

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMFINZI 50 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg durvalumab.

Ett hetteglass på 2,4 ml konsentrat inneholder 120 mg durvalumab.

Ett hetteglass på 10 ml konsentrat inneholder 500 mg durvalumab.

Durvalumab er produsert i mammalske celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler. Oppløsningen har en pH på omtrent 6,0 og en osmolalitet på omtrent 400 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

IMFINZI er indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 på ≥ 1 % av tumorcellene, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon (se pkt. 5.1).

IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med metastatisk NSCLC uten sensibiliserende EGFR-mutasjoner eller ALK-positive mutasjoner.

Småcellet lungekreft (SCLC)

IMFINZI i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Galleveiskreft (BTC; «biliary tract cancer»)

IMFINZI i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin er indisert som førstelinjebehandling av voksne med inoperabel eller metastatisk galleveiskreft (BTC).

Hepatocellulært karsinom (HCC; «Hepatocellular Carcinoma»)

IMFINZI som monoterapi er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).

Imfinzi i kombinasjon med tremelimumab er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må startes opp og overvåkes av en lege med erfaring i kreftbehandling.

PD-L1-testing for pasienter med lokalavansert NSCLC

Pasienter med lokalavansert NSCLC bør evalueres for behandling basert på tumorekspresjon av PD-L1 bekreftet med en validert test (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalte dosen for IMFINZI som monoterapi og IMFINZI som kombinasjonsbehandling er vist i tabell 1. IMFINZI administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 1 time.

Tabell 1. Anbefalt dose av IMFINZI som monoterapi og kombinasjonsbehandling

Indikasjon	Anbefalt IMFINZI-dose	Behandlingsvarighet
Monoterapi		
Lokalavansert NSCLC	10 mg/kg annenhver uke eller 1 500 mg hver 4. uke ^a	Inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 12 måneder ^b
HCC	1 500 mg hver 4. uke ^a	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Kombinasjonsbehandling		
Metastatisk NSCLC	Under platina-kjemoterapi: 1 500 mg ^c i kombinasjon med tremelimumab 75 mg ^{c,d} og platinabasert kjemoterapi ^e hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser (12 uker) Etter platina-kjemoterapi: 1 500 mg hver 4. uke som monoterapi og histologibasert pemetrexed vedlikeholdsbehandling ^{e,f} hver 4. uke En femte dose tremelimumab 75 mg ^{g,h} bør gis i uke 16 samtidig med IMFINZI	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
ES-SCLC	1 500 mg ⁱ i kombinasjon med kjemoterapi ^e hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg hver 4. uke som monoterapi	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
BTC	1 500 mg ^j i kombinasjon med kjemoterapi ^e hver 3. uke (21 dager) i opptil 8 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg hver 4. uke som monoterapi	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
HCC	1 500 mg ^k IMFINZI administrert i kombinasjon med 300 mg ^k tremelimumab som en enkeltdose på syklus 1/dag 1, etterfulgt av IMFINZI monoterapi hver 4. uke	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet

- ^a Pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering, tilsvarende IMFINZI 10 mg/kg annenhver uke eller 20 mg/kg hver 4. uke som monoterapi, til kroppsvekt øker til over 30 kg.
- ^b Det anbefales å fortsette behandlingen for klinisk stabile pasienter med innledende tegn på sykdomsprogresjon inntil sykdomsprogresjon er bekreftet.
- ^c Pasienter med metastatisk NSCLC med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering tilsvarende 20 mg/kg IMFINZI inntil kroppsvekt øker til over 30 kg. Pasienter med en kroppsvekt på 34 kg eller lavere må få vektbasert dosering tilsvarende 1 mg/kg tremelimumab inntil kroppsvekt øker til over 34 kg.
- ^d Se preparatomtale for tremelimumab for informasjon om dosering når IMFINZI administreres i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi.
- ^e Se preparatomtale for etoposid, nabpaklitaksel, gemcitabin, pemetrexed og karboplatin eller cisplatin for informasjon om dosering når IMFINZI administreres i kombinasjon med kjemoterapi.
- ^f Vurder vedlikeholdsadministrasjon av pemetrexed for pasienter med ikke-plateepitel tumorer som har fått behandling med pemetrexed og karboplatin/cisplatin i platinabasert kjemoterapi-stadiet.
- ^g Ved doseforsinkelse(r) kan det gis en femte dose tremelimumab etter uke 16, sammen med IMFINZI.
- ^h Hvis pasientene får færre enn 4 sykluser med platinabasert kjemoterapi, bør de gjenværende syklusene med tremelimumab (opptil totalt 5) sammen med IMFINZI gis i fasen etter platina-kjemoterapi.
- ⁱ ES-SCLC-pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering av IMFINZI basert på 20 mg/kg, i kombinasjon med en kjemoterapidose hver 3. uke (21 dager), etterfulgt av 20 mg/kg hver 4. uke som monoterapi til kroppsvekt øker til over 30 kg.
- ^j BTC-pasienter med en kroppsvekt på 36 kg eller lavere må få vektbasert dosering av IMFINZI basert på 20 mg/kg, i kombinasjon med en kjemoterapidose hver 3. uke (21 dager), etterfulgt av 20 mg/kg hver 4. uke som monoterapi til kroppsvekt øker til over 36 kg.
- ^k HCC pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering, tilsvarende 20 mg/kg IMFINZI til kroppsvekt øker til over 30 kg. Pasienter med en kroppsvekt på 40 kg eller lavere må få vektbasert dosering, tilsvarende 4 mg/kg tremelimumab til kroppsvekten øker til over 40 kg.

Doseøkning eller -reduksjon anbefales ikke. Å holde tilbake dosen eller midlertidig seponering kan være nødvendig ut fra individuell sikkerhet og toleranse, se tabell 2.

Retningslinjer for håndtering av immunmedierte bivirkninger er beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.4). Se også preparatomtale for tremelimumab, ved bruk i kombinasjon med tremelimumab.

Tabell 2. Behandlingsmodifikasjoner og behandlingsanbefalinger for IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodif ikasjon	Kortikosteroidbehan dling med mindre annet er spesifisert
Immunmediert pneumonitt/interstitiell lungesykdom	Grad 2	Hold tilbake dosen	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent	1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
Immunmediert hepatitt	ALAT eller ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Hold tilbake dosen	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	ALAT eller ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Hold tilbake IMFINZI og seponer tremelimumab permanent (når aktuelt)	

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodif ikasjon	Kortikosteroidbehan dling med mindre annet er spesifisert
	Både ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin > 2 x ULN ^b	Seponer permanent	
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller total bilirubin > 3 x ULN		
Immunmediert hepatitt ved HCC (eller sekundær tumoraffeksjon av leveren med unormale baseline-verdier) ^c	ALAT eller ASAT > 2,5 – ≤ 5 x BLV og ≤ 20 x ULN	Hold tilbake dosen	Initier 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	ALAT eller ASAT > 5 – 7 x BLV og ≤ 20 x ULN eller samtidig ALAT eller ASAT 2,5 – 5 x BLV og ≤ 20 x ULN og total bilirubin > 1,5 – < 2 x ULN ^b	Hold tilbake IMFINZI og seponer tremelimumab permanent (når aktuelt)	
	ALAT eller ASAT > 7 x BLV eller > 20 x ULN, det som inntreffer først, eller bilirubin > 3 x ULN	Seponer permanent	
Immunmediert kolitt eller diaré	Grad 2	Hold tilbake dosen	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	Grad 3 for IMFINZI som monoterapi	Hold tilbake dosen	
	Grad 3 for IMFINZI + tremelimumab	Seponer permanent	
	Grad 4	Seponer permanent	
Tarmperforasjon ^d	Uansett grad	Seponer permanent	Kontakt kirurg umiddelbart ved mistanke om tarmperforasjon
Immunmediert hypertyreose, tyreoiditt	Grad 2-4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil	Symptomatisk behandling, se pkt. 4.8.

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodif ikasjon	Kortikosteroidbehan dling med mindre annet er spesifisert
Immunmediert hypotyreose	Grad 2-4	Ingen endringer	Initier erstatning med thyreoideahormon ved klinisk indikasjon
Immunmediert binyrebarksvikt eller hypofysitt/hypopituitarisme	Grad 2-4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, og hormonerstatning ved klinisk indikasjon
Immunmediert diabetes mellitus type 1	Grad 2-4	Ingen endringer	Initier insulinbehandling ved klinisk indikasjon
Immunmediert nefritt	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5-3 x (ULN eller baseline)	Hold tilbake dosen	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x baseline eller > 3-6 x ULN, grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN	Seponer permanent	
Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid)	Grad 2 i > 1 uke	Hold tilbake dosen	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	Grad 3		
	Grad 4	Seponer permanent	
Immunmediert myokarditt	Grad 2-4	Seponer permanent	Initier 2-4 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping ^e
Immunmediert myositt/polymyositt	Grad 2 eller 3	Hold tilbake dosen ^f	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	Grad 4	Seponer permanent	
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Avbryt infusjonen eller senk infusjonshastighete n	Premedisinering for profylakse mot senere infusjonsreaksjoner kan vurderes
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent	
Infeksjon	Grad 3 eller 4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil	
Immunmediert myasthenia gravis	Grad 2-4	Seponer permanent	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodifikasjon	Kortikosteroidbehandling med mindre annet er spesifisert
Immunmediert transvers myelitt	Alle grader	Seponer permanent	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
Immunmediert meningitt	Grad 2	Hold tilbake dosen	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent	
Immunmediert encefalitt	Grad 2-4	Seponer permanent	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
Immunmediert Guillain-Barré syndrom	Grad 2-4	Seponer permanent	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
Andre immunmedierte bivirkninger ^h	Grad 2 eller 3	Hold tilbake dosen	Initier 1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping
	Grad 4	Seponer permanent	
Ikke-immunmedierte bivirkninger	Grad 2 og 3	Hold tilbake dosen inntil $\leq$ grad 1 eller tilbake til baseline	
	Grad 4	Seponer permanent ^g	

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 4.03. ALAT: alanin-aminotransferase, ASAT: aspartat-aminotransferase, ULN: øvre normalgrense, BLV: baseline verdi.

^b Følg anbefalingene for ASAT- eller ALAT- økninger uten samtidig økning i bilirubin for pasienter med andre årsaker.

^c Dersom ASAT og ALAT er mindre enn eller lik ULN ved baseline hos pasienter med leveraffeksjon, må durvalumab holdes tilbake eller seponeres permanent i henhold til anbefalinger for hepatitt uten leveraffeksjon.

^d Bivirkningen er kun forbundet med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab.

^e Dersom ingen forbedring innen 2 til 3 dager til tross for kortikosteroider, start raskt opp med ytterligere immunsupprimerende behandling. Ved bedring (grad 0), bør nedtrapping av kortikosteroider påbegynnes og fortsettes over minst 1 måned.

^f Seponer IMFINZI permanent dersom bivirkning ikke bedres til $\leq$ grad 1 innen 30 dager eller dersom det er tegn på respirasjonssvikt.

^g Med unntak av laboratorieavvik av grad 4, der beslutningen om seponering bør baseres på ledsagende kliniske tegn/symptomer og klinisk skjønn.

^h Inkluderer immun trombocytopeni, pankreatitt, immunmediert artritt, uveitt og ikke-infeksiøs cystitt.

Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger, bør det utføres tilstrekkelig evaluering for å bekrefte etiologien eller ekskludere alternative etiologier. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen bør IMFINZI og/eller tremelimumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Det bør vurderes å øke dosen med kortikosteroider og/eller bruke ytterligere systemiske immunsuppressiva hvis tilstanden forverres eller ikke bedres. Ved bedring til $\leq$ grad 1, bør nedtrapping av kortikosteroid påbegynnes og fortsettes over minst 1 måned. Etter tilbakeholding kan IMFINZI og/eller tremelimumab gjenopptas innen 12 uker, hvis bivirkningene er forbedret til $\leq$ grad 1 og kortikosteroiddosen er redusert til $\leq$ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag. IMFINZI og tremelimumab skal seponeres permanent ved gjentakende grad 3 (alvorlige) immunmedierte

bivirkninger, og for enhver grad 4 (livstruende) immunmedierte bivirkninger, unntatt endokrinopati som kontrolleres med hormonerstatning.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av IMFINZI anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner om denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av IMFINZI anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner i denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av IMFINZI hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått med hensyn til NSCLC, SCLC, BTC og HCC. Det finnes ingen tilgjengelige data. Utenfor godkjent indikasjon har IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab blitt studert hos barn i alderen 1 til 17 år med nevroblastom, solid tumor og sarkom, men det var ikke mulig å konkludere med at fordelene ved slik bruk veier opp for risikoene, basert på resultene av studien. Tilgjengelige data er for tiden beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

IMFINZI er til intravenøs bruk. Det skal administreres som en intravenøs infusjonsoppløsning i løpet av 1 time (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi

Når IMFINZI gis i kombinasjon med kjemoterapi, gis IMFINZI først etterfulgt av kjemoterapi på samme dagen.

IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi

Når IMFINZI gis i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi, gis tremelimumab først, etterfulgt av IMFINZI og deretter platinabasert kjemoterapi på doseringsdagen.

Når IMFINZI gis i kombinasjon med femte dose tremelimumab og pemetrexed vedlikeholdsbehandling i uke 16, skal tremelimumab gis først, etterfulgt av IMFINZI og deretter pemetrexed vedlikeholdsbehandling på doseringsdagen.

IMFINZI, tremelimumab og platinabasert kjemoterapi administreres som separate intravenøse infusjoner. IMFINZI og tremelimumab gis begge i løpet av 1 time. For platinabasert kjemoterapi, se SmPC for administreringsinformasjon. For vedlikeholdsbehandling med pemetrexed, se SmPC for administreringsinformasjon. Det skal brukes separate infusjonsposser og filtre for hver infusjon.

Under syklus 1 skal tremelimumab etterfølges av IMFINZI med oppstart omtrent 1 time (maksimalt 2 timer) etter at tremelimumab-infusjonen er avsluttet. Platinabasert kjemoterapiinfusjon bør starte ca. 1 time (maksimalt 2 timer) etter at IMFINZI-infusjonen er avsluttet. Hvis det ikke er noen klinisk signifikante bekymringer under syklus 1, kan det gis påfølgende sykluser med IMFINZI umiddelbart etter tremelimumab, etter legens vurdering, og tidsperioden mellom IMFINZI-infusjonens slutt og starten av kjemoterapi kan reduseres til 30 minutter.

IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab

Når IMFINZI administreres i kombinasjon med tremelimumab, gis tremelimumab før IMFINZI på samme dag. IMFINZI og tremelimumab administreres som separate intravenøse infusjoner. Se SmPC for tremelimumab for informasjon om dosering.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Immunmediert pneumonitt

Immunmediert pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8).

Pneumonitt og stråleindusert pneumonitt

Stråleindusert pneumonitt er ofte sett hos pasienter som får stråleterapi mot lungene, og klinisk presentasjon av pneumonitt og stråleindusert pneumonitt er svært lik. Hos pasienter i PACIFIC-studien, som hadde fullført behandling med minst 2 sykluser med samtidig kjemoradiasjon innen 1 til 42 dager før inkludering i studien, forekom pneumonitt eller stråleindusert pneumonitt hos 161 (33,9 %) pasienter i gruppen behandlet med IMFINZI, og hos 58 (24,8 %) i placebo-gruppen, inkludert grad 3 (3,4 % vs. 3,0 %) og grad 5 (1,1 % vs. 1,7 %).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt eller stråleindusert pneumonitt. Mistenkt pneumonitt bør bekreftes med radiografi for å utelukke andre infeksjøs og sykdomsrelaterte etiologier, og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert hepatitt

Immunmediert hepatitt, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Før behandlingsstart og før hver påfølgende infusjon, bør nivåene av alanin-aminotransferase, aspartat-aminotransferase, total bilirubin og alkalisk fosfatase overvåkes. Ytterligere overvåking bør vurderes basert på klinisk evaluering. Immunmediert hepatitt bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert kolitt

Immunmediert kolitt eller diaré, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Bivirkningene tarmperforasjon og tykktarmsperforasjon ble rapportert hos pasienter som fikk IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på kolitt/diaré og tarmperforasjon og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmedierte endokrinopater

Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt

Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, og hypotyreose kan følge hypertyreose (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormale tyreoidfunksjonsprøver forut for og periodisk under behandlingen, og som indisert ut fra klinisk evaluering. Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert binyrebarksvikt

Immunmediert binyrebarksvikt har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på binyrebarksvikt. Ved symptomatisk binyrebarksvikt bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert diabetes mellitus type 1

Immunmediert diabetes mellitus type 1 som først kan arte seg som diabetisk ketoacidose, som kan være fatal hvis den ikke oppdages tidlig, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på diabetes mellitus type 1. Ved symptomatisk diabetes mellitus type 1 bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme

Immunmediert hypofysitt eller hypopituitarisme har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hypofysitt eller hypopituitarisme. Ved symptomatisk hypofysitt eller hypopituitarisme bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert nefritt

Immunmediert nefritt, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormale nyrefunksjonsprøver forut for og periodisk under behandling med IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert utslett

Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid), definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Tilfeller av Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på utslett eller dermatitt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert myokarditt

Immunmediert myokarditt, som kan være fatal, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på immunmediert myokarditt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Immunmediert pankreatitt

Immunmediert pankreatitt, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på immunmediert pankreatitt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Andre immunmedierte bivirkninger

Ut fra virkningsmekanismen til IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, kan andre potensielle immunmedierte bivirkninger forekomme. Følgende immunrelaterte bivirkninger har blitt observert hos pasienter behandlet med IMFINZI som monoterapi eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab: myasthenia gravis, transvers myelitt, myositt, polymyositt, meningitt, encefalitt, Guillain-Barré syndrom, immunologisk trombocytopeni, immunmediert artritt, uveitt og ikke-infeksiøs cystitt (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i

kombinasjon med tremelimumab (se pkt. 4.8). Infusjonsrelaterte reaksjoner bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2.

Pasienter med pre-eksisterende autoimmune sykdommer

Data fra observasjonsstudier tyder på at pasienter med pre-eksisterende autoimmun sykdom har økt risiko for immunrelaterte bivirkninger etter behandling med immunologiske sjekkpunkthemmere sammenlignet med pasienter uten pre-eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg forekom det hyppig oppblussing av den underliggende autoimmune sykdommen, men i de fleste tilfeller var oppblussingen mild og håndterbar.

Sykdomsspesifikk forholdsregel (BTC)

Kolangitt og galleveisinfeksjoner

Kolangitt og galleveisinfeksjoner er ikke mindre vanlige hos pasienter med avansert BTC. Hendelser med kolangitt ble rapportert i TOPAZ-1 i begge behandlingsgruppene (14,5 % [IMFINZI + kjemoterapi] vs. 8,2 % [placebo + kjemoterapi]). Disse var stort sett forbundet med gallestenter og var ikke immunmediert i etiologi. Pasienter med BTC (spesielt pasienter med gallestenter) skal overvåkes nøye med tanke på utvikling av kolangitt eller galleveisinfeksjoner før behandlingen igangsettes og regelmessig deretter.

Metastatisk NSCLC

Det er begrensede data tilgjengelige hos eldre pasienter (≥ 75 år) behandlet med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales nøye vurdering av potensielle fordeler/risikoer på individuelt grunnlag for dette behandlingsregimet.

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

Følgende pasienter ble ekskludert fra kliniske studier: ECOG funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom innen 2 år før oppstart av studien, tidligere immunsvikt, tidligere alvorlige immunmedierte bivirkninger, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, unntatt fysiologiske doser av systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende), ukontrollerte samtidige sykdommer, aktiv tuberkulose eller hepatitt B eller C eller hiv-infeksjon eller pasienter som fikk levende, svekkede vaksiner innen 30 dager før eller etter oppstart med IMFINZI. I fravær av data bør durvalumab brukes med forsiktighet hos disse populasjonene, etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuelt grunnlag. Sikkerheten ved samtidig behandling med IMFINZI og profylaktisk hjernebestråling (PCI) hos pasienter med ES-SCLC er ukjent.

For mer informasjon om eksklusjonskriterier for hver enkelt studie, se pkt. 5.1.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før oppstart av durvalumab, med unntak av fysiologisk dose av systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig), er ikke anbefalt på grunn av deres mulige innvirkning på durvalumabs farmakodynamiske aktivitet og effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av durvalumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4).

Ingen formelle farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med durvalumab. Siden hovedeliminasjonsveiene til durvalumab er proteinkatabolisme via det retikuloendoteliale system eller målmediert disposisjon, forventes ingen metabolske legemiddelinteraksjoner. Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner mellom durvalumab og kjemoterapi ble evaluert i CASPIAN-studien og viste at samtidig behandling med durvalumab ikke påvirket farmakokinetikken til etoposid, karboplatin eller cisplatin. Samtidig kjemoterapi hadde videre ingen påvirkning av betydning på farmakokinetikken til durvalumab basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner mellom durvalumab i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi ble evaluert i POSEIDON-studien og viste ingen klinisk betydningsfulle farmakokinetiske

interaksjoner mellom tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaksel, gemcitabin, pemetrexed, karboplatin eller cisplatin ved samtidig behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandling med durvalumab og i minst 3 måneder etter den siste dosen med durvalumab.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av durvalumab hos gravide kvinner. Ut fra virkningsmekanismen har durvalumab potensial til å påvirke graviditetsforløpet, og i en allogen graviditetsmodell i mus førte forstyrrelse av PD-L1-signalveien til en økning i fosterdød. Dyrestudier med durvalumab indikerer ikke reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Humant IgG1 er kjent for å krysse placentabarrieren, og overgang til placenta ble bekreftet i dyrestudier. Durvalumab kan skade fosteret ved administrering til gravide kvinner, og er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon under behandling og i minst 3 måneder etter siste dose.

Amming

Det er ukjent om durvalumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra cynomolgus-aper har vist lave nivåer av durvalumab i melken ved dag 28 etter fødsel (se pkt. 5.3). Hos mennesker kan antistoffer overføres til morsmelk, men potensialet for opptak og skade hos nyfødte er ikke kjent. En risiko for det diende barnet kan imidlertid ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med durvalumab skal avsluttes eller avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende durvalumabs potensielle effekt på fertilitet hos mennesker eller dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Durvalumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

IMFINZI som monoterapi

Sikkerheten av IMFINZI som monoterapi er basert på samlede data fra 4 045 pasienter med ulike tumortyper. IMFINZI ble administrert med en dose på 10 mg/kg annenhver uke, 20 mg/kg hver 4. uke eller 1 500 mg hver 4. uke. De vanligste (> 10 %) bivirkningene var hoste/produktiv hoste (18,7 %), diaré (16,1 %), utslett (15,5 %), artralgi (13,8 %), pyreksi (13,0 %), abdominalsmerter (13,0 %), øvre luftveisinfeksjoner (12,1 %), pruritus (11,4 %) og hypotyreose (10,9 %). De vanligste (> 2 %) bivirkningene av NCI CTCAE-grad ≥ 3 var pneumoni (3,6 %), og økt aspartat-aminotransferase / økt alanin-aminotransferase (2,9 %).

IMFINZI ble seponert på grunn av bivirkninger hos 3,7 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen, var pneumonitt (0,9 %) og pneumoni (0,7 %).

IMFINZI ble utsatt eller seponert på grunn av bivirkninger hos 13,0 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til utsatt eller avbrutt dosering, var pneumoni (2,2 %) og økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (2,2 %).

Sikkerheten av IMFINZI som monoterapi hos pasienter behandlet for HCC er basert på data fra 492 pasienter og var forenlig med den samlede sikkerhetsprofilen i det samlede datasettet for pasienter behandlet med IMFINZI som monoterapi (N = 4 045). De vanligste (> 10 %) bivirkningene var økt

ASAT / økt ALAT (20,3 %), abdominalsmerter (17,9 %), diaré (15,9 %), pruritus (15,4 %) og utslett (15,2 %). De vanligste (> 2 %) bivirkningene av grade ≥ 3 var økt ASAT / økt ALAT (8,1 %) og abdominalsmerter (2,2 %).

IMFINZI ble seponert på grunn av bivirkninger hos 3,7 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen, var økt ASAT / økt ALAT (0,8 %) og hepatitt (0,6 %).

IMFINZI ble utsatt eller avbrutt på grunn av bivirkninger hos 11,6 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til utsatt eller avbrutt dosering, var økt ASAT / økt ALAT (5,9 %).

IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi

Sikkerheten av IMFINZI gitt i kombinasjon med kjemoterapi er basert på samlede data fra 603 pasienter fra 2 studier (TOPAZ-1 og CASPIAN). De vanligste (> 10 %) bivirkningene var nøytropeni (53,1 %), anemi (43,9 %), kvalme (37,5 %), fatigue (36,8 %), trombocytopeni (28,0 %), forstoppelse (25,4 %), nedsatt appetitt (22,6 %), abdominalsmerter (18,4 %), alopeci (18,4 %), leukopeni (17,2 %), oppkast (16,9 %), pyreksi (15,1 %), utslett (14,8 %), diaré (13,8 %), økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase (10,9 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %) og pruritus (10,4 %). De vanligste (> 2 %) bivirkningene av NCI CTCAE-grad ≥ 3 var nøytropeni (35,2 %), anemi (17,4 %), trombocytopeni (11,1 %), leukopeni (7,1 %), fatigue (5,0 %), febril nøytropeni (3,0 %), økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase (2,8 %), og pneumoni (2,5 %).

IMFINZI ble seponert på grunn av bivirkninger hos 2 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var fatigue (0,3 %).

IMFINZI ble utsatt eller avbrutt på grunn av bivirkninger hos 29,2 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til utsatt eller avbrutt dosering var nøytropeni (17,1 %), anemi (3,8 %), trombocytopeni (4,3 %), leukopeni (3,5 %), fatigue (1,7 %) og pyreksi (1,3 %).

IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi

Sikkerheten av IMFINZI gitt i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og kjemoterapi er basert på data fra 330 pasienter med metastatisk NSCLC. De vanligste (> 20 %) bivirkningene var anemi (49,7 %), kvalme (41,5 %), nøytropeni (41,2 %), fatigue (36,1 %), utslett (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %) og diaré (21,5 %). De vanligste (> 2 %) bivirkningene av NCI CTCAE-grad ≥ 3 var nøytropeni (23,9 %), anemi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), fatigue (5,2 %), økt lipase (3,9 %), økt amylase (3,6 %), febril nøytropeni (2,4 %), kolitt (2,1 %) og økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (2,1 %).

IMFINZI ble seponert på grunn av bivirkninger hos 8,5 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var pneumoni (2,1 %) og kolitt (1,2 %).

IMFINZI ble avbrutt på grunn av bivirkninger hos 49,4 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til avbrutt dosering var nøytropeni (16,1 %), anemi (10,3 %), trombocytopeni (7,3 %), leukopeni (5,8 %), pneumoni (5,2 %), økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (4,8 %), kolitt (3,3 %) og pneumonitt (3,3 %).

IMFINZI i kombinasjon med 300 mg tremelimumab

Sikkerheten til IMFINZI gitt i kombinasjon med én enkeltdose 300 mg tremelimumab er basert på sammenslåtte data fra 462 HCC-pasienter (HCC-pool) fra HIMALAYA studien og en annen studie med HCC-pasienter, studie 22. De vanligste (> 10 %) bivirkningene var utslett (32,5 %), pruritus (25,5 %), diaré (25,3 %), abdominalsmerter (19,7 %), økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (18,0 %), pyreksi (13,9 %), hypotyreose (13 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %), perifert ødem (10,4 %) og økt lipase (10,0 %) (se tabell 4). De vanligste bivirkningene av NCI

CTCAE-grad ≥ 3 var økt aspartat-aminotransferase/økt alanin-aminotransferase (8,9 %), økt lipase (7,1 %), økt amylase (4,3 %) og diaré (3,9 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var kolitt (2,6 %), diaré (2,4%), pneumoni (2,2 %) og hepatitt (1,7 %).

Behandlingen ble seponert på grunn av bivirkninger hos 6,5 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var hepatitt (1,5 %) og økt aspartat-aminotransferase/økt alanin-aminotransferase (1,3 %).

Alvorlighetsgraden av bivirkningene ble vurdert basert på CTCAE, som definerer grad 1 = mild, grad 2 = moderat, grad 3 = alvorlig, grad 4 = livstruende og grad 5 = død

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser forekomsten av bivirkninger i det samlede sikkerhetsdatasettet for pasienter behandlet med IMFINZI som monoterapi (n = 4 045) og for pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi (n = 603). Med mindre annet er angitt, så viser tabell 4 forekomsten av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi i POSEIDON studien (n = 330) og hos pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med en enkeltdose 300 mg tremelimumab fra sammenslåtte data fra HCC-pasienter (n=462). Bivirkninger er listet opp i henhold til MedDRAs organklasser. Innen hvert organklasser er bivirkningene presentert med avtagende hyppighet. De korresponderende frekvenskategoriene for hver bivirkning er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger hos pasienter behandlet med IMFINZI

	IMFINZI som monoterapi	IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjoner ^a	
Vanlige	Pneumoni ^{b,c} , influensa, oral candidiasis, infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^d	Pneumoni ^{b,c} , øvre luftveisinfeksjoner ^a
Mindre vanlige		Oral candidiasis, influensa, infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^d
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige		Anemi, leukopeni ^e , nøytropeni ^f , trombocytopeni ^g
Vanlige		Febril nøytropeni, pancytopeni ^c
Sjeldne	Immun trombocytopeni ^c	
Endokrine sykdommer		
Svært vanlige	Hypotyreose ^h	
Vanlige	Hypertyreose ⁱ	Binyrebarksvikt, hypertyreose ⁱ , hypotyreose ^h
Mindre vanlige	Tyreoiditt ^j , binyrebarksvikt	Tyreoiditt ^j , diabetes mellitus type 1
Sjeldne	Diabetes mellitus type 1, hypofysitt/hypopituitarisme, diabetes insipidus	
Øyesykdommer		
Sjeldne	Uveitt	Uveitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige		Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer		
Vanlige		Perifer nevropati ^k

	IMFINZI som monoterapi	IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi
Sjeldne	Myasthenia gravis, meningitt ^l	
Ikke kjent	Ikke-infeksiøs encefalitt ^m , Guillain-Barré syndrom, transvers myelitt ⁿ	
Hjertesykdommer		
Mindre vanlige	Myokarditt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	Hoste/produktiv hoste	Hoste/produktiv hoste
Vanlige	Pneumonitt ^c , dysfoni	Pneumonitt
Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom	Interstitiell lungesykdom, dysfoni
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Diaré, abdominalsmerter ^o	Diaré, abdominalsmerter ^o , forstoppelse, kvalme, oppkast
Vanlige		Stomatitt ^p
Mindre vanlige	Kolitt ^q , pankreatitt ^r	Kolitt ^q , pankreatitt ^r
Sykdommer i lever og galleveier		
Svært vanlige		Økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase ^s
Vanlige	Hepatitt ^{c,t} , økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase ^{c,s}	Hepatitt ^{c,t}
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Utslett ^u , pruritus	Utslett ^u , alopesi, pruritus
Vanlige	Nattesvette	Dermatitt
Mindre vanlige	Dermatitt, psoriasis, pemfigoid ^v	Pemfigoid ^v , nattesvette, psoriasis
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Svært vanlige	Artralgi	
Vanlige	Myalgi	Myalgi, artralgi
Mindre vanlige	Myositt	Immunmediert artritt
Sjeldne	Polymyositt ^w , immunmediert artritt	
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige	Økt blodkreatinin, dysuri	Økt blodkreatinin, dysuri
Mindre vanlige	Nefritt ^x	
Sjeldne	Ikke-infeksiøs cystitt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	Pyreksi	Pyreksi, fatigue ^y
Vanlige	Perifert ødem ^z	Perifert ødem ^z
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon ^{aa}	Infusjonsrelatert reaksjon ^{aa}

Bivirkningsfrekvensen kan kanskje ikke helt og holdent tilskrives durvalumab alene, men kan ha sammenheng med den underliggende sykdommen eller andre legemidler som brukes samtidig.

^a inkluderer laryngitt, nasofaryngitt, peritonsillær abscess, faryngitt, rhinitt, sinusitt, tonsillitt, trakeobronkitt og øvre luftveisinfeksjon.

^b inkluderer pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni, adenoviral pneumoni, bakteriell pneumoni, cytomegaloviral pneumoni, haemophilus-pneumoni, pneumokokkpneumoni, streptokokkpneumoni, candidapneumoni og legionellapneumoni.

^c inkludert dødelig utfall.

^d inkluderer gingivitt, oral infeksjon, periodontitt, dental pulpitt, tannabscess og tanninfeksjon.

^e inkluderer leukopeni og nedsatt antall hvite blodceller.

^f inkluderer nøyтроpeni og nedsatt antall nøyтроfile.

^g inkluderer trombocytopeni og nedsatt antall blodplater.

^h inkluderer autoimmun hypotyreose, hypotyreose, immunmediert hypotyreose, økt tyreoidestimulerende hormon i blodet.

- ⁱ inkluderer hypertyreose, Graves sykdom, immunmediert hypertyreose og redusert tyreoidastimulerende hormon i blodet.
- ^j inkluderer autoimmun tyreoiditt, immunmediert tyreoiditt, tyreoiditt og subakutt tyreoiditt.
- ^k inkluderer perifer nevropati, parestesi og perifer sensorisk nevropati.
- ^l inkluderer meningitt og ikke-infeksiøs meningitt.
- ^m rapportert frekvens fra AstraZeneca-sponsede kliniske studier utenfor det samlede datasettet er «sjeldne» og inkluderer dødelig utfall.
- ⁿ basert på data fra tilfeller rapportert etter markedsføring.
- ^o inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og flankesmerter.
- ^p inkluderer stomatitt og slimhinnebetennelse.
- ^q inkluderer kolitt, enteritt, enterokolitt og proktitt.
- ^r inkluderer pankreatitt og akutt pankreatitt.
- ^s inkluderer økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt leverenzym og økte transaminaser.
- ^t inkluderer hepatitt, autoimmun hepatitt, toksisk hepatitt, hepatocellulær skade, akutt hepatitt, hepatotoksisitet og immunmediert hepatitt.
- ^u inkluderer erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, erytem, eksem og utslett.
- ^v inkluderer pemfigoid, bulløs dermatitt og pemfigus. Rapportert frekvens fra avsluttede og pågående studier: mindre vanlige.
- ^w polymyositt (dødelig) ble observert hos én pasient behandlet med IMFINZI fra en pågående sponset klinisk studie utenfor det samlede datasettet.
- ^x inkluderer autoimmun nefritt, tubulointerstitiell nefritt, nefritt, glomerulonefritt og membranøs glomerulonefritt.
- ^y inkluderer fatigue og asteni.
- ^z inkluderer perifert ødem og perifer hevelse.
- ^{aa} inkluderer infusjonsrelatert reaksjon og urtikaria med første hendelse på doseringsdagen eller 1 dag etter dosering.

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab

	IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi	IMFINZI i kombinasjon med 300 mg tremelimumab
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjoner ^a , pneumoni ^b	
Vanlige	Influenza, oral candidiasis	Øvre luftveisinfeksjoner ^a , pneumoni ^b , influensa, infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^c
Mindre vanlige	Infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^c	Oral candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Anemi ^d , nøytropeni ^{d,e} , trombocytopeni ^{d,f} , leukopeni ^{d,g}	
Vanlige	Febril nøytropeni ^d , pancytopeni ^d	
Mindre vanlige	Immun trombocytopeni	
Ikke kjent		Immun trombocytopeni ^h
Endokrine sykdommer		
Svært vanlige	Hypotyreose ⁱ	Hypotyreose ⁱ
Vanlige	Hypertyreose ^j , binyrebarksvikt, hypopituitarisme/hypofysitt, tyreoiditt ^k	Hypertyreose ^j , tyreoiditt ^k , binyrebarksvikt
Mindre vanlige	Diabetes insipidus, diabetes mellitus type 1	Hypopituitarisme/hypofysitt
Ikke kjent		Diabetes insipidus ^h , diabetes mellitus type 1 ^h
Øyesykdommer		
Mindre vanlige	Uveitt	

	IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi	IMFINZI i kombinasjon med 300 mg tremelimumab
Sjeldne		Uveitt ^h
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige	Nedsatt appetitt ^d	
Nevrologiske sykdommer		
Vanlige	Perifer nevropati ^{d,l}	
Mindre vanlige	Encefalit ^m	Myasthenia gravis, meningitt
Ikke kjent	Myasthenia gravis ⁿ , Guillain-Barré syndrom ⁿ , meningitt ⁿ	Guillain-Barré syndrom ^h , encefalit ^h
Hjertesykdommer		
Mindre vanlige	Myokarditt ^o	Myokarditt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	Hoste/produktiv hoste	Hoste/produktiv hoste
Vanlige	Pneumonitt ^p , dysfoni	Pneumonitt ^p
Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom	Dysfoni, interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Kvalme ^d , diaré, forstoppelse ^d , oppkast ^d	Diaré, abdominalsmerter ^q
Vanlige	Stomatitt ^{d,r} , økt amylase, abdominalsmerter ^q , økt lipase, kolitt ^s , pankreatitt ^t	Økt lipase, økt amylase, kolitt ^s , pankreatitt ^t
Ikke kjent	Tarmperforasjon ⁿ , tykktarmperforasjon ⁿ	Tarmperforasjon ^h , tykktarmperforasjon ^h
Sykdommer i lever og galleveier		
Svært vanlige	Økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase ^u	Økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase ^u
Vanlige	Hepatitt ^v	Hepatitt ^v
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Alopesi ^d , utslett ^w , pruritus	Utslett ^w , pruritus
Vanlige		Dermatitt ^x , nattesvette
Mindre vanlige	Dermatitt, nattesvette, pemfigoid	Pemfigoid
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Svært vanlige	Artralgi	
Vanlige	Myalgi	Myalgi
Mindre vanlige	Myositt, polymyositt, immunmediert artritt ⁿ	Myositt, polymyositt, immunmediert artritt
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlige	Økt blodkreatinin, dysuri	Økt blodkreatinin, dysuri
Mindre vanlige	Nefritt, ikke-infeksiøs cystitt	Nefritt ^y
Ikke kjent		Ikke-infeksiøs cystitt ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	Fatigue ^d , pyreksi	Pyreksi, perifert ødem ^z
Vanlige	Perifert ødem ^z	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon ^{aa}	Infusjonsrelatert reaksjon ^{aa}

^a inkluderer laryngitt, nasofaryngitt, faryngitt, rhinitt, sinusitt, tonsillitt, trakeobronkitt og øvre luftveisinfeksjon.

^b inkluderer pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni og bakteriell pneumoni.

^c inkluderer periodontitt, pulpitt, tannabscess og tanninfeksjon.

^d bivirkningen er kun relatert til bivirkningene for kjemoterapi i Poseidon studien.

^e inkluderer nøytropeni og nedsatt antall nøytrofiler.

^f inkluderer nedsatt antall blodplater og trombocytopeni.

^g inkluderer leukopeni og nedsatt antall hvite blodceller.

- ^h bivirkningen ble ikke observert i HCC-poolen, men ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med IMFINZI eller IMFINZI + tremelimumab i AstraZeneca-sponsede kliniske studier.
- ⁱ inkluderer økt thyreoideastimulerende hormon i blod, hypotyreose og immunmediert hypotyreose.
- ^j inkluderer nedsatt thyreoideastimulerende hormon i blod og hypertyreose.
- ^k inkluderer autoimmun tyreoiditt, immunmediert tyreoiditt, tyreoiditt og subakutt tyreoiditt.
- ^l inkluderer perifer nevropati, parestesi og perifer sensorisk nevropati.
- ^m inkluderer encefalitt og autoimmun encefalitt.
- ⁿ bivirkninger ble ikke observert i POSEIDON studien, men ble rapportert hos pasienter behandlet med IMFINZI eller IMFINZI+tremelimumab i kliniske studier utenfor POSEIDON-datasettet.
- ^o inkluderer autoimmun myokarditt.
- ^p inkluderer immunmediert pneumonitt og pneumonitt.
- ^q inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og flanksmerter.
- ^r inkluderer slimhinnebetennelse og stomatitt.
- ^s inkluderer kolitt, enteritt og enterokolitt.
- ^t inkluderer autoimmun pankreatitt, pankreatitt og akutt pankreatitt.
- ^u inkluderer økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt leverenzym og økte transaminaser.
- ^v inkluderer autoimmun hepatitt, hepatitt, hepatocellulær skade, hepatotoksisitet, akutt hepatitt og immunmediert hepatitt.
- ^w Inkluderer eksem, erytem, utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett og pustuløst utslett.
- ^x inkluderer dermatitt og immunmediert dermatitt.
- ^y inkluderer autoimmun nefritt og immunmediert nefritt.
- ^z Inkluderer perifert ødem og perifer hevelse.
- ^{aa} Inkluderer infusjonsrelatert reaksjon og urtikaria.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

IMFINZI er forbundet med immunmedierte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige bivirkninger, gikk over etter oppstart av egnet medisinsk behandling og/eller behandlingsmodifikasjoner. Data for følgende immunmedierte bivirkninger gjenspeiler den kombinerte sikkerhetsdatabasen for IMFINZI som monoterapi med 4 045 pasienter som inkluderer PACIFIC-studien og ytterligere studier hos pasienter med ulike solide tumorer, med indikasjoner som durvalumab ikke er godkjent for. I alle studiene ble IMFINZI administrert i en dose på 10 mg/kg annenhver uke, 20 mg/kg hver 4. uke eller 1 500 mg hver 3. eller 4. uke. Detaljer rundt signifikante bivirkninger av IMFINZI gitt i kombinasjon med kjemoterapi er vist dersom det ble funnet klinisk relevante forskjeller sammenlignet med IMFINZI gitt som monoterapi.

Dataene for følgende immunmedierte bivirkninger bygger også på de 2 280 pasientene som fikk 20 mg/kg IMFINZI hver 4. uke i kombinasjon med 1 mg/kg tremelimumab eller 1 500 mg IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab hver 4. uke. Opplysninger rundt signifikante bivirkninger av IMFINZI når det gis i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi, fremkommer dersom det ble funnet klinisk relevante forskjeller sammenlignet med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab.

Dataene for følgende immunmedierte bivirkninger gjenspeiler også IMFINZI i kombinasjon med 300 mg tremelimumab basert på sammenslåtte data fra 462 HCC-pasienter (HCC-pool). I disse to studiene ble IMFINZI administrert i en dose på 1 500 mg i kombinasjon med 300 mg tremelimumab hver 4. uke.

Retningslinjer for håndtering av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

Immunmediert pneumonitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi (n = 4 045, flere tumortyper) forekom immunmediert pneumonitt hos 103 (2,5 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 27 (0,7 %) pasienter, grad 4 hos 2 (< 0,1 %) pasienter og grad 5 hos 7 (0,2 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 56 dager (intervall: 2-814 dager). 75 av de 103 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), 2 pasienter

fikk også infliksimab og 1 pasient fikk også ciklosporin. IMFINZI ble seponert hos 40 pasienter. Bedring forekom hos 61 pasienter.

Immunmediert pneumonitt forekom oftere hos pasienter i PACIFIC-studien som hadde fullført behandling med samtidig kjemoradiasjon innen 1 til 42 dager før inkludering i studien (10,7 %) enn hos andre pasienter i den kombinerte sikkerhetsdatabasen (1,0 %).

I PACIFIC-studien (n = 475 i IMFINZI-armen og n = 234 i placebo-armen) forekom immunmediert pneumonitt hos 47 (9,9 %) pasienter i gruppen behandlet med IMFINZI og 14 (6,0 %) pasienter i placebo-gruppen, inkludert grad 3 hos 9 (1,9 %) pasienter på IMFINZI mot 6 (2,6 %) pasienter på placebo, og grad 5 (fatalt) hos 4 (0,8 %) pasienter på IMFINZI mot 3 (1,3 %) pasienter på placebo. Median tid til første hendelse i gruppen behandlet med IMFINZI var 46 dager (intervall: 2-342 dager) mot 57 dager (intervall: 26-253 dager) i placebo-gruppen. I gruppen behandlet med IMFINZI fikk alle pasientene systemiske kortikosteroider, inkludert 30 pasienter som fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) og 2 pasienter fikk også infliksimab. I placebo-gruppen fikk alle pasientene systemiske kortikosteroider, inkludert 12 pasienter som fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) og 1 pasient fikk også syklofosamid og takrolimus. Bedring forekom hos 29 pasienter i gruppen behandlet med IMFINZI, mot 6 i placebo-gruppen.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert pneumonitt hos 86 (3,8 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 30 (1,3 %) pasienter, grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient og grad 5 (dødelig) hos 7 (0,3 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 8-912 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 79 av de 86 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Sju pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 39 pasienter. Bedring forekom hos 51 pasienter.

Immunmediert pneumonitt forekom hos 6 (1,3 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462), inkludert grad 3 hos 1 (0,2 %) pasient og grad 5 (dødelig) hos 1 (0,2 %) pasient. Median tid til første hendelse var 29 dager (intervall: 5-774 dager). Seks pasienter fikk systemiske kortikosteroider, og 5 av de 6 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). En pasient fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 2 pasienter. Bedring forekom hos 3 pasienter.

Immunmediert hepatitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert hepatitt hos 112 (2,8 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 65 (1,6 %) pasienter, grad 4 hos 8 (0,2 %) pasienter og grad 5 (fatal) hos 6 (0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 31 dager (intervall: 1-644 dager). 86 av de 112 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Sju pasienter ble også behandlet med mykofenolat. IMFINZI ble seponert hos 26 pasienter. Bedring forekom hos 54 pasienter.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert hepatitt hos 80 (3,5 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 48 (2,1 %) pasienter, grad 4 hos 8 (0,4 %) pasienter og grad 5 (dødelig) hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 36 dager (intervall: 1-533 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 68 av de 80 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Åtte pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 27 pasienter. Bedring forekom hos 47 pasienter.

Immunmediert hepatitt forekom hos 34 (7,4 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462), inkludert grad 3 hos 20 (4,3 %) pasienter, grad 4 hos 1 (0,2 %) pasient og grad 5 (dødelig) hos 3 (0,6 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 29 dager (intervall: 13-313 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider, og 32 av de 34 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg

prednison eller tilsvarende per dag). Ni pasient fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 10 pasienter. Bedring forekom hos 13 pasienter.

Immunmediert kolitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert kolitt eller diaré hos 77 (1,9 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 15 (0,4 %) pasienter og grad 4 hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 71 dager (intervall: 1-920 dager). 55 av de 77 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). To pasienter ble også behandlet med infliksimab og én pasient ble også behandlet med mykofenolat. IMFINZI ble seponert hos 13 pasienter. Bedring forekom hos 54 pasienter.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert kolitt eller diaré hos 167 (7,3 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 76 (3,3 %) pasienter og grad 4 hos 3 (0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 3-906 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 151 av de 167 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). 22 pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 54 pasienter. Bedring forekom hos 141 pasienter.

Rapporter om tarmperforasjon og tykktarmsperforasjon var mindre vanlig hos pasienter som fikk IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab.

Immunmediert kolitt eller diaré forekom hos 31 (6,7 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462), inkludert grad 3 hos 17 (3,7 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 23 dager (intervall: 2-479 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider, og 28 av de 31 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Fire pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 5 pasienter. Bedring forekom hos 29 pasienter.

Tarmperforasjon ble sett hos pasienter som fikk IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (sjelden) i studier utenfor HCC-pool.

Immunmedierte endokrinopati

Immunmediert hypotyreose

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert hypotyreose hos 307 (7,6 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 3 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 86 dager (intervall: 1-951 dager). Av de 307 pasientene fikk 303 pasienter hormonerstatning og 5 pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) mot immunmediert hypotyreose. IMFINZI ble ikke seponert hos noen pasienter på grunn av immunmediert hypotyreose. Bedring forekom hos 61 pasienter.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert hypotyreose hos 209 (9,2 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 6 (0,3 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 85 dager (intervall: 1-624 dager). 13 pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 8 av de 13 fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 3 pasienter. Bedring forekom hos 52 pasienter. Forløperen for immunmediert hypotyreose var immunmediert hypertyreose hos 25 pasienter eller immunmediert tyreoiditt hos 2 pasienter.

Immunmediert hypotyreose forekom hos 46 (10 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462). Median tid til første hendelse var 85 dager (intervall: 26-763 dager). En pasient fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Alle pasientene fikk andre behandlinger, inkludert hormonbehandling. Bedring forekom hos 6 pasienter. Forløperen for immunmediert hypotyreose var immunmediert hypertyreose hos 4 pasienter.

Immunmediert hypertyreose

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert hypertyreose hos 64 (1,6 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første

hendelse var 43 dager (intervall: 1-253 dager). 59 av de 64 pasientene fikk medisinsk behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalsiumkanalblokker eller betablokker), 13 pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 5 av de 13 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI ble seponert hos én pasient på grunn av immunmediert hypertyreose. Bedring forekom hos 47 pasienter. 22 pasienter opplevde hypotyreose etter hypertyreose.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert hypertyreose hos 62 (2,7 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 5 (0,2 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 33 dager (intervall: 4-176 dager). 18 pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 11 av de 18 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). 53 pasienter trengte annen behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalsiumkanalblokker eller betablokker). Behandlingen ble seponert hos én pasient på grunn av hypertyreose. Bedring forekom hos 47 pasienter.

Immunmediert hypertyreose forekom hos 21 (4,5 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462), inkludert grad 3 hos 1 (0,2 %) pasient. Median tid til første hendelse var 30 dager (intervall: 13-60 dager). Fire pasienter fikk systemiske kortikosteroider, og alle de 4 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Tjue pasienter trengte også andre behandlinger (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalsiumkanalblokker eller betablokker). Én pasient ble seponert på grunn av hypertyreose. Bedring forekom hos 17 pasienter.

Immunmediert tyreoiditt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert tyreoiditt hos 16 (0,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 49 dager (intervall: 14-217 dager). Av de 16 pasientene fikk 13 pasienter hormonerstatning og 3 pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI ble seponert hos én pasient på grunn av immunmediert tyreoiditt. Bedring forekom hos 5 pasienter. 3 pasienter opplevde hypotyreose etter tyreoiditt.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert tyreoiditt hos 15 (0,7 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 22-141 dager). 5 pasienter fikk systemiske kortikosteroider og 2 av de 5 pasientene høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). 13 pasienter trengte annen behandling, inkludert hormonerstatningsbehandling, tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalsiumkanalblokker eller betablokker. Behandlingen ble ikke seponert hos noen pasienter på grunn av immunmediert tyreoiditt. Bedring forekom hos 5 pasienter.

Immunmediert tyreoiditt forekom hos 6 (1,3 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462). Median tid til første hendelse var 56 dager (intervall: 7-84 dager). To pasienter fikk systemiske kortikosteroider, og én av de 2 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Alle pasientene trengte andre behandlinger, inkludert hormonbehandling. Bedring forekom hos 2 pasienter.

Immunmediert binyrebarksvikt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert binyrebarksvikt hos 20 (0,5 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 6 (0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 157,5 dager (intervall: 20-547 dager). Alle 20 pasienter fikk systemiske kortikosteroider. 7 av de 20 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI ble ikke seponert hos noen pasienter på grunn av binyrebarksvikt. Bedring forekom hos 6 pasienter.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert binyrebarksvikt hos 33 (1,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 16 (0,7 %) pasienter og grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 105 dager

(intervall: 20-428 dager). 32 pasienter fikk systemiske kortikosteroider, og 10 av de 32 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos én pasient. Bedring forekom hos 11 pasienter.

Immunmediert binyrebarksvikt forekom hos 6 (1,3 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462), inkludert grad 3 hos 1 (0,2 %) pasient. Median tid til første hendelse var 64 dager (intervall: 43-504 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider, og 1 av de 6 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Bedring forekom hos 2 pasienter.

Immunmediert diabetes mellitus type 1

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert diabetes mellitus type 1 hos 3 (< 0,1 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 2 (< 0,1 %) pasienter og grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Tid til første hendelse var 43 dager (intervall: 42-518 dager). Alle de tre pasientene trengte langtidsbehandling med insulin. IMFINZI ble permanent seponert hos én pasient. Én pasient kom seg igjen, og én pasient kom seg igjen med følgesykdommer.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert diabetes mellitus type 1 hos 6 (0,3 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (< 0,1 %) pasient og grad 4 hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 58 dager (intervall: 7-220 dager). Alle pasientene trengte insulin. Behandlingen ble seponert hos 1 pasient. Bedring forekom hos 1 pasient.

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme hos 4 (< 0,1 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 3 (< 0,1 %) pasienter. Tid til første hendelse var 74 dager (intervall: 44-225 dager). To pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), IMFINZI ble seponert hos to pasienter på grunn av immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme, og bedring forekom hos 1 pasient.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme hos 16 (0,7 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 8 (0,4 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 123 dager (intervall: 63-388 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 8 av disse 16 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). 4 pasienter trengte også endokrin behandling. Behandlingen ble seponert hos 2 pasienter. Bedring forekom hos 7 pasienter.

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme forekom hos 5 (1,1 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462). Median tid til første hendelse var 149 dager (intervall: 27-242 dager). Fire pasienter fikk systemiske kortikosteroider, og 1 av de 4 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Tre pasienter trengte også endokrin behandling. Bedring forekom hos 2 pasienter.

Immunmediert nefritt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert nefritt hos 18 (0,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 4 (< 0,1 %) pasienter og grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 77,5 dager (intervall: 4-393 dager). 13 pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) og én pasient fikk også mykofenolat. IMFINZI ble seponert hos 7 pasienter. Bedring forekom hos 9 pasienter.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert nefritt hos 9 (0,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 79 dager (intervall: 39-183 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 7 pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 3 pasienter. Bedring forekom hos 5 pasienter.

Immunmediert nefritt forekom hos 4 (0,9 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462), inkludert grad 3 hos 2 (0,4 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 53 dager (intervall: 26-242 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider, og 3 av de 4 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 2 pasienter. Bedring forekom hos 3 pasienter.

Immunmediert utslett

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid) hos 65 (1,6 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 17 (0,4 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 54 dager (intervall: 4-576 dager). 33 av de 65 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI ble seponert hos 5 pasienter. Bedring forekom hos 43 pasienter.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid) hos 112 (4,9 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 17 (0,7 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 35 dager (intervall: 1-778 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider og 57 av disse 112 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos 10 pasienter. Bedring forekom hos 65 pasienter.

Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid) forekom hos 26 (5,6 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462), inkludert grad 3 hos 9 (1,9 %) pasienter og grad 4 hos 1 (0,2 %) pasient. Median tid til første hendelse var 25 dager (intervall: 2-933 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider, og 14 av de 26 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Én pasient fikk andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 3 pasienter. Bedring forekom hos 19 pasienter.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 55 (1,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 5 (0,1 %) pasienter. Det var ingen hendelser av grad 4 eller 5.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 45 (2,0 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Det forekom ingen hendelser av grad 4 eller 5.

Unormale laboratoriefunn

Hos pasienter behandlet med durvalumab som monoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til grad 3 eller 4 av unormale laboratoriefunn som følger: 3,8 % for økt alanin-aminotransferase, 6,1 % for økt aspartat-aminotransferase, 0,9 % for økt blodkreatinin, 5,4 % for økt amylase og 8,4 % for økt lipase. Andelen pasienter som opplevde en endring i TSH fra baseline som var $\leq$ ULN, til alle grader $>$ ULN, var 19,3 %, og en endring i TSH fra baseline som var $\geq$ LLN, til alle grader $<$ LLN, var 17,5 %.

Hos pasienter behandlet med durvalumab i kombinasjon med kjemoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til grad 3 eller 4 av unormale laboratoriefunn som følger: 6,4 % for økt alanin-aminotransferase, 6,5 % for økt aspartat-aminotransferase, 4,2 % for økt blodkreatinin, 6,4 % for økt amylase og 11,7 % for økt lipase. Andelen pasienter som opplevde en endring i TSH fra baseline som var $\leq$ ULN, til alle grader $>$ ULN, var 20,3 %, og en endring i TSH fra baseline som var $\geq$ LLN, til alle grader $<$ LLN, var 24,1 %.

Hos pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til grad 3 eller 4 av unormale laboratoriefunn som følger: 6,2 % for økt alanin-aminotransferase, 5,2 % for økt aspartat-aminotransferase, 4 % for økt blodkreatinin, 9,4 % for økt amylase og 13,6 % for økt lipase. Andelen

pasienter som opplevde en endring i TSH fra baseline som var $\leq$ ULN til $>$ ULN var 24,8 % og en endring i TSH fra baseline som var $\geq$ LLN til $<$ LLN var 32,9 %.

Hos pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til grad 3 eller 4 av unormale laboratoriefunn som følger: 5,1 % for økt alanin-aminotransferase, 5,8 % for økt aspartat-aminotransferase, 1 % for økt blodkreatinin, 5,9 % for økt amylase og 11,3 % for økt lipase. Andelen pasienter som opplevde en endring i TSH fra baseline som var $\leq$ ULN til $>$ ULN var 4,2 % og en endring i TSH fra baseline som var $\geq$ LLN til $<$ LLN var 17,2 %.

Immunogenitet

Immunogenitet av IMFINZI som monoterapi er basert på samlede data fra 3 069 pasienter som ble behandlet med IMFINZI 10 mg/kg annenhver uke, eller 20 mg/kg hver 4. uke som monoterapi, og kunne vurderes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet. 84 pasienter (2,7 %) testet positivt for behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet. Nøytraliserende antistoffer (nAb) mot durvalumab ble funnet hos 0,5 % (16/3 069) av pasientene. Det er ikke observert evidens for at tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet påvirker farmakokinetikken eller sikkerheten. Det er utilstrekkelig antall pasienter for å kunne fastslå betydningen av antistoffer mot legemidlet på effekten.

På tvers av flere fase-III-studier hos pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med andre terapeutiske midler utviklet 0 % til 10,1 % av pasientene behandlingsrelatert antistoffer mot legemidlet. Nøytraliserende antistoffer mot durvalumab ble påvist hos 0 % til 1,7 % av pasientene behandlet med IMFINZI i kombinasjon med andre terapeutiske midler. Tilstedeværelsen av antistoffer mot legemidlet hadde tilsynelatende ingen effekt på farmakokinetikk eller sikkerhet.

Eldre

Generelt ble det ikke rapportert forskjeller i sikkerhet mellom eldre ($\geq$ 65 år) og yngre pasienter.

I studiene PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 og HIMALAYA er data om sikkerhet for pasienter i alderen 75 år og eldre for begrenset til å trekke noen konklusjoner i denne populasjonen.

Blant førstelinjepasienter med metastatisk NSCLC i POSEIDON-studien ble det rapportert enkelte forskjeller i sikkerhet mellom eldre ($\geq$ 65 år) og yngre pasienter. Sikkerhetsdataene fra pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset til totalt 74 pasienter. Det var høyere forekomst av alvorlige bivirkninger og høyere grad av seponering av enhver studiebehandling på grunn av bivirkninger hos 35 pasienter i alderen 75 år og eldre som ble behandlet med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi (henholdsvis 45,7 % og 28,6 %), sammelignet med 39 pasienter i alderen 75 år og eldre som fikk kun platinabasert kjemoterapi (henholdsvis 35,9 % og 20,5 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen informasjon vedrørende overdosering med durvalumab. Ved overdose bør pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling bør igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og legemiddel-antistoffkonjugater, PD-1/PDL-1 (programmert celledødprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmere. ATC-kode: L01F F03.

Virkningsmekanisme

Ekspresjon av programmert celledød-ligand-1 (PD-L1)-protein er en adaptiv immunrespons som hjelper tumorer med å unngå å bli oppdaget og eliminert av immunsystemet. PD-L1 kan induseres av inflammatoriske signaler (f.eks. IFN-gamma) og kan uttrykkes på både tumorceller og tumorassosierte immunceller i tumorens mikromiljø. PD-L1 blokkerer T-celle-funksjon og -aktivering gjennom interaksjon med PD-1 og CD80 (B7.1). Ved å binde til reseptorene, reduserer PD-L1 aktiviteten, proliferasjonen og cytokinproduksjonen til cytotoksiske T-celler.

Durvalumab er et fullstendig humant, immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ) monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80 (B7.1). Durvalumab induserer ikke antistoffavhengig cellediert cytotoxicitet (ADCC). Selektiv blokkering av PD-L1/PD-1- og PD-L1/CD80-interaksjonene forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering.

Kombinasjonen av tremelimumab, en hemmer av cytotoksisk T-lymfocyt-assosiert antigen (CTLA-4) og durvalumab, en PD-L1-hemmer, gir forbedret antitumor-T-celleaktivering og funksjon i flere stadier av immunresponsen, noe som resulterer i forbedret anti-tumorrespons. I «murine syngeneic tumour» modeller, resulterte dobbel blokkade av PD-L1 og CTLA-4 i økt antitumoraktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Durvalumab doser på 10 mg/kg annenhver uke eller 1 500 mg hver 4. uke ble evaluert i kliniske studier med NSCLC og ES-SCLC. Basert på modell og simulering av eksponering, sammenheng mellom eksponering og sikkerhet og sammenligning av eksponerings- og effektdata, er det ingen forventede kliniske signifikante forskjeller i effekt og sikkerhet mellom durvalumab doser på 10 mg/kg annenhver uke og 1 500 mg hver 4. uke.

NSCLC – PACIFIC-studien

Effekten av IMFINZI ble evaluert i PACIFIC-studien, en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert multisenterstudie med 713 pasienter med lokalavansert, inoperabel NSCLC. Pasientene hadde fullført minst 2 sykluser med kurativ platinabasert kjemoterapi med samtidig strålebehandling innen 1 til 42 dager før inkludering i studien, og hadde en ECOG funksjonsscore på 0 eller 1. 92 % av pasientene hadde mottatt en total strålingsdose på 54 til 66 Gy. Studien ekskluderte pasienter som hadde progresjon etter kjemoradiasjon, pasienter med tidligere eksponering for ethvert anti-PD-1- eller anti-PD-L1-antistoff, pasienter med aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom innen 2 år før oppstart av studien, tidligere immunsvikt, tidligere alvorlige immunmedierte bivirkninger, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, unntatt fysiologiske doser av systemiske kortikosteroider, aktiv tuberkulose eller hepatitt B- eller C- eller hiv-infeksjon eller pasienter som fikk levende, svekkede vaksiner innen 30 dager før eller etter oppstart med IMFINZI. Pasientene ble randomisert 2:1 til å få 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) eller 10 mg/kg placebo (n = 237) via intravenøs infusjon annenhver uke i opptil 12 måneder eller inntil uakseptabel toksisitet eller bekreftet sykdomsprogresjon. Randomiseringen ble stratifisert etter kjønn, alder (< 65 år vs. ≥ 65 år) og røykestatus (røyker vs. ikke-røyker). Pasienter med sykdomskontroll ved 12 måneder kunne velge å bli behandlet på nytt ved sykdomsprogresjon. Tumorvurderinger ble utført hver 8. uke de første 12 månedene, og deretter hver 12. uke.

Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor. Der det var tilgjengelig, ble arkiverte tumorvevsprøver som var tatt før kjemoradiasjon, testet retrospektivt for PD-L1-ekspresjonsstatus på tumorceller (TC) ved bruk av VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-assayet. Av de 713 randomiserte pasientene, hadde 63 % av pasientene vevsprøver av tilstrekkelig kvalitet og kvantitet til å bestemme PD-L1-ekspresjon, og 37 % var ikke kjent.

Demografiske- og sykdomskaraktistika ved baseline var godt balansert mellom studiearmene. Demografien ved baseline til den samlede studiepopulasjonen var som følger: menn (70 %), alder ≥ 65 år (45 %), alder ≥ 75 år (8 %), hvite (69 %), asiatiske (27 %), andre (4 %), nåværende røyker (16 %), tidligere røyker (75 %), aldri-røyker (9 %), ECOG funksjonsstatus 0 (49 %), ECOG funksjonsstatus 1 (51 %). Sykdomskaraktistika var som følger: stadium IIIA (53 %), stadium IIIB (45 %), histologiske undergrupper av plateepitel (46 %), ikke-plateepitel (54 %). Av 451 pasienter med tilgjengelig PD-L1-ekspresjon, hadde 67 % TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD L1 TC ≥ 25 % (35 %)] og 33 % hadde TC < 1 %.

Studiens to primære endepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) for IMFINZI sammenlignet med placebo. Sekundære effektendepunkter inkluderte PFS ved 12 måneder (PFS 12) og 18 måneder (PFS 18) etter randomisering og tid fra randomisering til andre progresjon (PFS2). PFS ble vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) i henhold til RECIST v1.1.

Studien viste en statistisk signifikant bedring i PFS i gruppen behandlet med IMFINZI sammenlignet med placebo-gruppen [hazard ratio (HR) = 0,52 (95 % KI: 0,42, 0,65), $p < 0,0001$]. Studien viste en statistisk signifikant bedring av OS i gruppen behandlet med IMFINZI sammenlignet med placebo-gruppen [HR = 0,68 (95 % KI: 0,53, 0,87), $p = 0,00251$].

I den 5-årige oppfølgingsanalysen, med median oppfølging i 34,2 måneder, fortsatte IMFINZI å vise bedring i OS og PFS sammenlignet med placebo. OS- og PFS-resultatene fra primæranalysen og oppfølgingsanalysen er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5. Effekresultater for PACIFIC-studien

	Primæranalyse^a		5-årig oppfølgingsanalyse^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Antall dødsfall (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Median (måneder) (95 % KI)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	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)	
Tosidig p-verdi	0,00251			
OS ved 24 måneder (%) (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-verdi	0,005			
OS ved 48 måneder (%) (95 % KI)			49,7 % (45,0 %, 54,2 %)	36,3 % (30,1 %, 42,6 %)
OS ved 60 måneder (%) (95 % KI)			42,9 % (38,2 %, 47,4 %)	33,4 % (27,3 %, 39,6 %)
PFS				
Antall hendelser (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
Median PFS (måneder) (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-verdi	$p < 0,0001$			
PFS ved 12 måneder (%) (95 % KI)	55,9 % (51,0 %, 60,4 %)	35,3 %	55,7 %	34,5 %

	Primæranalyse ^a		5-årig oppfølgingsanalyse ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
		(29,0 %, 41,7 %)	(51,0 %, 60,2 %)	(28,3 %, 40,8 %)
PFS ved 18 måneder (%) (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 ved 48 måneder (%) (95 % KI)			35,0 % (29,9 %, 40,1 %)	19,9 % (14,4 %, 26,1 %)
PFS ved 60 måneder (%) (95 % KI)			33,1 % (28,0 %, 38,2 %)	19,0 % (13,6 %, 25,2 %)
PFS2^c				
Median PFS2 (måneder) (95 % KI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
HR (95 % KI)	0,58 (0,46, 0,73)			
p-verdi	p < 0,0001			

^a Primæranalyse av PFS ved «data-cut-off» 13. februar 2017. Primæranalyse av OS og PFS2 ved «data-cut-off» 22. mars 2018.

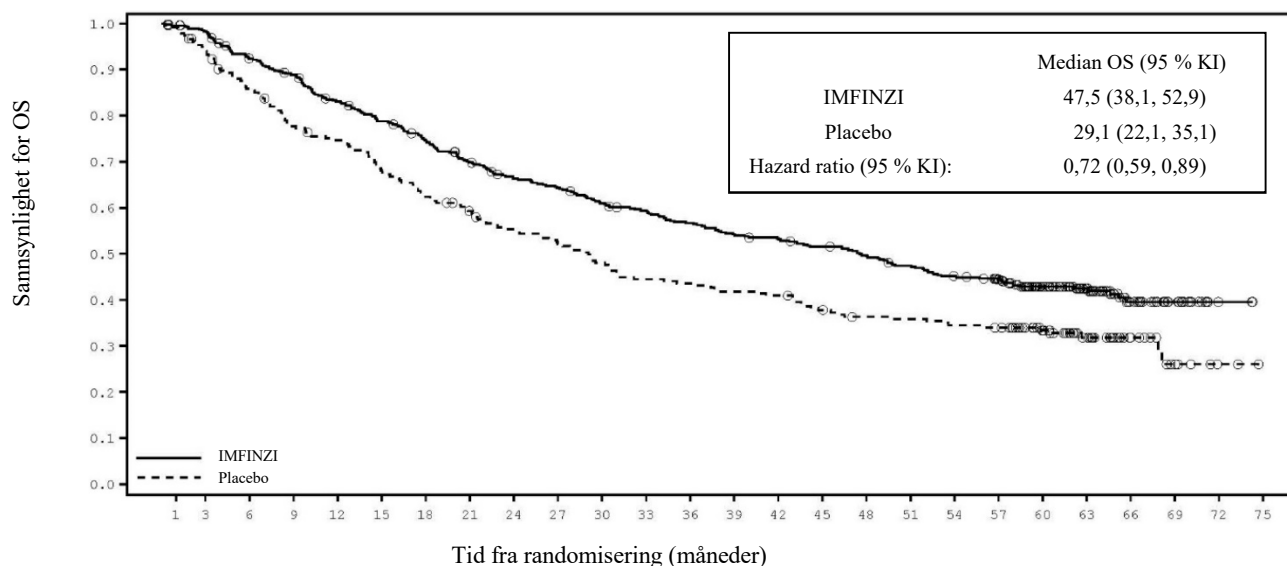
^b Oppfølgingsanalyse av OS og PFS ved «data-cut-off» 11. januar 2021.

^c PFS2 er definert som tiden fra randomiseringsdato til dato for andre progresjon (definert i henhold til lokal standard klinisk praksis) eller død.

NR: Ikke oppnådd

Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS fra den 5-årige oppfølgingsanalysen er presentert i figur 1 og 2.

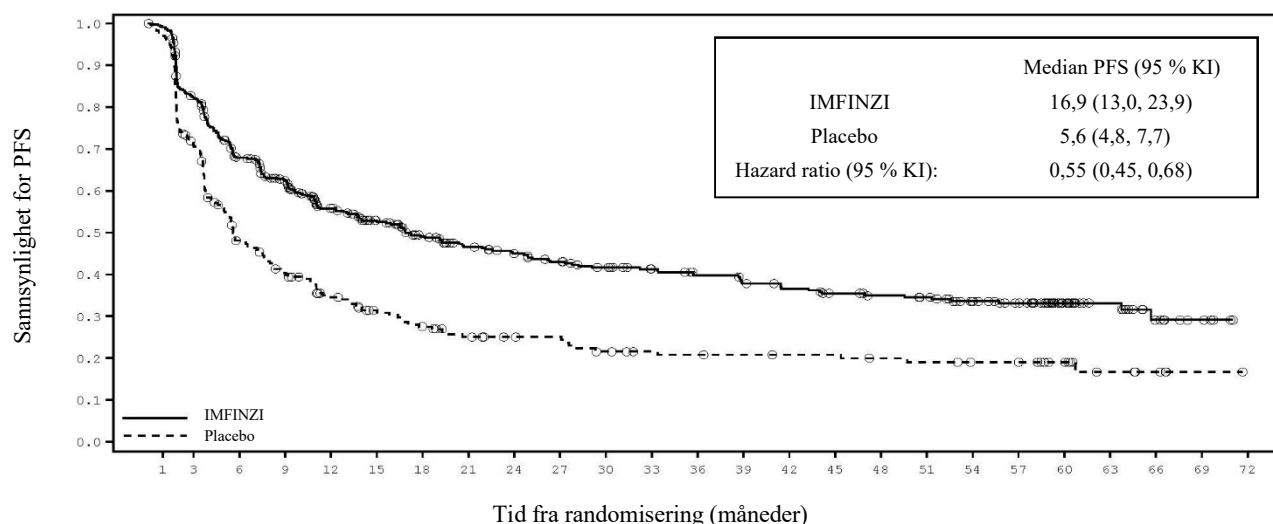
Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko

Måned	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

Figur 2 Kaplan-Meier-kurve for PFS



Antall pasienter med risiko

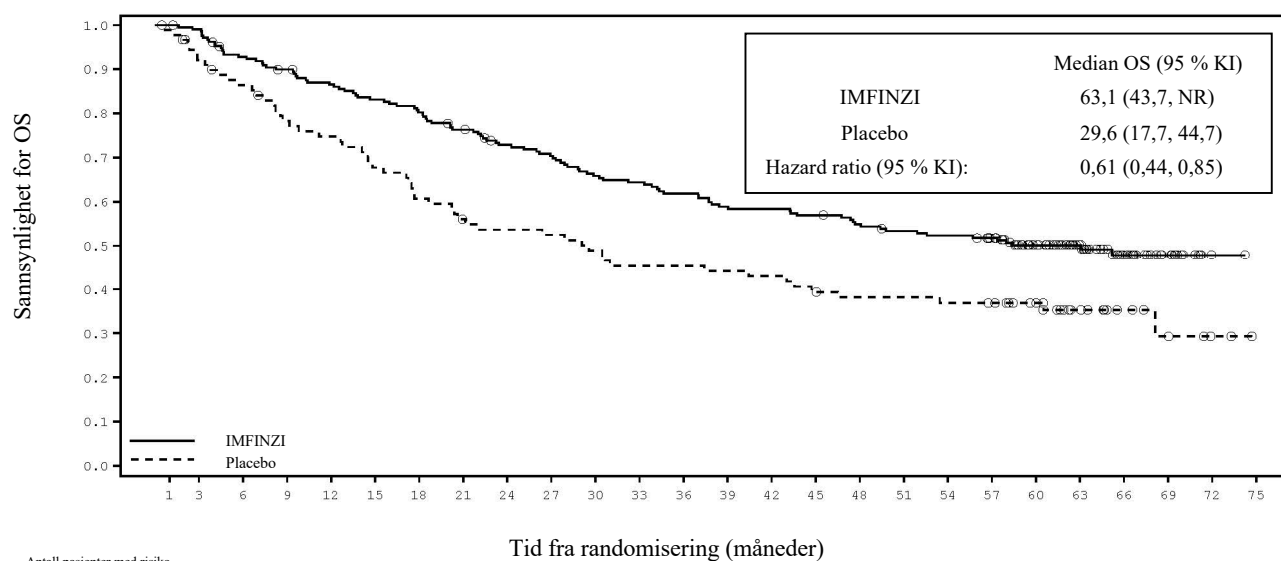
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Bedringen i PFS og OS i favør av pasienter som fikk IMFINZI sammenlignet med de som fikk placebo ble observert i alle predefinerte undergrupper som ble analysert, inkludert etnisitet, alder, kjønn, røykehistorikk, EGFR-mutasjonsstatus og histologi.

Post-hoc undergruppeanalyse etter PD-L1-ekspresjon

Ytterligere undergruppeanalyser ble utført for å evaluere effekten etter PD-L1-ekspresjon i tumor ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) og for pasienter hvor PD-L1-status ikke kan fastslås (PD-L1 ukjent). PFS- og OS-resultater fra den 5-årige oppfølgingsanalysen er oppsummert i figur 3, 4, 5 og 6.

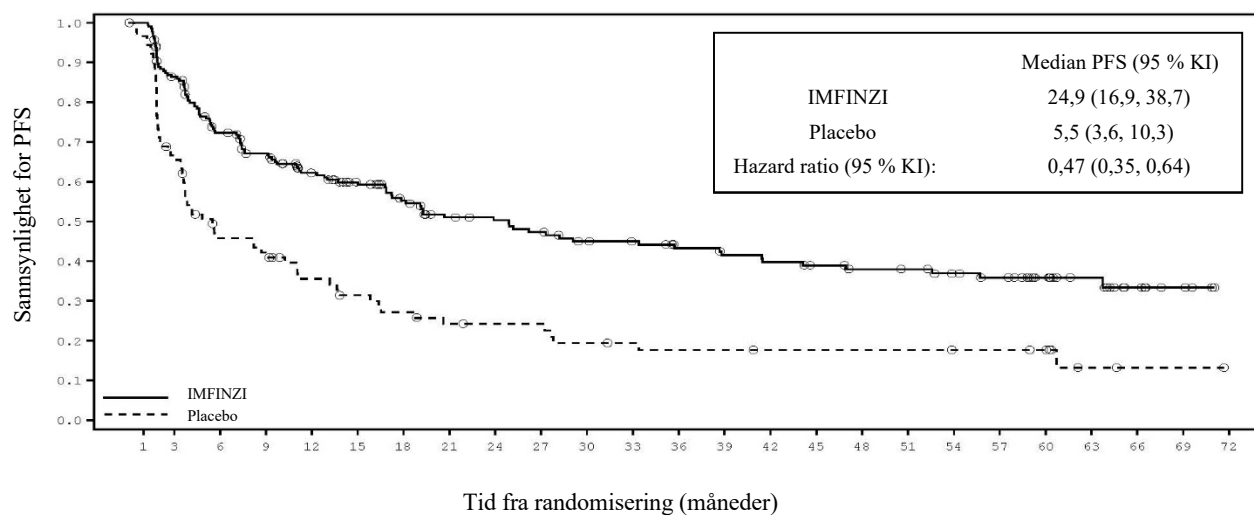
Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for OS for PD-L1 TC $\geq 1\%$



Antall pasienter med risiko

Måned	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	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1
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

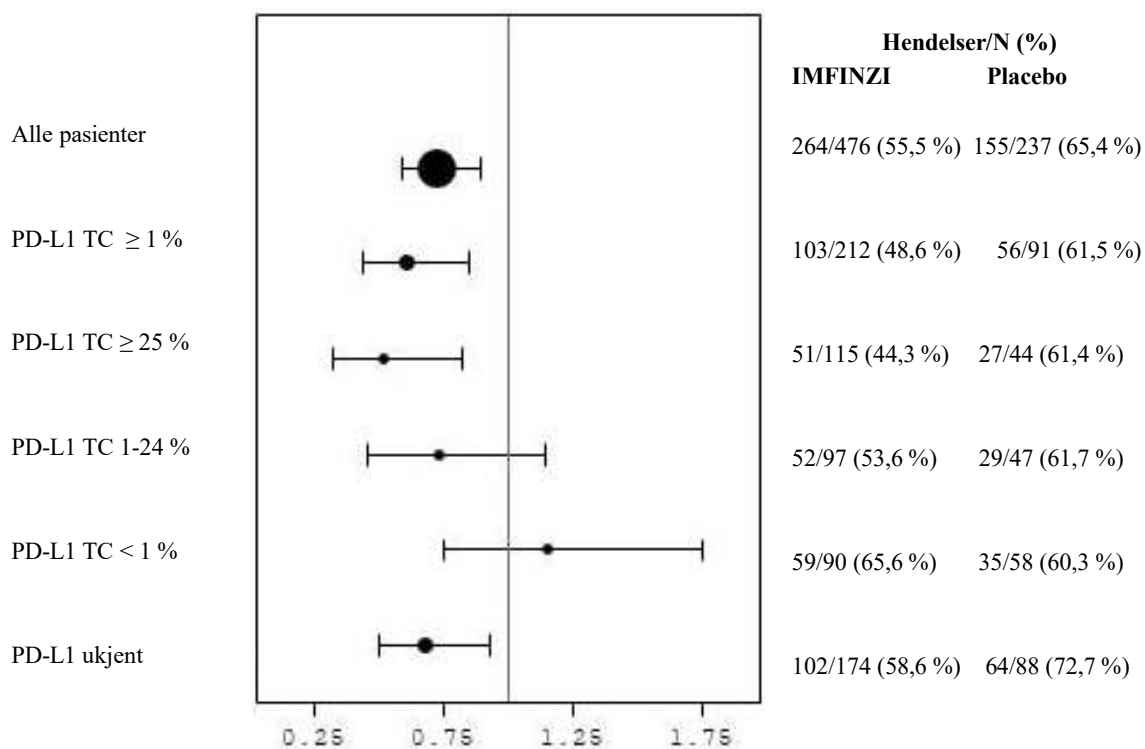
Figur 4. Kaplan-Meier-kurve for PFS for PD-L1 TC ≥ 1 %



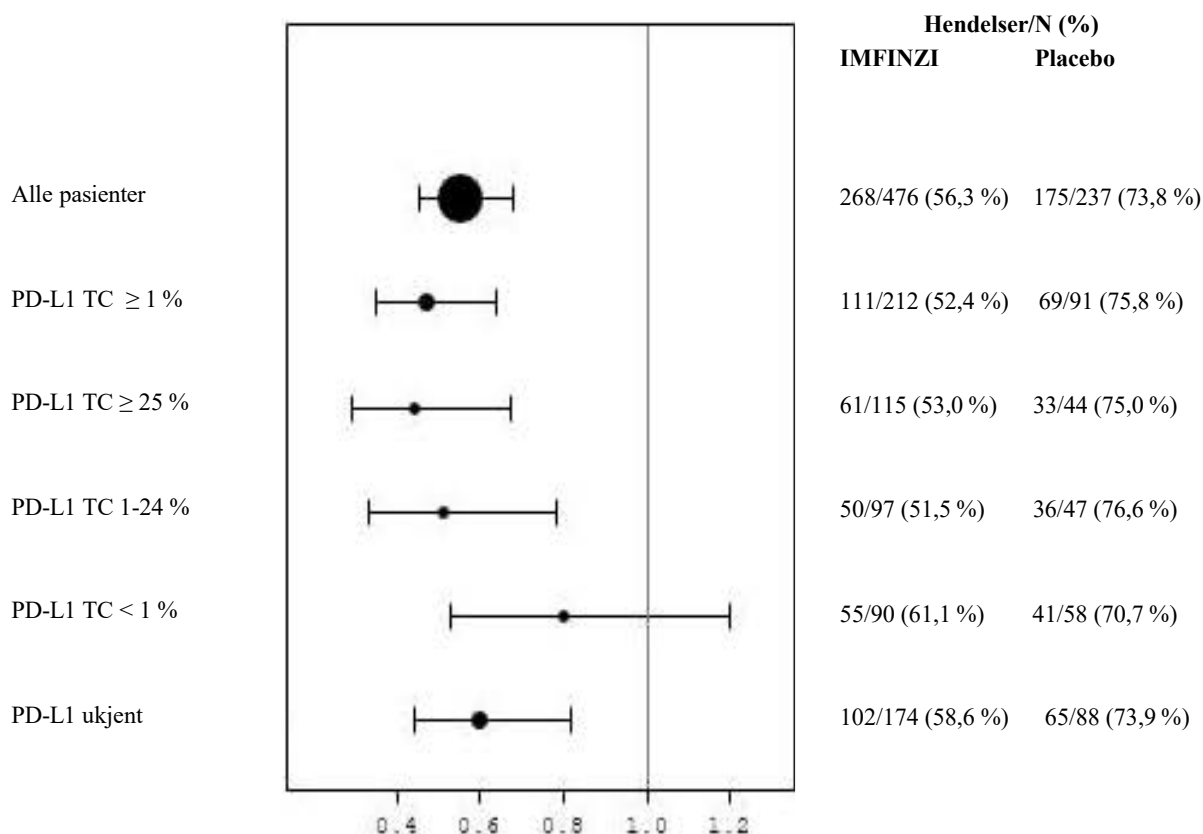
Antall pasienter med risiko

Måned	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

Figur 5. Balansediagram (forest plot) av OS etter PD-L1-ekspresjon



Figur 6. Balansediagram (forest plot) av PFS etter PD-L1-ekspressjon



Samlet sett var sikkerhetsprofilen til durvalumab i undergruppen med PD-L1 TC ≥ 1 % samsvarende med «intent to treat»-populasjonen. Dette var også tilfellet for undergruppen med PD-L1 TC < 1 %.

Pasientrapporterte data (PRO)

Pasientrapporterte symptomer, funksjon og helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble innsamlet ved bruk av EORTC QLQ-C30 og dennes lungekreftmodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 og C30 ble benyttet ved baseline, hver 4. uke de første 8 ukene, og deretter hver 8. uke inntil behandlingsperioden var fullført eller seponering av IMFINZI på grunn av toksisitet eller sykdomsprogresjon.

Innrapporteringsgraden var lik mellom gruppene som fikk IMFINZI og placebo (samlet sett ble 83 % vs. 85,1 % av evaluerbare skjemaer fullført).

Ved baseline ble det ikke observert forskjeller i pasientrapporterte symptomer, funksjon og HRQoL mellom IMFINZI- og placebo-gruppene. Gjennom studiens varighet til uke 48 var det ingen klinisk betydningsfull forskjell mellom IMFINZI- og placebo-gruppene i symptomer, funksjon eller HRQoL (vurdert som en forskjell større enn eller lik 10 poeng).

NSCLC – POSEIDON-studien

POSEIDON var en studie som var utformet for å evaluere effekten av IMFINZI med eller uten tremelimumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi. POSEIDON var en randomisert, åpen multisenterstudie med 1013 pasienter med metastatisk NSCLC uten sensibiliserende epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-mutasjon eller genomiske tumoravvik i anaplastisk lymfomkinase (ALK). Pasienter med histologisk eller cytologisk dokumentert metastatisk NSCLC var kvalifisert for deltakelse. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi eller annen systemisk behandling for metastatisk NSCLC. Før randomisering fikk pasientene tumor PD L1-status bekreftet ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analysen. Pasientene hadde en ytelsesstatus per Verdens helseorganisasjon (WHO)/ «Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG) på 0 eller 1 ved registrering.

Studien ekskluderte pasienter med aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom, aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser, tidligere immunsvikt, administrering av systemisk

immunsuppresjon innen 14 dager før oppstart av IMFINZI eller tremelimumab (bortsett fra fysiologiske doser av systemiske kortikosteroider), aktiv tuberkulose eller hepatitt B eller C eller hiv-infeksjon, eller pasienter som fikk levende svekket vaksine innen 30 dager før eller etter oppstart av IMFINZI og/eller tremelimumab (se pkt. 4.4).

Randomiseringen ble stratifisert etter tumorceller (TC) PD-L1-ekspresjon ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), sykdomsstadium (stadium IVA vs. stadium IVB, i henhold til 8. utgave av American Joint Committee on Cancer) og histologi (ikke-plateepitel vs. plateepitel).

Pasientene ble randomisert 1:1:1 til å få:

- Arm 1: 1 500 mg IMFINZI med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg IMFINZI hver 4. uke som monoterapi. En femte dose med 75 mg tremelimumab ble gitt i uke 16 sammen med IMFINZI-dose nr. 6.
- Arm 2: 1 500 mg IMFINZI og platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg IMFINZI hver 4. uke som monoterapi.
- Arm 3: Platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser. Pasientene kunne få 2 ekstra sykluser (totalt 6 sykluser etter randomisering), iht. klinisk indikasjon, etter utprøvers skjønn.

I de 3 behandlingsarmene fikk pasientene ett av følgende histologibaserte kjemoterapiregimer:

- Ikke-plateepitel NSCLC
 - 500 mg/m² pemetrexed med karboplatin AUC 5-6 eller 75 mg/m² cisplatin hver 3. uke. Med mindre det var kontraindisert av utprøver kunne pemetrexed-vedlikeholdsbehandling gis.
- Plateepitel NSCLC
 - 1 000 eller 1 250 mg/m² gemcitabin på dag 1 og 8 med 75 mg/m² cisplatin eller karboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uke.
- Ikke-plateepitel eller plateepitel NSCLC
 - 100 mg/m² nab-paklitaxel på dag 1, 8 og 15 med karboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uke.

Tremelimumab ble gitt i opptil maksimalt 5 doser, med mindre det var sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. IMFINZI og histologibasert vedlikeholdsbehandling med pemetrexed (når aktuelt) ble fortsatt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Evaluerings av tumor ble gjennomført i uke 6 og 12 fra randomiseringsdato, og deretter hver 8. uke til bekreftet objektiv sykdomsprogresjon. Overlevelsesvurderinger ble utført annenhver måned etter seponering av behandlingen.

De doble primære endepunktene i studien var PFS og OS for IMFINZI + platinabasert kjemoterapi vs. platinabasert kjemoterapi alene. De viktigste sekundære endepunktene i studien var PFS og OS for IMFINZI + tremelimumab + platinabasert kjemoterapi og platinabasert kjemoterapi alene. De sekundære endepunktene inkluderte objektiv responsrate («objective response rate», ORR) og responsens varighet («duration of response», DoR). PFS, ORR og DoR ble vurdert ved bruk av BICR i henhold til RECIST v1.1

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var godt balansert mellom studiearmene. Demografien til den samlede studiepopulasjonen ved baseline var som følger: menn (76,0 %), alder ≥ 65 år (47,1 %), alder ≥ 75 år (11,3 %), median alder 64 år (intervall: 27 til 87 år), hvite (55,9 %), asiatiske (34,6 %), afrikanske eller afrikansk-amerikanske (2,0 %), andre (7,6 %), ikke latinamerikanske («non-hispanic») (84,2 %), nåværende eller tidligere røyker (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Sykdomskarakteristika var som følger: stadium IVA (50,0 %), stadium IVB (49,6 %), histologiske undergrupper av plateepitel (36,9 %), ikke-plateepitel (62,9 %), hjernemetastaser (10,5 %) PD-L1 ekspresjons-TC $\geq 50\%$ (28,8 %), PD-L1 ekspresjons-TC $< 50\%$ (71,1 %).

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS med IMFINZI + tremelimumab + platinabasert kjemoterapi vs. platinabasert kjemoterapi. IMFINZI + tremelimumab + platinabasert kjemoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i PFS vs. platinabasert kjemoterapi alene. Resultatene er oppsummert nedenfor.

Tabell 6. Effekresultater for POSEIDON-studien

	Arm 1: IMFINZI + tremelimumab+ platinabasert kjemoterapi (n=338)	Arm 3: Platinabasert kjemoterapi (n=337)
OS^a		
Antall dødsfall (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Median OS (måneder) (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-verdi ^c	0,00304	
PFS^a		
Antall hendelser (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Median PFS (måneder) (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-verdi ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Komplett respons n (%)	2 (0,6)	0
Delvis respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Median DoR (måneder) (95 % KI)^{d,e}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

^a Analyse av PFS ved «data-cut-off» 24. juli 2019 (median oppfølging 10,15 måneder). Analyse av OS ved «data-cut-off» 12. mars 2021 (median oppfølging 34,86 måneder). Grensene for å definere effekt (arm 1 vs. arm 3: PFS 0,00735, OS 0,00797, 2-sidig) ble bestemt ved en «alpha spending function» av Lan-DeMets med en O'Brien Fleming-tilnærming. PFS ble bestemt ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

^b HR er beregnet med en Cox pH modell stratifisert etter PD-L1, histologi og sykdomsstadium.

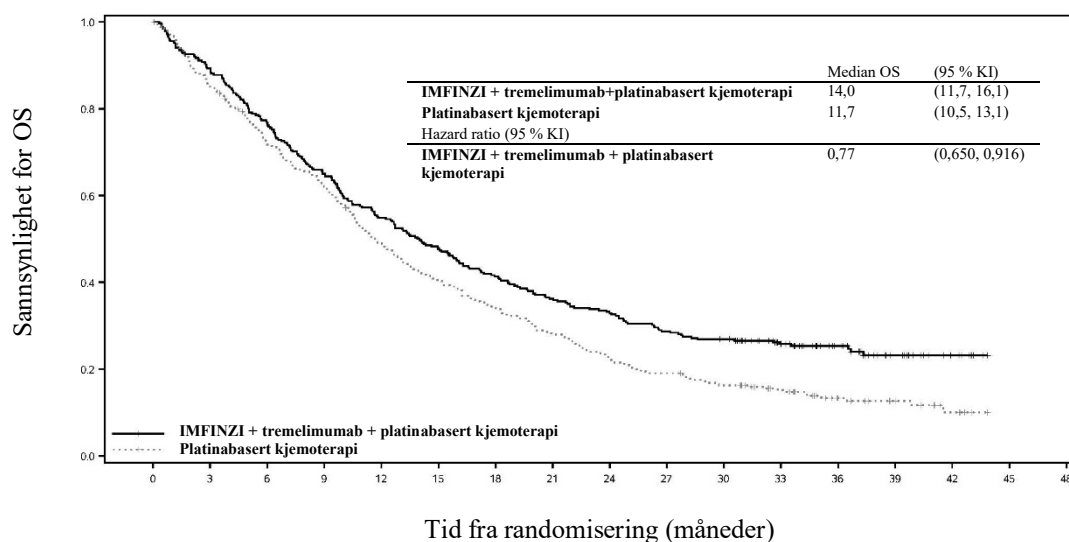
^c 2-sidig p-verdi basert på en log-rank-test stratifisert etter PD-L1, histologi og sykdomsstadium.

^d Bekreftet objektiv respons.

^e Post-hoc-analyse

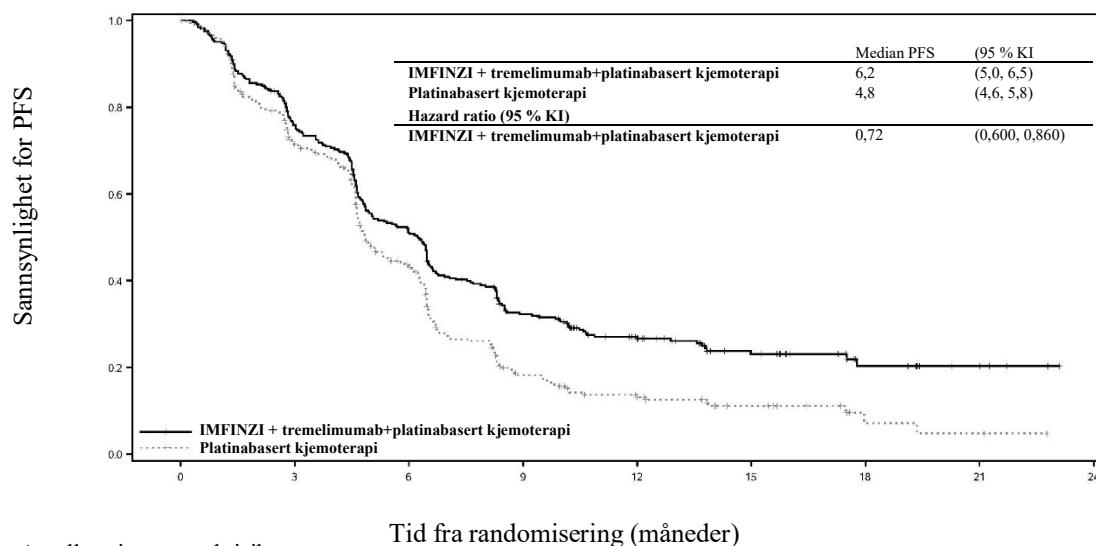
NR=Ikke oppnådd, KI=Konfidensintervall

Figur 7. Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko																
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + platinabasert kjemoterapi	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinabasert kjemoterapi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

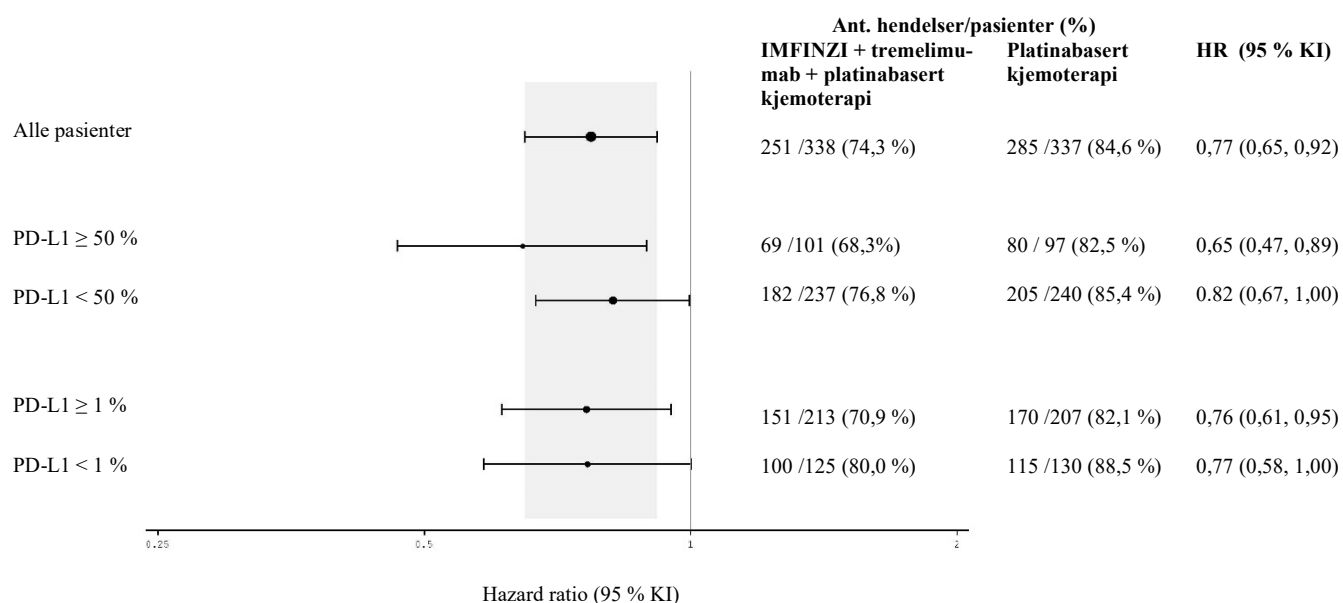
Figur 8. Kaplan-Meier-kurve for PFS



Tid fra randomisering (måneder)									
Antall pasienter med risiko									
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + platinabasert kjemoterapi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinabasert kjemoterapi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

I figur 9 oppsummeres effektresultatene for OS etter tumor PD-L1-ekspresjon i forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser.

Figur 9. Balansediagram (forest plot) av OS etter PD-L1-ekspresjon for IMFINZI+tremelimumab+platinabasert kjemoterapi vs. platinabasert kjemoterapi



Eldre

Totalt 75 pasienter i alderen ≥ 75 år ble registrert i armen som fikk IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og kjemoterapi (n = 35), og armen som fikk platinabasert kjemoterapi alene (n = 40), i POSEIDON-studien. En eksplorativ HR på 1,05 (95 % KI: 0,64, 1,71) for OS ble observert for IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi vs. platinabasert kjemoterapi i denne undergruppen i studien. Det kan ikke trekkes endelige konklusjoner fra denne undergruppen basert på resultatene fra analysen da det er behov for mer data, men det anbefales å utvise forsiktighet når man vurderer dette behandlingsregimet for eldre pasienter.

SCLC – CASPIAN-studien

CASPIAN var en studie som var utformet for å evaluere effekten av IMFINZI med eller uten tremelimumab i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin. CASPIAN var en randomisert, åpen, multisenterstudie med 805 behandlingsnaive ES-SCLC-pasienter med en WHO/ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1, kroppsvekt > 30 kg, som var egnet til å få et platinabasert kjemoterapiregime som førstelinjebehandling for SCLC, med forventet levetid ≥ 12 uker, minst én mållesjon i henhold til RECIST 1.1 og tilstrekkelig organ- og benmargsfunksjon. Pasienter med asymptomatiske eller behandlede hjernemetastaser var kvalifisert. Studien ekskluderte pasienter som tidligere har fått strålebehandling mot brystet, som tidligere har hatt aktiv primær immunsvikt, pasienter med autoimmune sykdommer inkludert paraneoplastisk syndrom (PNS), aktive eller tidligere dokumenterte autoimmune eller inflammatoriske sykdommer, bruk av systemiske immunsuppressiva i løpet av de siste 14 dagene før den første dosen av behandlingen, med unntak av fysiologisk dose med systemiske kortikosteroider, aktiv tuberkulose eller hepatitt B- eller C- eller hiv-infeksjon, eller pasienter som fikk levende svekkede vaksiner innen 30 dager før eller etter oppstart med IMFINZI.

Randomiseringen ble stratifisert etter den planlagte platinabaserte (karboplatin eller cisplatin) behandlingen i syklus 1.

Pasientene ble randomisert 1:1:1 til å få:

- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposid og enten karboplatin eller cisplatin.
- Arm 2: IMFINZI 1 500 mg + etoposid og enten karboplatin eller cisplatin.
- Arm 3: Enten karboplatin (AUC 5 eller 6 mg/ml/min) eller cisplatin (75-80 mg/m²) på dag 1 og etoposid (80-100 mg/m²) intravenøst på dag 1, 2 og 3 i hver 21 dagers syklus i 4-6 sykluser.

For pasienter randomisert til arm 1 og 2 var etoposid sammen med enten karboplatin eller cisplatin begrenset til 4 sykluser, administrert hver 3. uke etter randomisering. IMFINZI som monoterapi fortsatte hver 4. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det var tillatt å administrere IMFINZI som monoterapi etter sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og hadde klinisk nytte av behandlingen etter utprøvers vurdering.

Pasienter som ble randomisert til arm 3 kunne få opp til totalt 6 sykluser med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin. Etter fullført behandling med etoposid + platina var PCI tillatt kun i arm 3 etter utprøvers vurdering.

Evaluerings av tumor ble gjennomført ved uke 6 og uke 12 fra randomiseringsdato, og deretter hver 8. uke inntil bekreftet objektiv sykdomsprogresjon. Evaluering av overlevelse ble gjennomført hver 2. måned etter avsluttet behandling.

De primære endepunktene i studien var OS med IMFINZI + etoposid + platina (arm 2) sammenlignet med etoposid + platina alene (arm 3) og IMFINZI + tremelimumab + etoposid + platina (arm 1) sammenlignet med etoposid + platina alene (arm 3). Det viktigste sekundære endepunktet var PFS. Andre sekundære endepunkter var ORR, landmarkanalyser for OS og PFS, og PRO. PFS og ORR ble evaluert ved bruk av utprøvervurderinger i henhold til RECIST v1.1.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var godt balansert mellom de to studiearmene (268 pasienter i arm 2 og 269 pasienter i arm 3). Demografien til den samlede studiepopulasjonen ved

baseline var som følger: menn (69,6 %), alder $\geq$ 65 år (39,6 %), median alder 63 år (intervall: 28 til 82 år), hvite (83,8 %), asiatiske (14,5 %), afrikanske eller afrikansk-amerikanske (0,9 %), andre (0,6 %), ikke latinamerikanere («non-hispanic») (96,1 %), nåværende eller tidligere røyker (93,1 %), aldri vært røyker (6,9 %), WHO/ECOG-PS 0 (35,2 %), WHO/ECOG-PS 1 (64,8 %), stadie IV 90,3 %, 24,6 % av pasientene fikk cisplatin og 74,1% av pasientene fikk karboplatin. I arm 3 fikk 56,8 % av pasientene 6 sykluser med etoposid + platina og 7,8 % av pasienter fikk PCI.

I en forhåndsplanlagt (primær) interimanalyse viste studien en statistisk signifikant bedring av OS med IMFINZI + etoposid + platina (arm 2) sammenlignet med etoposid+ platina alene (arm 3) [HR = 0,73 (95 % KI: 0,591, 0,909), $p = 0,0047$]. Selv om det ikke ble formelt testet for signifikans, viste IMFINZI + etoposid + platina en bedring i PFS sammenlignet med etoposid + platina alene [HR = 0,78 (95 % KI: 0,645, 0,936)].

PFS-, ORR- og DoR-resultater fra den planlagte endelige analysen («data-cut-off»: 27. januar 2020) er oppsummert i tabell 7. En Kaplan-Meier-kurve for PFS er vist i figur 11.

OS-resultatene fra den planlagte analysen av OS etter langtidsoppfølging («data-cut-off»: 22. mars 2021) (median oppfølging: 39,3 måneder) er vist i tabell 7. IMFINZI + etoposid + platina (arm 2) fortsatte å vise vedvarende bedring av OS sammenlignet med etoposid + platina (arm 3). En Kaplan-Meier-kurve for OS er vist i figur 10.

Tabell 7. Effekresultater for CASPIAN-studien

	Endelig analyse ^a		Analyse etter langtidsoppfølging ^b	
	Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten karboplatin eller cisplatin (n=268)	Arm 3: etoposid + enten karboplatin eller cisplatin (n=269)	Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten karboplatin eller cisplatin (n=268)	Arm 3: etoposide + enten karboplati n eller cisplatin (n=269)
OS				
Antall dødsfall (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Median OS (måneder) (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) ^{b,c}	0,75 (0,625, 0,910)		0,71 (0,595, 0,858)	
p-verdi ^d	0,0032		0,0003	
OS ved 18 måneder (%) (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 ved 36 måneder (%) (95 % KI)			17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
PFS				
Antall hendelser (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Median PFS (måneder) (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 ved 6 måneder (%) (95 % KI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)		
PFS ved 12 måneder (%) (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)		
Fullstendig respons n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Delvis respons n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Median DoR (måneder) (95 % KI)^{e,f}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)		

^a Endelig analyse av PFS, ORR og DoR ved «data-cut-off» 27. januar 2020.

^b OS-analyse etter langtidsoppfølging ved «data-cut-off» 22. mars 2021.

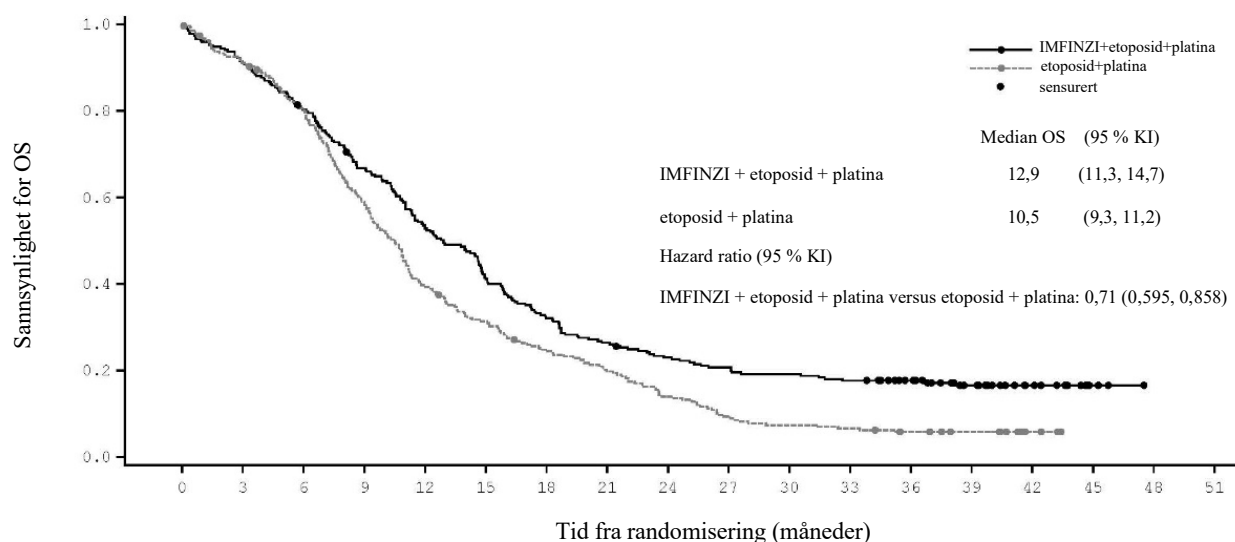
^c Analysen ble utført ved bruk av en stratifisert log-rank-test, justert for planlagt platinabehandling i syklus 1 (karboplatin eller cisplatin), og ved bruk av tilnærmingen med rank-tester for sammenheng.

^d Ved interimanalysen («data-cut-off» 11. mars 2019) var p-verdien for OS 0,0047, som oppfylte grensen for å erklære statistisk signifikans på 0,0178 for en 4 % total 2-siders alfa, basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets, med en O'Brien-Fleming-type grense med det faktiske antallet observerte hendelser.

^e Bekreftet objektiv respons.

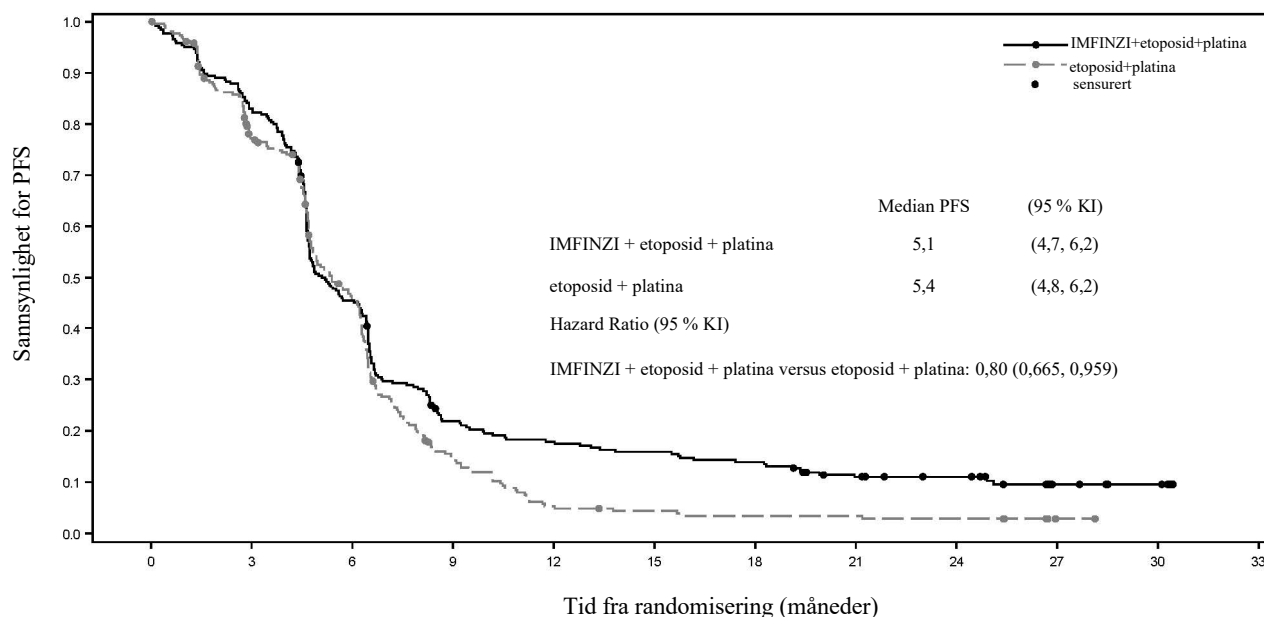
^f Post-hoc-analyse.

Figur 10. Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etoposid + platina	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etoposid + platina	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Figur 11. Kaplan-Meier-kurve for PFS



Antall pasienter med risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposid + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposid + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Undergruppeanalyse

Forbedringene av OS i favør av pasienter som fikk IMFINZI + etoposid + platina sammenlignet med de som fikk etoposid + platina alene, ble konsekvent observert på tvers av de forhåndsdefinerte undergruppene basert på demografi, geografisk region, bruk av karboplatin eller cisplatin og sykdomskarakteristika.

Galleveiskreft (BTC) – TOPAZ-1-studien

TOPAZ-1 studien var utformet for å evaluere effekten av IMFINZI i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin. TOPAZ-1 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie med 685 pasienter med inoperabel eller metastatisk BTC (inkludert intrahepatisk og ekstrahepatisk kolangiokarsinom og galleblærekarsinom) og ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1. Pasientene hadde ikke tidligere fått behandling for avansert/inoperabel sykdom. Pasienter som utviklet tilbakevendende sykdom > 6 måneder etter operasjon og/eller fullført adjuvant behandling ble inkludert. Pasientene måtte ha hatt tilstrekkelig organ- og beinmargsfunksjon, akseptable nivåer av serumbilirubin ($\leq 2,0 \times$ øvre normalgrense [ULN]) og klinisk signifikant biliær obstruksjon måtte være løst før randomisering.

Studien ekskluderte pasienter med ampulært karsinom, med hjernemetastaser, aktive eller tidligere dokumenterte autoimmune eller inflammatoriske sykdommer, hiv-infeksjon eller aktive infeksjoner, inkludert tuberkulose, hepatitt C eller pasienter som tok eller hadde tatt immunsuppressiva innen 14 dager før første dose med IMFINZI. Pasienter med aktiv hepatitt B infeksjon (HBV) fikk lov til å delta hvis de stod på antiviral behandling.

Randomiseringen ble stratifisert etter sykdomsstatus (i utgangspunktet inoperabel vs. tilbakevendende) og lokasjonen til primærtumor (intrahepatisk kolangiokarsinom vs. ekstrahepatisk kolangiokarsinom vs. galleblærekarsinom).

Pasientene ble randomisert 1:1 til å få:

- Arm 1: 1 500 mg IMFINZI administrert på dag 1 + 1 000 mg/m² gemcitabin og 25 mg/m² cisplatin (hver administrert på dag 1 og 8) hver 3. uke (21 dager) i opptil 8 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg IMFINZI hver 4. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller
- Arm 2: Placebo administrert på dag 1 + 1 000 mg/m² gemcitabin og 25 mg/m² cisplatin (hver administrert på dag 1 og 8) hver 3. uke (21 dager) i opptil 8 sykluser, etterfulgt av placebo hver 4. uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Evaluerings av tumor ble gjennomført hver 6. uke de første 24 ukene fra randomiseringsdato og deretter hver 8. uke inntil bekreftet objektiv sykdomsprogresjon.

Det primære endepunktet for studien var OS. Det viktigste sekundære endepunktet var PFS. Andre sekundære endepunkter var ORR, DoR og PRO. PFS, ORR og DoR ble evaluert ved bruk av utprøvervurderinger i henhold til RECIST v1.1.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var godt balansert mellom de to studiearmene (341 pasienter i arm 1 og 344 pasienter i arm 2). Demografien til den samlede studiepopulasjonen ved baseline var som følger: menn (50,4 %), alder < 65 år (53,3 %), hvite (37,2 %), asiatiske (56,4 %), afrikanske eller afrikansk-amerikanske (2,0 %), andre (4,2 %), ikke latinamerikanere («non-hispanic») (93,1 %), ECOG PS 0 (49,1 %) vs. PS 1 (50,9 %), lokasjonen til primærtumor (intrahepatisk gallegang 55,9 %, ekstrahepatisk gallegang 19,1 % og galleblæren 25,0 %), sykdomsstatus (tilbakevendende [19,1 %] vs. inoperabel [80,7 %], metastatisk [86,0 %] vs. lokalavansert [13,9 %]). PD-L1-ekspressjon ble evaluert på tumor- og immunceller ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analysen og TAP («tumour area positivity»)-algoritmen. 58,7 % av pasientene hadde TAP ≥ 1 %, og 30,1 % hadde TAP < 1 %.

OS og PFS ble formelt testet ved en forhåndsplanlagt interimanalyse («data-cut-off» 11. august 2021) etter en median oppfølging på 9,8 måneder. Effekteresultatene vises i tabell 6 og figur 10. Modenhet for OS var 62 %, og modenhet for PFS var 84 %. IMFINZI + kjemoterapi (arm 1) viste en statistisk signifikant forbedring i OS og i PFS sammenlignet med placebo + kjemoterapi (arm 2).

Tabell 8. Effekteresultater for TOPAZ-1-studien^a

	IMFINZI + gemcitabin og cisplatin (n=341)	Placebo + gemcitabin og cisplatin (n=344)
OS		
Antall dødsfall (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Median OS (måneder) (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-verdi ^{c,d}	0,021	
Median oppfølging hos alle pasienter (måneder)	10,2	9,5
PFS		
Antall hendelser (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Median PFS (måneder) (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-verdi ^{c,e}	0,001	
Median oppfølging hos alle pasienter (måneder)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Komplett respons n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Delvis respons n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Median DoR (måneder) (95 % KI)^b	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)

^a Analyse ved «data-cut-off» 11. august 2021.

^b Beregnet ved bruk av Kaplan-Meier-teknikken. KI for median ble beregnet basert på Brookmeyer-Crowley-metoden.

^c Analysen for HR ble utført med en stratifisert Cox proporsjonal hasardmodel og 2-sidig p-verdi basert på en stratifisert log-rank-test, begge deler er justert for sykdomsstatus og lokasjonen til primærtumor.

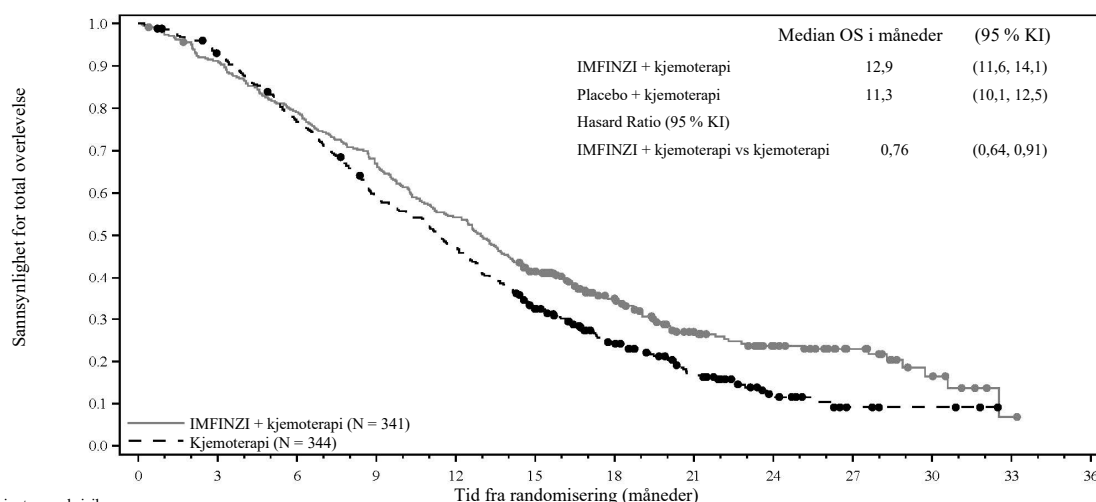
^d Ved interimanalysen («data-cut-off» 11. august 2021) var p-verdien for OS 0,021, som oppfylte grensen for å erklære statistisk signifikans på 0,03 for en 4,9 % total 2-siders alfa, basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets med en O'Brien-Fleming-type grense med det faktiske antallet observerte hendelser.

^e Ved interimanalysen («data-cut-off» 11. august 2021) var p-verdien for PFS 0,001, som oppfylte grensen for å erklære statistisk signifikans på 0,0481 for en 4,9 % total 2-siders alfa, basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets med Pocock-type grense med det faktiske antallet observerte hendelser.

^f Bekreftet objektiv respons.

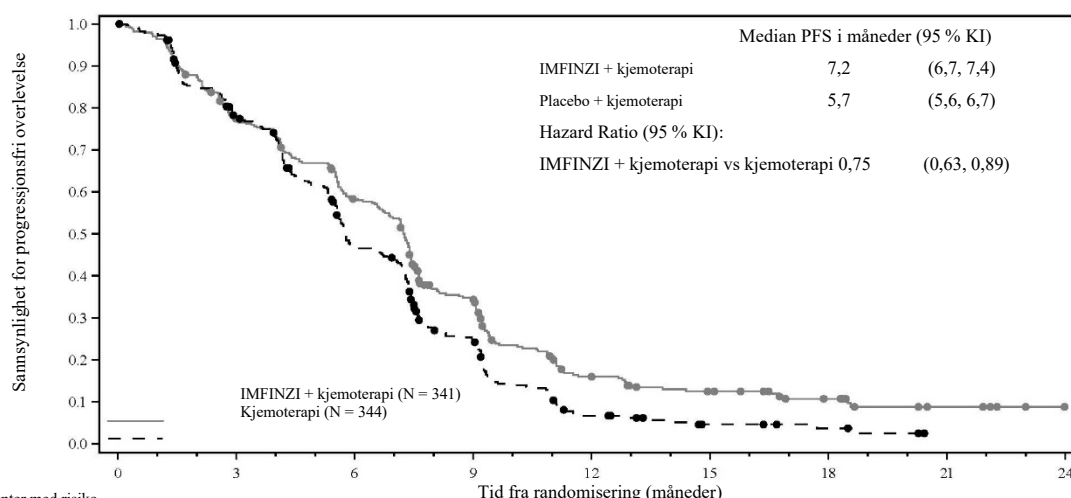
Det ble utført enda en planlagt oppfølgingsanalyse av OS («data-cut-off» 25. februar 2022) 6,5 måneder etter interimanalysen med en OS-modenhet på 77 %. IMFINZI + kjemoterapi viste fortsatt forbedret OS sammenlignet med kjemoterapi alene (HR = 0,76, [95 % KI: 0,64, 0,91]), og median oppfølging økte til 12 måneder.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for OS, oppfølgingsanalyse av OS ved «data-cut-off» 25. februar 2022



Antall pasienter med risiko
 IMFINZI + kjemoterapi: 341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0
 Kjemoterapi: 344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 3 2 1 0 0

Figur 13: Kaplan-Meier kurve for PFS, inferensiell (primær) analyse ved «data-cut-off» 11. august 2021



Antall pasienter med risiko
 IMFINZI + kjemoterapi: 341 326 296 258 245 221 189 174 106 100 62 54 38 31 27 25 23 16 15 7 7 5 4 1 0
 Kjemoterapi: 344 327 280 255 237 197 149 137 80 71 39 31 17 14 11 7 7 5 4 2 2 0 0 0 0

HCC - HIMALAYA-studien

Effekten av IMFINZI som monoterapi og i kombinasjon med én enkeltdose 300 mg tremelimumab ble evaluert i HIMALAYA-studien, en randomisert, åpen, multisenterstudie på pasienter med bekreftet inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling for HCC. Studien inkluderte pasienter med «Barcelona Clinic Liver Cancer» (BCLC) Stadium C eller B (ikke kvalifisert for lokoregional terapi) og Child-Pugh-skår Klasse A.

Studien ekskluderte pasienter med hjernemetastaser eller en anamnese med hjernemetastaser, samtidig infeksjon av viral hepatitt B og hepatitt C, aktiv eller tidligere dokumentert gastrointestinal (GI) blødning innen 12 måneder, ascites som krevde ikke-farmakologisk intervensjon innen 6 måneder, hepatisk encefalopati innen 12 måneder før behandlingsstart, aktive eller tidligere dokumenterte autoimmune eller inflammatoriske lidelser.

Pasienter med øsofagusvaricer ble inkludert bortsett fra de med aktiv eller tidligere dokumentert GI-blødning innen 12 måneder før studiestart.

Randomisering ble stratifisert etter makrovaskulær invasjon (MVI) (ja vs. nei), etiologi av leversykdom (bekreftet hepatitt B-virus vs. bekreftet hepatitt C-virus vs. andre) og ECOG-ytelsesstatus (0 vs. 1). HIMALAYA-studien randomiserte 1171 pasienter 1:1:1 til å få:

- IMFINZI: 1 500 mg durvalumab hver 4. uke.
- 300 mg tremelimumab som enkeltdose + 1 500 mg IMFINZI, etterfulgt av 1 500 mg IMFINZI hver 4. uke.
- Sorafenib: 400 mg sorafenib to ganger daglig.

Tumorevalueringer ble utført hver 8. uke de første 12 månedene og hver 12. uke deretter. Overlevelse ble målt hver måned de første 3 månedene etter seponering av behandlingen og deretter annenhver måned.

Primærendepunktet var overlegenhet med hensyn til OS for sammenligningen av IMFINZI i kombinasjon med en enkeltdose tremelimumab vs. sorafenib. De viktigste sekundære formålene var ikke-underlegenhet med hensyn til OS, etterfulgt av overlegenhet for sammenligningen av IMFINZI vs. sorafenib. Andre sekundære endepunkter inkluderte PFS, utprøvervurdert objektiv responsrate (ORR) og DoR i henhold til RECIST v1.1.

Demografi og baseline sykdomskarakteristika var godt balansert mellom studiearmene. Baseline demografi av total studiepopulasjon var som følger: menn (83,7 %), alder < 65 år (50,4 %) hvite (44,6 %), asiatiske (50,7 %), afrikanske eller afrikansk-amerikanske (1,7 %), andre etnisiteter (2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh-klasse-skår A (99,5 %), makrovaskulær invasjon (25,2 %), ekstrahepatisk spredning (53,4 %), baseline AFP < 400 ng/ml (63,7 %), baseline AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %), viral etiologi; hepatitt B (30,6 %), hepatitt C (27,2 %), ikke-infiserte (42,2 %), evaluerbare PD-L1 data (86,3 %), PD-L1 «Tumour area positivity» (TAP) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263)-analyse].

Resultatene er presentert i tabell 9, figur 14 og figur 15.

Tabell 9. Effekresultater for HIMALAYA studien for IMFINZI i kombinasjon med én enkeltdose 300 mg tremelimumab og IMFINZI som monoterapi vs. sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Oppfølgingsvarighet			
Median oppfølging (måneder) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Antall dødsfall (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Median OS (måneder) (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-verdi ^d	0,0035		-
HR (95 % KI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73, 1,03)	
PFS			
Antall hendelser (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Median PFS (måneder) (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)
Komplett respons n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Delvis respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Median DoR (måneder)	22,3	18,4	16,8

^a Beregnet med omvendt Kaplan-Meier-teknikk (med omvendt sensurindikator).

^b Basert på en stratifisert Cox-modell justert for behandling, etiologi av leversykdom (HBV versus HCV versus andre), ECOG (0 versus 1).

^c Utført ved bruk av en stratifisert log-rank-test justert for behandling, etiologi av leversykdom (HBV versus HCV versus andre), ECOG (0 versus 1) og makrovaskulær invasjon (ja versus nei).

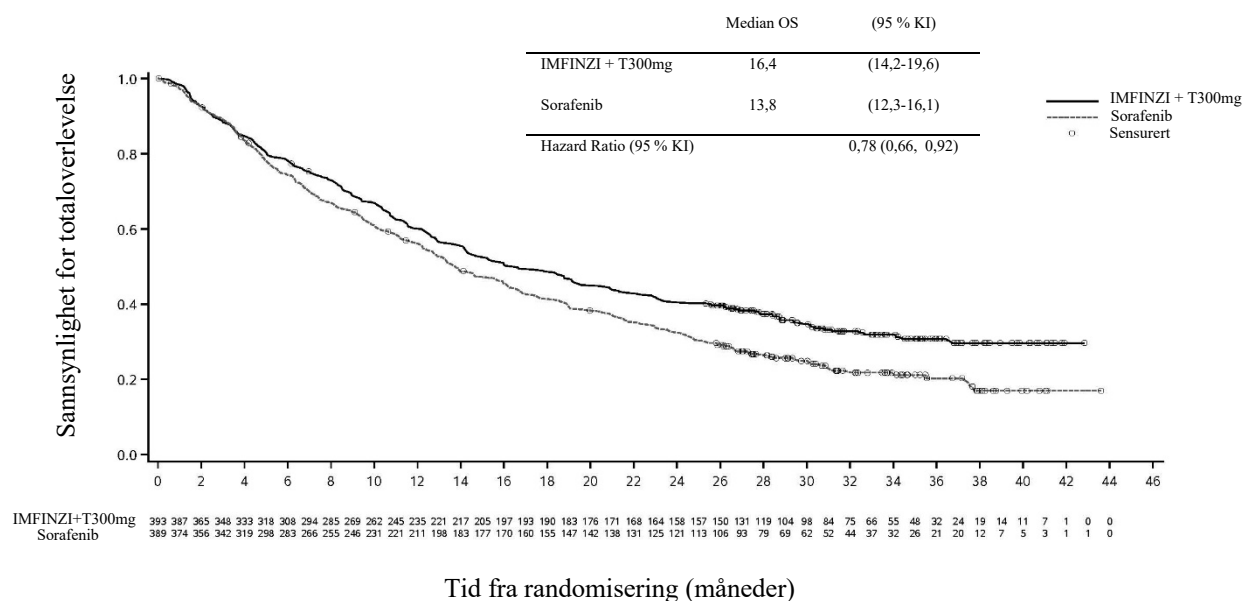
^d Basert på en Lan-DeMets «alpha spending function» med O'Brien Fleming type grense og det faktiske antall hendelser observert, var grensen for erklæring av statistisk signifikans for IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. sorafenib 0,0398 ([Lan and DeMets 1983](#)).

^e Margin for ikke-underlegenhet for HR (IMFINZI vs sorafenib) er 1,08 ved bruk av et 95,67 % konfidensintervall basert på en Lan-DeMets «alpha spending function» med O'Brien Fleming type grense og det faktiske antall hendelser observert ([Lan and DeMets 1983](#)). P-verdi basert på overlegenhetstesting for IMFINZI vs. sorafenib var 0,0674, og statistisk signifikans ble ikke nådd.

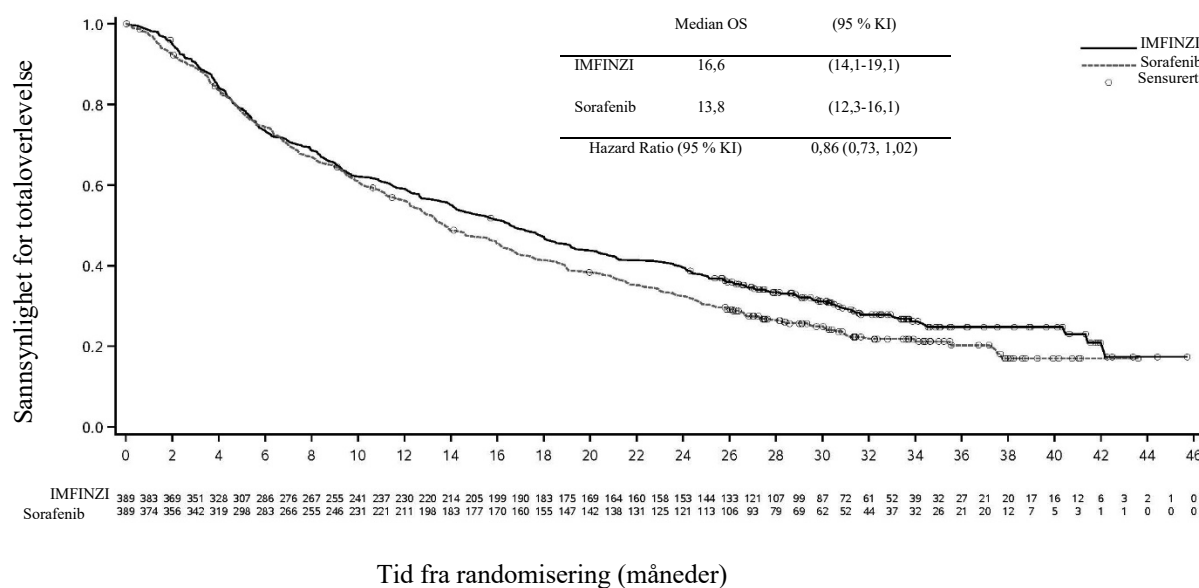
^f Bekreftet objektiv respons.

KI = konfidensintervall

Figur 14. Kaplan-Meier-kurve for OS for IMFINZI i kombinasjon med en enkeltdose 300 mg tremelimumab



Figur 15. Kaplan-Meier-kurve for OS for IMFINZI som monoterapi



Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Studien D419EC00001 var en åpen dosefinnende og dose-ekspanderende multisenterstudie der sikkerheten, den foreløpige effekten og farmakokinetikken til IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab etterfulgt av IMFINZI som monoterapi ble evaluert hos pediatrike pasienter som hadde avanserte maligne solide tumorer (unntatt primærtumorer i sentralnervesystemet) med sykdomsprogresjon, og som det ikke forelå noen standardbehandling for. 50 pediatrike pasienter i alderen 1 til 17 år ble inkludert i studien og hadde følgende kategorier av primærtumorer: nevroblastom, solid tumor og sarkom. Pasientene fikk enten IMFINZI 20 mg/kg i kombinasjon med tremelimumab 1 mg/kg eller IMFINZI 30 mg/kg i kombinasjon med tremelimumab 1 mg/kg intravenøst hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av IMFINZI som monoterapi hver 4. uke. I den dosefinnende fasen ble det gitt en enkelt syklus med IMFINZI som monoterapi før IMFINZI i

kombinasjon med tremelimumab. 8 pasienter i denne fasen avbrøt imidlertid behandlingen før de fikk tremelimumab. Av de 50 pasientene som ble inkludert i studien, fikk 42 IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, og 8 fikk IMFINZI alene. I den dose-ekspanderende fasen ble det rapportert en ORR på 5,0 % (1/20 pasienter) i det respons-evaluerbare analysesettet. Det ble ikke observert noen nye sikkerhetssignaler i forhold til den kjente sikkerhetsprofilen for IMFINZI og tremelimumab hos voksne. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til durvalumab ble evaluert for IMFINZI som eneste virkestoff i kombinasjon med kjemoterapi, i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi og i kombinasjon med tremelimumab.

Farmakokinetikken til durvalumab ble undersøkt hos 2903 pasienter med solide tumorer med doser fra 0,1 til 20 mg/kg administrert intravenøst én gang hver annen, tredje eller fjerde uke som monoterapi. Den farmakokinetiske eksponeringen økte mer enn doseproporsjonalt (ikke-lineær farmakokinetikk) ved doser < 3 mg/kg og doseproporsjonalt (lineær farmakokinetikk) ved doser $\geq$ 3 mg/kg. Steady state ble nådd ved omtrent 16 uker. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte 1878 pasienter som fikk durvalumab som monoterapi i doseområdet $\geq$ 10 mg/kg annenhver uke, var det geometriske gjennomsnittet for distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) 5,64 liter. Clearance (CL) av durvalumab falt over tid, og ga et geometrisk gjennomsnitt for clearance ved steady state (CL_{ss}) på 8,16 ml/t ved dag 365. Fallet i CL_{ss} ble ikke vurdert som klinisk relevant. Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$), basert på CL ved baseline, var omtrent 18 dager. Det var ingen klinisk relevant forskjell mellom farmakokinetikken til durvalumab som eneste virkestoff i kombinasjon med kjemoterapi, i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi og i kombinasjon med tremelimumab. Hovedeliminasjonsveiene til durvalumab er proteinkatabolisme via det retikuloendoteliale system eller målmediert disposisjon.

Spesielle populasjoner

Alder (19-96 år), kroppsvekt (31-149 kg), kjønn, positiv status for antistoff mot legemidlet, albuminnivå, LDH-nivå, kreatininnivå, løselig PD-L1, tumortype, etnisitet eller ECOG funksjonsstatus hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til durvalumab.

Nedsatt nyrefunksjon

Lett (kreatininclearance (CrCL) 60-89 ml/min) og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCL) 30-59 ml/min) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til durvalumab. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL 15-29 ml/min) på farmakokinetikken til durvalumab er ikke kjent. Ettersom IgG monoklonale antistoffer ikke primært elimineres via nyrene, forventes imidlertid ikke en endring i nyrefunksjonen å påvirke eksponeringen for durvalumab.

Nedsatt leverfunksjon

Lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0-1,5 $\times$ ULN og enhver ASAT) eller moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 1,5 til 3 $\times$ ULN og enhver ASAT) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til durvalumab. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3,0 $\times$ ULN og enhver ASAT) på farmakokinetikken til durvalumab er ikke kjent. Ettersom IgG monoklonale antistoffer ikke primært fjernes via leveren, forventes imidlertid ikke en endring av leverfunksjonen å påvirke eksponeringen for durvalumab.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til durvalumab i kombinasjon med tremelimumab ble evaluert i en undersøkelse av 50 pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år i studien D419EC00001. Pasientene fikk enten durvalumab 20 mg/kg i kombinasjon med tremelimumab 1 mg/kg eller durvalumab 30 mg/kg i kombinasjon med tremelimumab 1 mg/kg intravenøst hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av durvalumab som monoterapi hver 4. uke. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var den systemiske eksponeringen for durvalumab hos pediatriske pasienter $\geq$ 35 kg som fikk durvalumab 20 mg/kg hver 4. uke, lik eksponeringen hos voksne som fikk durvalumab 20 mg/kg hver 4. uke, mens hos pediatriske pasienter ($\geq$ 35 kg) som fikk durvalumab 30 mg/kg hver 4. uke, var eksponeringen

ca. 1,5 ganger høyere enn eksponeringen hos voksne som fikk durvalumab 20 mg/kg hver 4. uke. Hos pediatriske pasienter < 35 kg som fikk durvalumab 30 mg/kg hver 4. uke, var den systemiske eksponeringen lik eksponeringen hos voksne som fikk durvalumab 20 mg/kg hver 4. uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet og mutagenitet

Karsinogent og gentoksisk potensial for durvalumab har ikke blitt evaluert.

Reproduksjonstoksikologi

Som rapportert i litteraturen spiller PD-1/PD-L1-signalveien en sentral rolle i å opprettholde graviditeten ved å vedlikeholde den maternelle immuntoleransen overfor fosteret. I allogene graviditetsmodeller i mus førte forstyrrelse av PD-L1-signalveien til en økning i fosterdød. I reproduksjonsstudier med dyr var administrering av durvalumab til gravide cynomolgus-aper fra bekreftet drektighet til fødsel, i eksponeringsnivåer omtrent 18 ganger høyere enn de som er observert med den kliniske dosen på 10 mg/kg durvalumab (basert på AUC), forbundet med overføring gjennom placenta, men ikke med maternell toksisitet eller effekter på embryoføtal utvikling, graviditetsutfall eller postnatal utvikling. Ubetydelige nivåer av durvalumab ble funnet i melken til cynomolgus-aper på dag 28 etter fødsel.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

Trehalosedihydrat

Polysorbat 80

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i opptil 30 dager ved 2 °C til 8 °C og i opptil 24 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C), fra tidspunktet for klargjøring.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser frem til bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C), med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

To pakningsstørrelser av IMFINZI er tilgjengelige:

2,4 ml (totalt 120 mg durvalumab) konsentrat i type 1 hetteglass med elastomerisk propp og grå flip-off aluminiumsforsegling. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

10 ml (totalt 500 mg durvalumab) konsentrat i type 1 hetteglass med elastomerisk propp og hvit flip-off aluminiumsforsegling. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av oppløsningen

IMFINZI kommer som endose hetteglass og inneholder ingen konserveringsmidler. Aseptisk teknikk må brukes.

- Inspiser legemidlet visuelt for partikler og misfarging. IMFINZI er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller partikler er synlige. Ikke rist hetteglasset.
- Trekk opp det nødvendige volumet fra hetteglasset(ene) med IMFINZI og overfør til en intravenøs pose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bland den fortynnete oppløsningen ved å forsiktig snu den opp-ned. Sluttkonsentrasjonen av den fortynnete oppløsningen bør være mellom 1 mg/ml og 15 mg/ml. Ikke frys eller rist oppløsningen.
- Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.

Administrering

- Administrer infusjonsoppløsningen intravenøst i løpet av 1 time gjennom en intravenøs slange med et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line-filter med lav proteinbindingsgrad.
- Ikke administrer andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2018

Dato for siste fornyelse: 24. april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
USA

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Republikken Korea

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMFINZI 50 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
durvalumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml konsentrat inneholder 50 mg durvalumab.
Ett hetteglass på 2,4 ml konsentrat inneholder 120 mg durvalumab.
Ett hetteglass på 10 ml konsentrat inneholder 500 mg durvalumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

IMFINZI 50 mg/ml sterilt konsentrat
durvalumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml

6. ANNET

AstraZeneca AB

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

IMFINZI 50 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning durvalumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva IMFINZI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis IMFINZI
3. Hvordan du blir gitt IMFINZI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IMFINZI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva IMFINZI er og hva det brukes mot

IMFINZI inneholder virkestoffet durvalumab som er et monoklonalt antistoff, et type protein som er laget for å gjenkjenne et spesifikt målstoff i kroppen. IMFINZI virker ved å hjelpe immunsystemet ditt med å bekjempe kreften.

IMFINZI brukes til å behandle en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne. Det brukes alene når ikke-småcellet lungekreft:

- har spredd seg i lungene dine og ikke kan fjernes ved kirurgi, og
- har respondert eller stabilisert seg etter innledende cellegift- og strålebehandling.

Det brukes i kombinasjon med tremelimumab og kjemoterapi når ikke-småcellet lungekreft:

- har spredt seg i begge lungene (og/eller til andre deler av kroppen), ikke kan fjernes ved kirurgi, og
- ikke har vist endringer (mutasjoner) i gener som kalles EGFR (epidermal vekstfaktor-reseptor) eller ALK (anaplastisk lymfomkinase)

IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi brukes til å behandle en type lungekreft som kalles utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) hos voksne. Det brukes når småcellet lungekreft (SCLC):

- har spredd seg i lungene dine (eller til andre deler av kroppen) og
- ikke har blitt behandlet tidligere

IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi brukes til å behandle en type kreft i gallegangene (kolangiokarsinom) og galleblæren som samlet kalles galleveiskreft hos voksne. Det brukes når galleveiskreft:

- har spredt seg i gallegangene og galleblæren (eller til andre deler av kroppen).

IMFINZI brukes alene eller i kombinasjon med tremelimumab til å behandle en type leverkreft kalt avansert eller inoperabelt hepatocellulært karsinom (HCC) hos voksne. Det brukes når hepatocellulært karsinom:

- ikke kan fjernes ved kirurgi (er inoperabel), og
- kan ha spredt seg i leveren din eller til andre deler av kroppen.

Snakk med lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvordan IMFINZI virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt forskrevet til deg.

Når IMFINZI gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, er det viktig at du også leser pakningsvedlegget for de andre legemidlene du får. Snakk med lege dersom du har spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du gis IMFINZI

Du skal ikke bli gitt IMFINZI

- dersom du er allergisk overfor durvalumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Kontakt lege hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du gis IMFINZI dersom:

- du har en autoimmun sykdom (en sykdom der kroppens immunsystem angriper sine egne celler).
- du har hatt en organtransplantasjon.
- du har lungeproblemer eller pusteproblemer.
- du har leverproblemer.

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din før du blir gitt IMFINZI.

Når du gis IMFINZI kan du få noen alvorlige bivirkninger.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger. Det kan hende at legen din gir deg andre legemidler som forhindrer mer alvorlige komplikasjoner, og for å hjelpe med å redusere symptomene dine. Det kan hende at legen din venter med neste dose av IMFINZI eller avbryter behandlingen din med IMFINZI dersom du har:

- **betennelse i lungene:** symptomer kan være nylig oppstått eller forverret hoste, kortpustethet eller brystmerter.
- **betennelse i leveren:** symptomer kan være kvalme eller oppkast, nedsatt sultfølelse, smerter på høyre siden av magen, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, søvnighet, mørk urin eller blødninger og blåmerker som oppstår lettere enn normalt.
- **betennelse i tarmene:** symptomer kan være diaré eller avføring hyppigere enn normalt eller avføring som er svart, tjæret eller klissete med blod eller slim, kraftige magesmerter eller ømhet, tarmperforasjon.
- **betennelse i kjertler** (særlig skjoldbruskkjertelen, binyrene, hypofysen og bukspyttkjertelen): symptomer kan være rask hjerterytme, ekstrem trøtthet, vektøkning eller vekttap, svimmelhet eller besvimelse, håravfall, kuldefølelse, forstoppelse, hodepine som ikke går over eller uvanlige hodepiner, buksmerter, kvalme og oppkast.
- **diabetes type 1:** symptomer kan være høyt blodsukker, økt sult eller tørste, urinering hyppigere enn normalt, rask og dyp pust, forvirring, eller en søtlig lukt av pusten, søtlig eller metallsmak i munnen, eller endret lukt av urin eller svette.
- **betennelse i nyrene:** symptomer kan være redusert urinmengde.
- **betennelse i huden:** symptomer kan være utslett, kløe, blemmer i huden eller sår i munnen eller på andre fuktige overflater.
- **betennelse i hjertemuskulaturen:** symptomer kan være brystmerter, kortpustethet eller uregelmessig hjerterytme.
- **betennelse eller plager i muskulaturen:** symptomer kan være muskelsmerter eller -svakhet eller rask utmattelse av muskulaturen.

- **betennelse i ryggmargen** (transvers myelitt): symptomer kan være smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben, blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingsvansker og forstoppelse.
- **infusjonsrelaterte reaksjoner**: symptomer kan være frysninger eller skjelvinger, kløe eller utslett, rødme, kortpustethet eller hvesende pust, svimmelhet eller feber.
- **hjernebetennelse (encefalitt) eller betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen** (meningitt): symptomer kan være krampeanfall, nakkestivhet, hodepine, feber, frysninger, oppkast, lyssensitivitet, forvirring og søvnighet.
- **betennelse i nervene**: symptomer kan være smerter, svakhet og lammelser i armer og ben (Guillain-Barré syndrom).
- **betennelse i leddene**: tegn og symptomer kan være smerter, hevelse og/eller stivhet i leddene (immunmediert artritt).
- **betennelse i øyet**: tegn og symptomer kan være rødhet i øyet, øyesmerter, lysfølsomhet og/eller synsendringer (uveitt).
- **lavt antall blodplater**: symptomer kan inkludere blødning (neseblod eller blødning i tannkjøttet) og/eller blåmerker.

Dersom du har noen av symptomene listet ovenfor, kontakt legen din umiddelbart.

IMFINZI virker på immunsystemet. Det kan gi betennelse i ulike deler av kroppen. Du kan ha høyere risiko for disse bivirkningene hvis du allerede har en autoimmun sykdom (en tilstand der kroppen angriper egne celler). Du kan også oppleve hyppig oppblussing av den autoimmune sykdommen. I de fleste tilfeller er oppblussingen mild.

Barn og ungdom

IMFINZI skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år, da det ikke har blitt studert hos disse pasientene.

Andre legemidler og IMFINZI

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer plantebaserte legemidler og reseptfrie legemidler.

Graviditet

- Dette legemidlet anbefales ikke under graviditet.
- Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, må du bruke sikker prevensjon mens du er under behandling med IMFINZI, og i minst 3 måneder etter din siste dose.

Amming

- Snakk med lege dersom du ammer.
- Spør legen om du kan amme under eller etter behandling med IMFINZI.
- Det er ikke kjent om IMFINZI skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at IMFINZI har noen påvirkning på din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Dersom du får bivirkninger som kan påvirke din konsentrasjons- og reaksjonsevne må du imidlertid utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner.

3. Hvordan du blir gitt IMFINZI

IMFINZI vil bli gitt mens du er på et sykehus eller klinikk under overvåkning av en erfaren lege.

- Den anbefalte dosen av IMFINZI er 10 mg per kg kroppsvekt annenhver uke, eller 1 500 mg hver 3. eller 4. uke.
- Legen vil gi deg IMFINZI via en infusjon (drypp) i en blodåre i omtrent 1 time.

- Legen din bestemmer hvor mange behandlinger du trenger.
- Avhengig av krefttype du har, kan IMFINZI gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft.
- Når IMFINZI gis i kombinasjon med tremelimumab og kjemoterapi mot lungekreft, vil du først få tremelimumab etterfulgt av IMFINZI og deretter kjemoterapi.
- Når IMFINZI gis i kombinasjon med kjemoterapi mot lungekreft, vil du først få IMFINZI etterfulgt av kjemoterapi.
- Når IMFINZI gis i kombinasjon med tremelimumab mot leverkreft, vil du først få tremelimumab etterfulgt av IMFINZI.
- Les pakningsvedlegget til de andre legemidlene mot kreft for å forstå bruken av disse andre legemidlene. Snakk med legen hvis du har spørsmål om disse medisinene.

Dersom du glemmer en legetime for å få IMFINZI

- Kontakt legen din umiddelbart for å avtale et nytt tidspunkt.
- Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemidlet.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om behandlingen din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du blir gitt IMFINZI, kan du få noen alvorlige bivirkninger (se avsnitt 2).

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger, som har blitt rapportert i kliniske studier med pasienter som kun har fått IMFINZI:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjoner i øvre luftveier
- underaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til trøtthet eller vektøkning
- hoste
- diaré
- magesmerter
- hudutslett eller kløe
- feber
- leddsmerter (artralgi)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige lungeinfeksjoner (lungebetennelse)
- soppinfeksjon i munnen
- infeksjoner i tenner og bløtvev i munnen
- influensalignende sykdom
- overaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til rask hjerterytme eller vekttap
- betennelse i lungene (pneumonitt)
- hes stemme (dysfoni)
- unormale leverprøver (økt aspartat-aminotransferase, økt alanin-aminotransferase)
- nattesvette
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale nyrefunksjonsprøver (økt blodkreatinin)
- smertefull urinering (dysuri)
- hevelse i bena (perifert ødem)
- reaksjon på infusjonen av legemidlet som kan føre til feber og rødme (flushing)
- betennelse i leveren som kan føre til kvalme eller nedsatt sultfølelse (hepatitt)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i skjoldbruskkjertelen (tyreoiditt)
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres av binyrene, som kan føre til trøtthet
- arrdannelse i lungevevet
- blemmedannelse i huden
- betennelse i mage eller tarm (kolitt)
- betennelse i muskulaturen (myositt)
- betennelse i hjertet (myokarditt)
- betennelse i nyrene (nephritt) som kan redusere urinmengden
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- røde, kløende, tørre, skjellaktige flekker av fortykket hud (psoriasis)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- en tilstand som fører til høye blodsukknivåer (diabetes mellitus type 1)
- underaktiv hypofysefunksjon (hypopituitarisme, inkludert diabetes insipidus) som kan føre til trøtthet og økt urinmengde
- en tilstand der muskulaturen blir svak og det er en rask utmattelse av muskulaturen (myasthenia gravis)
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt)
- lavt antall blodplater forårsaket av en immunreaksjon (immunologisk trombocytopeni)
- blærekatarr (cystitt). Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull uriner, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen.
- betennelse i øyet (uveitt)
- betennelse i leddene (immunmediert artritt)

Andre bivirkninger som er rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- betennelse i nervene: (Guillain-Barré syndrom)

Følgende bivirkninger har blitt rapportert i kliniske studier hos pasienter som fikk IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi (hyppigheten og alvorlighetsgraden av bivirkningene kan variere avhengig av hvilken kjemoterapi som gis):

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt antall hvite blodceller
- lavt antall røde blodceller
- lavt antall blodplater
- kvalme, oppkast, forstoppelse, magesmerter, diaré
- unormale leverprøver (økt aspartat-aminotransferase, økt alanin-aminotransferase)
- hårtap
- utslett, rødt hovent utslett, tørr eller kløende hud, betennelse i huden
- feber
- nedsatt sultfølelse
- følelse av å være trøtt eller svak
- hoste

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lavt antall hvite blodceller med tegn på feber
- underaktiv skjoldbruskkjertel (hypothyreose), overaktiv skjoldbruskkjertel (hyperthyreose), betennelse i skjoldbruskkjertel
- mangel på energi, generell ubehags- eller sykdomsfølelse
- betennelse i nervene som forårsaker nummenhet, svakhet, en pirrende følelse eller sviende smerte i armene og bena (perifer nevropati)
- kortpustethet
- alvorlig lungeinfeksjon (pneumoni)

- infeksjoner i tenner og bløtvevet i munnen
- hevelse (ødem)
- hevelse i bena (perifert ødem)
- betennelse i munnen eller leppene
- muskelsmerter (myalgi)
- lungebetennelse (pneumonitt)
- blodpropp i lungene (lungeemboli)
- øvre luftveisinfeksjon
- lavt antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (pancytopeni)
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres av binyrene, som kan føre til trøtthet
- betennelse i leveren som kan føre til kvalme eller nedsatt sultfølelse (hepatitt)
- unormale nyrefunksjonsprøver (økt blodkreatinin)
- smertefull urinering (dysuri)
- reaksjon på infusjonen av legemidlet som kan føre til feber eller rødme (flushing)
- soppinfeksjon i munnen
- leddsmerter (artralgi)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- influensalignende sykdom
- diabetes mellitus type 1
- hes stemme (dysfoni)
- arrdannelse i lungevevet
- betennelse i mage eller tarm (kolitt)
- nattesvette
- røde, kløende, tørre, skjellaktige flekker av fortykket hud (psoriasis)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- blemmedannelse i huden
- betennelse i leddene (immunmediert artritt)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- betennelse i øyet (uveitt)

Følgende bivirkninger har blitt rapportert i kliniske studier blant pasienter som tar IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi (hyppigheten og alvorlighetsgraden av bivirkningene kan variere avhengig av hvilken kjemoterapi som gis):

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjoner i øvre luftveier
- lungeinfeksjon (pneumoni)
- lavt antall røde blodceller
- lavt antall hvite blodceller
- lavt antall blodplater
- underaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til trøtthet eller vektøkning
- nedsatt appetitt
- hoste
- kvalme
- diaré
- forstoppelse
- oppkast
- unormale leverprøver (økt aspartat-aminotransferase, økt alanin-aminotransferase)
- hårtap
- hudutslett
- kløe
- leddsmerter (artralgi)
- følelse av å være trøtt eller svak
- feber

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- influensalignende sykdom
- soppinfeksjon i munnen
- lavt antall hvite blodceller med tegn på feber
- lavt antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (pancytopeni)
- overaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til rask puls eller vekttap
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres av binyrene, som kan føre til trøtthet
- underaktiv hypofyse, betennelse i hypofysen
- betennelse i skjoldbruskkjertelen (tyreoiditt)
- betennelse i nervene som forårsaker nummenhet, svakhet, en pirrende følelse eller sviende smerte i armene og bena (perifer nevropati)
- lungebetennelse (pneumonitt)
- hes stemme (dysfoni)
- betennelse i munnen eller leppene
- unormale funksjonstester av bukspyttkjertel
- magesmerter
- betennelse i mage eller tarm (kolitt)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i leveren som kan føre til kvalme eller nedsatt sultfølelse (hepatitt)
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale nyrefunksjonsprøver (økt blodkreatinin)
- smertefull urinering (dysuri)
- hevelse i bena (perifert ødem)
- reaksjon på infusjonen av legemidlet som kan føre til feber eller rødme (flushing)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- infeksjoner i tenner og bløtvev i munnen
- lavt antall blodplater med tegn på overdreven blødning og dannelse av blåmerker (immunologisk trombocytopeni)
- diabetes insipidus
- diabetes mellitus type 1
- betennelse i hjernen (encefalitt)
- betennelse i hjertet (myocarditt)
- arrdannelse i lungevevet
- blemmedannelse i huden
- nattesvette
- betennelse i huden
- betennelse i muskulaturen (myositt)
- betennelse i muskulatur og blodkar
- betennelse i nyrene (nefritt) som kan redusere urinmengden
- blærekatarr (cystitt). Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerter eller trykk i nedre del av magen
- betennelse i øyet (uveitt)
- betennelse i leddene (immunmediert artritt)

Andre bivirkninger som er rapportert med ikke kjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- en tilstand der muskulaturen blir svak og det er en rask utmattelse av muskulaturen (myasthenia gravis)
- betennelse i nervene (Guillain-Barré syndrom)
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt)
- tarmperforasjon

Følgende bivirkninger har blitt rapportert i kliniske studier blant pasienter som tar IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- underaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til trøtthet eller vektøkning
- hoste
- diaré
- magesmerter
- unormale leverprøver (økt aspartat-aminotransferase, økt alanin-aminotransferase)
- hudutslett
- kløe
- feber
- hevelse i bena (perifert ødem)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- infeksjoner i øvre luftveier
- lungebetennelse (pneumoni)
- influensalignende sykdom
- infeksjoner i tenner og bløtvev i munnen
- overaktiv skjoldbruskkjertel som kan føre til rask puls eller vekttap
- betennelse i skjoldbruskkjertelen (tyreoiditt)
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres av binyrene som kan føre til trøtthet
- betennelse i lungene (pneumonitt)
- unormale funksjonstester av bukspyttkjertel
- betennelse i mage eller tarm (kolitt)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i leveren (hepatitt)
- betennelse i huden
- nattesvette
- muskelsmerter (myalgi)
- unormale nyrefunksjonsprøver (økt blodkreatinin)
- smertefull urinering (dysuri)
- reaksjon på infusjonen av legemidlet som kan føre til feber og rødme (flushing)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- soppinfeksjon i munnen
- underaktiv hypofysefunksjon, betennelse i hypofysen
- en tilstand der muskulaturen blir svak og det er en rask utmattelse av muskulaturen (myasthenia gravis)
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt)
- betennelse i hjertet (myokarditt)
- hes stemme (dysfoni)
- arrdannelse i lungevevet
- blemmedannelse i huden
- betennelse i muskulaturen (myositt)
- betennelse i muskulatur og blodkar
- betennelse i nyrene (nefritt) som kan redusere urinmengden
- betennelse i leddene (immunmediert artritt)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- betennelse i øyet (uveitt)

Andre bivirkninger som er rapportert med ukjent frekvens (kan ikke estimeres ut i fra tilgjengelige data)

- lavt antall blodplater med tegn på økt blødningstendens og dannelse av blåmerker (immunologisk trombocytopeni)
- diabetes insipidus
- diabetes mellitus type 1
- betennelse i nervene (Guillain-Barré syndrom)
- betennelse i hjernen (encefalitt)
- tarmperforasjon
- blærekatarr (cystitt). Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerter eller trykk i nedre del av magen

Snakk med legen din umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene listet ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer IMFINZI

IMFINZI vil bli gitt til deg på sykehus eller klinikk, og helsepersonell er ansvarlig for oppbevaringen. Oppbevaringsdetaljene er som følger:

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglass etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke legemidlet dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler.

Ubrukt oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IMFINZI

Virkestoff er durvalumab.

Én ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg durvalumab.

Hvert hetteglass inneholder enten 500 mg durvalumab i 10 ml konsentrat eller 120 mg durvalumab i 2,4 ml konsentrat.

Andre innholdsstoffer er: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan IMFINZI ser ut og innholdet i pakningen

IMFINZI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler og uten konserveringsmidler.

Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder enten 1 hetteglass på 2,4 ml konsentrat eller 1 hetteglass på 10 ml konsentrat.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrering av infusjonen

- Parenterale legemidler bør undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller partikler er synlige.
- Ikke rist hetteglasset.
- Trekk opp det nødvendige volumet fra hetteglasset(ene) og overfør til en intravenøs pose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å klargjøre en fortynnet oppløsning med en sluttkonsentrasjon fra 1 til 15 mg/ml. Bland den fortynnede oppløsningen ved å forsiktig snu den opp-ned.
- Etter fortynning skal legemidlet brukes umiddelbart. Den fortynnede oppløsningen skal ikke fryses. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i opptil 30 dager ved 2 °C til 8 °C og i opptil 24 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C) fra tidspunktet for klargjøring.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser frem til bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C), med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

- Ved oppbevaring av intravenøse poser i kjøleskap, må de oppnå romtemperatur før de kan tas i bruk. Administrer infusjonsoppløsningen intravenøst i løpet av 1 time med et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line-filter med lav proteinbindingsgrad.
- Ikke administrer andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.
- IMFINZI er en engangsdose. Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for durvalumab har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om «uveitt» og «artritt» fra kliniske studier, litteraturen, spontane rapporter, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom durvalumab og «uveitt» og «artritt» i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder durvalumab, bør endres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data om immunrelaterte bivirkninger hos pasienter med pre-eksisterende autoimmun sykdom behandlet med immunologiske sjekkpunkthemmere fra litteraturen, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom durvalumab og økt risiko for immunrelaterte bivirkninger hos pasienter med pre-eksisterende autoimmun sykdom i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder durvalumab, bør endres tilsvarende.

Etter gjennomgang av PRACs anbefaling er CHMP enig i PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefalingen.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for durvalumab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder durvalumab er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).