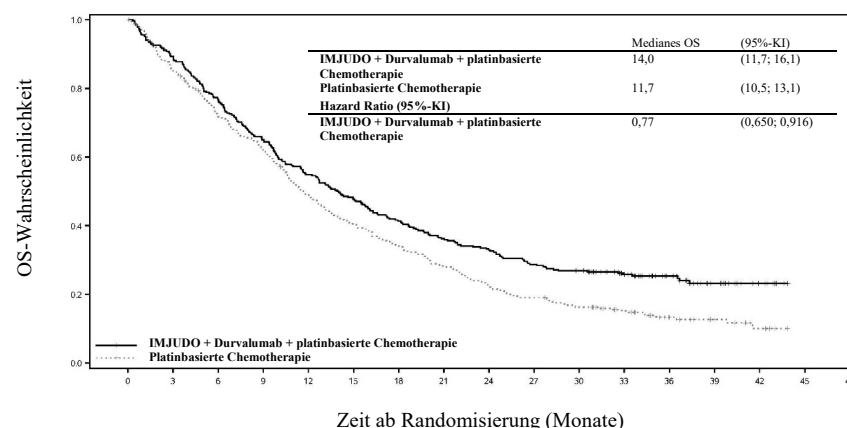
^c 2-seitiger p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach PD-L1, Histologie und Krankheitsstadium.

^d Bestätigtes objektives Ansprechen (OR).

^e Post-hoc-Analyse.

NE=nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve des OS



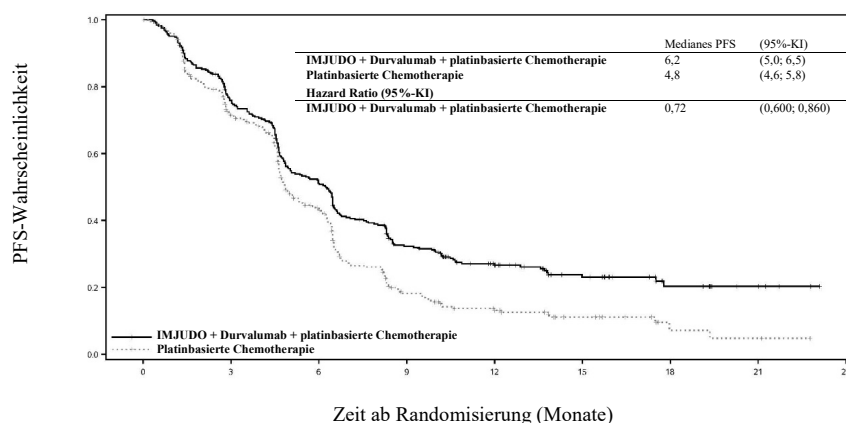
Anzahl Patienten unter Risiko
Monat

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMJUDO + Durvalumab + 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

und Pharmakokinetik von IMJUDO in Kombination mit Durvalumab, gefolgt von einer Durvalumab-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 1 mg/kg IMJUDO entweder in Kombination mit 20 mg/kg Durvalumab oder mit

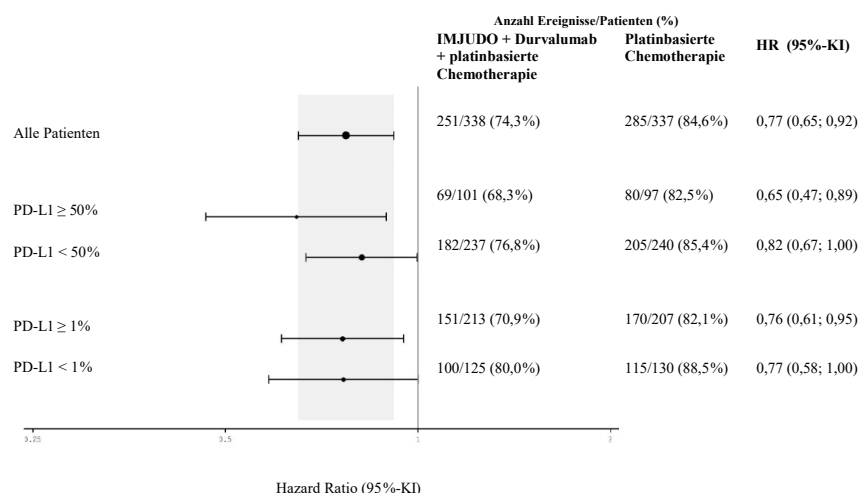
Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve des PFS



Anzahl Patienten unter Risiko

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

Abbildung 4. Forest-Plot des OS nach PD-L1-Expression für IMJUDO + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie



30 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen intravenös über 4 Zyklen, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie alle 4 Wochen. In der Dosisfindungsphase ging der Kombinations-therapie von IMJUDO mit Durvalumab ein einziger Zyklus mit Durvalumab voraus. 8 Patienten in dieser Phase brachen jedoch die Behandlung vor der Anwendung von IMJUDO ab. Daher erhielten von den 50 in die Studie aufgenommenen Patienten 42 IMJUDO in Kombination mit Durvalumab und 8 nur Durvalumab. 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 IMJUDO und Durvalumab bei Erwachsenen beobachtet. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die PK von Tremelimumab wurde bei Patienten bei Dosierungen zwischen 75 mg bis 750 mg oder 10 mg/kg intravenös einmal alle 4 oder 12 Wochen als Monotherapie oder als Einzeldosis von 300 mg untersucht. Die PK-Exposition erhöhte sich dosisproportional (lineare PK) bei Dosen von ≥ 75 mg. Der Steady-State wurde nach etwa 12 Wochen erreicht. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse, die die Patienten umfasste ($n=1605$), die Tremelimumab als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Dosisbereich von ≥ 75 mg (oder 1 mg/kg) alle 3 oder 4 Wochen erhielten, betrugen die geschätzte Tremelimumab-Clearance (CL) und das Verteilungsvolumen (*volume of distribution*, Vd) 0,309 l/Tag beziehungsweise 6,33 l. Die

terminale Halbwertszeit betrug etwa 14,2 Tage. Primäre Eliminationswege von Tremelimumab sind Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder Elimination des Antikörper-Zielprotein-Komplexes.

Besondere Patientengruppen

Alter (18–87 Jahre), Körpergewicht (34–149 kg), Geschlecht, positiver Anti-Drug-Antikörper-(ADA)-Status, Albuminwerte, LDH-Werte, Kreatininwerte, Tumortyp, ethnische Herkunft oder ECOG/WHO-Status hatten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die PK von Tremelimumab.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Leichte (Kreatinin-Clearance (CrCL) 60 bis 89 ml/min) und mäßige Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCL) 30 bis 59 ml/min) hatten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die PK von Tremelimumab. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 bis 29 ml/min) auf die PK von Tremelimumab sind nicht bekannt; es kann keine Aussage getroffen werden, ob möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich ist. Da monoklonale IgG-Antikörper jedoch nicht primär über den renalen Weg ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass eine Veränderung der Nierenfunktion die Tremelimumab-Exposition beeinflusst.

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) und mäßige Einschränkungen der Leberfunktion (Bilirubin $> 1,5$ bis 3-fach ULN und beliebiger AST-Wert) hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Tremelimumab. Die Auswirkungen einer schwer eingeschränkten Leberfunktion (Bilirubin $> 3,0$ -fach ULN und beliebiger AST-Wert) auf die PK von Tremelimumab sind nicht bekannt; es kann keine Aussage getroffen werden, ob möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich ist. Da monoklonale IgG-Antikörper nicht primär über den hepatischen Weg eliminiert werden, ist allerdings nicht zu erwarten, dass eine Veränderung der Leberfunktion einen Einfluss auf die Exposition von Tremelimumab hat.

Kinder und Jugendliche

Die PK von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab wurde in einer Studie mit 50 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, in der Studie D419EC00001, untersucht. Die Patienten erhielten 1 mg/kg Tremelimumab entweder in Kombination mit 20 mg/kg Durvalumab oder in Kombination mit 30 mg/kg Durvalumab 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 Tremelimumab bei pädiatrischen Patienten ≥ 35 kg, die 1 mg/kg Tremelimumab alle 4 Wochen erhielten, vergleichbar mit der Exposition bei Erwachsenen, die 1 mg/kg alle 4 Wochen erhielten, wohingegen die Exposition bei pädiatrischen Patienten < 35 kg im Vergleich zu Erwachsenen niedriger war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tiertoxikologie

In der chronischen 6-monatigen Studie an Cynomolgus-Affen war die Gabe von Tremelimumab mit einem dosisabhängigen Auftreten von anhaltendem Durchfall und Hautausschlag, Schorf und offenen Wunden verbunden, die dosislimitierend waren. Diese klinischen Anzeichen waren ebenfalls mit vermindertem Appetit und Gewichtsverlust sowie geschwellenen peripheren Lymphknoten assoziiert. Die histopathologischen Befunde, die mit den beobachteten klinischen Anzeichen übereinstimmten, umfassten reversible chronische Entzündungen im Zäkum und im Kolon sowie mononukleäre Zellinfiltration in die Haut und Hyperplasie in lymphatischen Geweben.

Eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz und des Schweregrads der mononukleären Zellinfiltration, mit oder ohne Entzündung der mononukleären Zellen, wurde in der Speicheldrüse, dem Pankreas (Azinus), der Schilddrüse, den Nebenschilddrüsen, den Nebennieren, dem Herzen, dem Ösophagus, der Zunge, dem periportal Leberbereich, der Skelettmuskulatur, der Prostata, dem Uterus, der Hypophyse, dem Auge (Konjunktiva, extraokuläre Muskeln) und dem *Plexus choroideus* des Gehirns beobachtet. In dieser Studie wurde bei Tieren, die mit der niedrigsten Dosis von 5 mg/kg/Woche behandelt wurden, kein NOAEL ermittelt; jedoch wurde die mittlere Dosis von 15 mg/kg/Woche als höchste nicht schwer toxische Dosis (*Highest Non-Severely Toxic Dose*, HNSTD) eingestuft. Diese Dosis wies eine expositionsbezogene Sicherheitsspanne von 1,77–5,33 gegenüber einer klinisch relevanten Exposition auf, basierend auf dem klinischen Dosierungsregime von entweder 300 mg als Einzeldosis oder 75 mg alle drei Wochen.

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene und genotoxische Potential von Tremelimumab wurde nicht untersucht.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurde eine mononukleäre Zellinfiltration in Prostata und Uterus beobachtet. Da keine Fertilitätsstudien an Tieren mit Tremelimumab durchgeführt wurden, ist die Relevanz dieser Befunde für die Fertilität nicht bekannt. In Reproduktionsstudien war die Gabe von Tremelimumab an trächtige Cynomolgus-Affen während des Zeitraums der Organogenese nicht mit maternaler Toxizität oder Auswirkungen auf Schwangerschaftsverluste, fötales Gewicht oder externe, viszerale, skelettale Anomalien oder Gewichte ausgewählter fötaler Organe assoziiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
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

4 Jahre bei 2 °C–8 °C.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für bis zu 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 48 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.

Fehlendes mikrobiologisches Wachstum wurde in der gebrauchsfertigen Lösung für bis zu 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C und bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung nachgewiesen.

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 IMJUDO sind erhältlich:

- 1,25 ml (entsprechend 25 mg Tremelimumab) Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem elastomeren Stopfen und violettem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium. Packungsgröße 1 Einzeldosis-Durchstechflasche.
- 15 ml (entsprechend 300 mg Tremelimumab) Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem elastomeren Stopfen und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss aus Aluminium. Packungsgröße 1 Einzeldosis-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

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

- Kontrollieren Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbung. IMJUDO ist eine klare bis leicht 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 IMJUDO-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 0,1 mg/ml und 10 mg/ml liegen. Lösung nicht einfrieren oder schütteln.

- Es ist darauf zu achten, dass die Sterilität der hergestellten Lösung gewährleistet ist.

- Stechen Sie nach Entnahme des Arzneimittels nicht erneut in die Durchstechflasche hinein.

- Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Anwendung

- Geben Sie die Infusionslösung intravenös über 60 Minuten 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.

Entsorgung

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/1/22/1713/001 25 mg Durchstechflasche
EU/1/22/1713/002 300 mg Durchstechflasche

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Februar 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 1,25 ml
Konzentrat (enthält 25 mg Tremelimumab)
N 1.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 15 ml
Konzentrat (enthält 300 mg Tremelimumab)
N 1.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Prä-
paraten wenden Sie sich bitte an die deut-
sche 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

