Dette dokument er den godkendte produktinformation for IMFINZI. Ændringerne siden den foregående procedure, der berører produktinformationen (EMEA/H/C/004771/II/0069), er understreget.

Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs webside: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>

**BILAG I**

PRODUKTRESUMÉ

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg durvalumab.

Et hætteglas med 2,4 ml koncentrat indeholder 120 mg durvalumab.

Et hætteglas med 10 ml koncentrat indeholder 500 mg durvalumab.

Durvalumab fremstilles i mammale celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant DNA‑teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, fri for synlige partikler. Opløsningen har en pH‑værdi på cirka 6,0 og en osmolalitet på cirka 400 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, efterfulgt af IMFINZI som monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med operabel NSCLC med høj risiko for recidiv og ingen EGFR‑mutationer eller ALK‑omlejringer (for udvælgelseskriterier, se pkt. 5.1).

IMFINZI som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskreden, inoperabel ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne med PD-L1-tumorekspression ≥ 1 % og hvis sygdom ikke er progredieret efter platinbaseret kemo-strålebehandling (se pkt. 5.1).

IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk NSCLC uden sensibiliserende EGFR-mutationer eller ALK-positive mutationer.

Småcellet lungecancer (SCLC)

IMFINZI som monoterapi er indiceret til behandling af småcellet lungecancer i begrænset sygdomsstadie (LS‑SCLC) hos voksne, hvis sygdom ikke er progredieret efter platinbaseret kemo‑strålebehandling.

IMFINZI er i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin indiceret til førstelinjebehandling af voksne med småcellet lungecancer i udvidet sygdomsstadie (ES‑SCLC).

Galdegangscancer (BTC)

IMFINZI er i kombination med gemcitabin og cisplatin indiceret til førstelinjebehandling af voksne med inoperabel eller metastatisk galdegangscancer (BTC).

Hepatocellulært karcinom (HCC)

IMFINZI som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med fremskreden eller inoperabel hepatocellulært karcinom (HCC).

IMFINZI er i kombination med tremelimumab indiceret til førstelinjebehandling af voksne med fremskreden eller inoperabel hepatocellulært karcinom (HCC).

Endometriecancer

IMFINZI i kombination med carboplatin og paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med primær fremskreden eller recidiverende endometriecancer, som er kandidater til systemisk behandling, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med:

* IMFINZI som monoterapi i endometriecancer, som er *mismatch repair deficient* (dMMR)
* IMFINZI i kombination med olaparib i endometriecancer, som er *mismatch repair proficient* (pMMR).

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med erfaring i cancerbehandling.

PD‑L1 test for patienter med lokalt fremskreden NSCLC

Patienter med lokalt fremskreden NSCLC skal evalueres for behandling på baggrund af PD-L1-tumorekspression bekræftet af en valideret test (se pkt. 5.1).

MMR‑test for patienter med endometriecancer

Patienter med endometriecancer skal evalueres for behandling baseret på tumorens MMR‑status bekræftet af en valideret test (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis til monoterapi med IMFINZI og IMFINZI kombinationsbehandling er angivet i tabel 1. IMFINZI administreres som en intravenøs infusion over 1 time.

Når IMFINZI administreres i kombination med andre lægemidler, henvises til produktresuméet for disse lægemidler for yderligere information.

**Tabel 1. Anbefalet dosering af IMFINZI monoterapi og i kombinationsbehandling**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Anbefalet IMFINZI‑dosis** | **Behandlingsvarighed** |
| **Monoterapi** | | |
| Lokalt fremskreden NSCLC | 10 mg/kg hver 2. uge eller  1.500 mg hver 4. ugea | Indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt 12 månederb |
| LS-SCLC | 1.500 mg hver 4. ugea | Indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller maksimalt 24 måneder |
| HCC | 1.500 mg hver 4. ugea | Indtil sygdomsprogression eller indtil uacceptabel toksicitet |
| **Kombinationsbehandling** | | |
| Operabel NSCLC | 1.500 mgc i kombination med platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i op til 4 cyklusser før operation,  efterfulgt af 1.500 mg monoterapi hver 4. uge i op til 12 cyklusser efter operation. | Neoadjuverende fase: indtil sygdomsprogression, der udelukker definitiv kirurgi, eller uacceptabel toksicitet.  Adjuverende fase: indtil recidiv, uacceptabel toksicitet eller maksimalt 12 cyklusser efter operation. |
| Metastatisk NSCLC | Under platinbaseret kemoterapi:  1.500 mgd i kombination med tremelimumab 75 mgd og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge (21 dage) i 4 cyklusser (12 uger)  Post‑platinbaseret kemoterapi:  1.500 mg hver 4. uge som monoterapi og histologibaseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexede hver 4. uge  En 5. dosis af tremelimumab 75 mgf,g bør gives i uge 16 sammen med IMFINZI | Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet |
| ES‑SCLC | 1.500 mgh i kombination med kemoterapi hver 3. uge (21 dage) i 4 cyklusser, efterfulgt af 1.500 mg hver 4. uge som monoterapi | Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet |
| BTC | 1.500 mgi i kombination med kemoterapi hver 3. uge (21 dage) op til 8 cyklusser, efterfulgt af 1.500 mg hver 4. uge som monoterapi | Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet |
| HCC | IMFINZI 1.500 mgj administreret i kombination med 300 mgj tremelimumab som en enkelt dosis ved cyklus 1/dag 1,  efterfulgt af IMFINZI monoterapi hver 4. uge | Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet |
| Endometriecancer | 1.120 mg i kombination med carboplatin og paclitaxel hver 3. uge (21 dage) i minimum 4 og op til 6 cyklusser,  efterfulgt af IMFINZI 1.500 mgk hver 4. uge som monoterapi (dMMR‑patienter) eller i kombination med olaparib 300 mg to gange dagligt (pMMR‑patienter) | Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet |

a Patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage en vægtbaseret dosering, svarende til IMFINZI 10 mg/kg hver 2. uge eller 20 mg/kg hver 4. uge som monoterapi, indtil vægten stiger til over 30 kg.

b Det anbefales at fortsætte behandlingen hos klinisk stabile patienter med initial evidens for sygdomsprogression indtil sygdomsprogression er bekræftet.

c Operable NSCLC‑patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal have en vægtbaseret dosering af IMFINZI på 20 mg/kg. I kombination med platinbaseret kemoterapi er dosis 20 mg/kg hver 3. uge (21 dage) før operationen, efterfulgt af monoterapi på 20 mg/kg hver 4. uge efter operationen, indtil vægten stiger til mere end 30 kg.

d Patienter med metastastisk NSCLC og en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til 20 mg/kg IMFINZI indtil vægten stiger til over 30 kg. Patienter med en legemsvægt på 34 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering svarende til 1 mg/kg tremelimumab indtil vægten stiger til over 34 kg.

e Overvej vedligeholdelsesadministration af pemetrexed til patienter med ikke-planocellulære tumorer, som modtog behandling med pemetrexed og carboplatin/cisplatin i den platinbaserede kemoterapifase.

f I tilfælde af dosisforsinkelse(r) kan en femte dosis tremelimumab gives efter uge 16 sammen med IMFINZI.

g Hvis patienterne får færre end 4 cyklusser af platinbaseret kemoterapi, skal de resterende cyklusser af tremelimumab (op til i alt 5) sammen med IMFINZI gives efter fasen med platinbaseret kemoterapi.

h ES‑SCLC‑patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage en vægtbaseret dosering af IMFINZI på 20 mg/kg. I kombination med kemoterapi gives dosis hver 3. uge (21 dage), efterfulgt af 20 mg/kg hver 4. uge som monoterapi, indtil vægten stiger til over 30 kg.

i BTC‑patienter med en legemsvægt på 36 kg eller derunder skal modtage en vægtbaseret dosering af IMFINZI på 20 mg/kg. I kombination med kemoterapi gives dosis hver 3. uge (21 dage), efterfulgt af 20 mg/kg hver 4. uge som monoterapi, indtil vægten stiger til over 36 kg.

j HCC‑patienter med en legemsvægt på 30 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering, svarende til 20 mg/kg IMFINZI, indtil vægten stiger til mere end 30 kg. Patienter med en legemsvægt på 40 kg eller derunder skal modtage vægtbaseret dosering, svarende til 4 mg/kg tremelimumab, indtil vægten stiger til mere end 40 kg.

k Patienter med endometriecancer med en legemsvægt på 30 kg eller derunder i vedligeholdelsesfasen skal modtage vægtbaseret dosering, svarende til IMFINZI ved 20 mg/kg, indtil vægten stiger til mere end 30 kg.

Det anbefales ikke at øge eller nedsætte dosis. På baggrund af individuel sikkerhed og tolerance kan udsættelse af dosis eller seponering være nødvendig, se tabel 2.

Retningslinjerne for behandling af immunmedierede og ikke‑immunmedierede bivirkninger er beskrevet i Tabel 2 (der henvises til pkt. 4.4, for yderligere behandlingsanbefalinger, overvågnings- og evalueringsoplysninger).

**Tabel 2. Behandlingsmodifikationer for IMFINZI eller IMFINZI i kombination med andre produkter**

| **Bivirkninger** | **Sværhedsgrad**a | **Behandlings-modifikation** |
| --- | --- | --- |
| **Immunmedierede bivirkninger** | | |
| Immunmedieret pneumonitis/interstitiel lungesygdom | Grad 2 | Tilbagehold dosis |
| Grad 3 eller 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret hepatitis | ALAT eller ASAT > 3 ‑ < 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 ‑ < 3 x ULN | Tilbagehold dosis |
| ALAT eller ASAT >5 ‑ ≤ 10 x ULN | Tilbagehold IMFINZI og serponér permanent tremelimumab (når det er passende) |
| Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin > 2 x ULNb | Permanent seponering |
| ALAT eller ASAT >10 x ULN eller total bilirubin >3 x ULN |
| Immunmedieret hepatitis ved HCC (eller sekundær tumorinvolvering i leveren med unormale baselineværdier)c | ALAT eller ASAT > 2,5 - ≤ 5 x BLV og ≤ 20 x ULN | Tilbagehold dosis |
| 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 ULNb | Tilbagehold IMFINZI og serponér permanent tremelimumab (når det er passende). |
| ALAT eller ASAT > 7 x BLV eller > 20 ULN alt efter hvad der indtræffer først,  eller bilirubin > 3 X ULN | Permanent seponering |
| Immunmedieret colitis eller diarré | Grad 2 | Tilbagehold dosis |
| Grad 3 for IMFINZI som monoterapi | Tilbagehold dosis |
| Grad 3 for IMFINZI + tremelimumab | Permanent seponering af tremelimumabd |
| Grad 4 | Permanent seponering |
| Intestinal perforatione | ENHVER grad | Permanent seponering |
| Immunmedieret hyperthyreoidisme, thyroiditis | Grad 2‑4 | Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil |
| Immunmedieret hypothyreoidisme | Grad 2‑4 | Ingen ændring |
| Immunmedieret adrenal insufficiens eller hypofysitis/  hypopituitarisme | Grad 2‑4 | Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil |
| Immunmedieret type 1‑diabetes mellitus | Grad 2‑4 | Ingen ændringer |
| Immunmedieret nefritis | Grad 2 med serumkreatinin >1,5‑3 x (ULN eller *baseline*) | Tilbagehold dosis |
| Grad 3 med serumkreatinin >3 x *baseline* eller >3‑6 x ULN; Grad 4 med serumkreatinin >6 x ULN | Permanent seponering |
| Immunmedieret udslæt eller dermatitis (herunder pemfigoid) | Grad 2 i >1 uge | Tilbagehold dosis |
| Grad 3 |
| Grad 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret myokarditis | Grad 2‑4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret myositis/polymyositis/ rabdomyolyse | Grad 2 eller 3 | Tilbagehold dosisf |
| Grad 4 | Permanent seponering |
| Infusionsrelaterede reaktioner | Grad 1 eller 2 | Afbryd eller nedsæt infusionshastigheden |
| Grad 3 eller 4 | Permanent seponering |
| Infektion | Grad 3 eller 4 | Tilbagehold dosis indtil klinisk stabil |
| Immunmedieret myasthenia gravis | Grad 2-4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret transversel myelitis | Alle grader | Permanent seponering |
| Immunmedieret meningitis | Grad 2 | Tilbagehold dosis |
| Grad 3 eller 4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret encephalitis | Grad 2‑4 | Permanent seponering |
| Immunmedieret Guillain-Barré syndrome | Grad 2‑4 | Permanent seponering |
| Andre immunmedierede bivirkningerg | Grad 2 eller 3 | Tilbagehold dosis |
| Grad 4 | Permanent seponering |
| **Ikke‑immunmedierede bivirkninger** | | |
| Aplasi af røde blodceller (PRCA)h | Alle grader | Permanent seponering |
| Andre ikke‑immunmedierede bivirkninger | Grad 2 eller 3 | Tilbagehold dosis indtil ≤ Grad 1 eller tilbagevenden til baseline |
| Grad 4 | Permanent seponeringi |

a Almindelige terminologikriterier for bivirkninger, version 4.03. ALAT: alaninaminotransferase; ASAT: aspartataminotransferase; ULN: Øvre grænse for normal; BLV: *baseline*værdi.

b For patienter med andre årsager følges anbefalingerne for øget ASAT eller ALAT uden samtidige stigninger i bilirubin.

c Hvis ASAT og ALAT er mindre end eller lig med ULN ved *baseline* hos patienter med leverinvolvering, skal durvalumab tilbageholdes eller permanent seponeres, baseret på anbefalinger for hepatitis uden leverinvolvering.

d Seponer permanent tremelimumab for Grad 3; behandling med durvalumab kan dog genoptages, når bivirkningen er forsvundet.

e Bivirkningen er kun forbundet med IMFINZI i kombination med tremelimumab.

f Seponer IMFINZI permanent, hvis bivirkningen ikke reduceres til ≤ Grad 1 inden for 30 dage, eller hvis der er tegn på respirationsinsufficiens.

g Omfatter immuntrombocytopeni, pankreatitis, immunmedieret artritis, uveitis, ikke-infektiøs cystitis og polymyalgia rheumatica.

h Bivirkningen er kun associeret, når vedligeholdelsesbehandlingen med olaparib anvendes i kombination med IMFINZI efter behandling med IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi.

i Med undtagelse af Grad 4 laboratorieabnormiteter, for hvilke beslutningen om at seponere bør baseres på ledsagende kliniske tegn/symptomer og klinisk vurdering.

Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen bør IMFINZI og/eller tremelimumab tilbageholdes og kortikosteroider administreres (der henvises til pkt. 4.4). Efter tilbageholdelse kan IMFINZI og/eller tremelimumab genoptages inden for 12 uger, hvis bivirkningerne forbedres til ≤Grad 1, og kortikosteroiddosis er reduceret til ≤10 mg prednison eller tilsvarende pr. dag. IMFINZI og tremelimumab skal seponeres permanent ved tilbagevendende Grad 3 (alvorlige) immunmedierede bivirkninger og for alle Grad 4 (livstruende) immunmedierede bivirkninger, undtagen endokrinopatier, der kontrolleres med substitutionshormoner.

Særlige populationer

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter (≥65 år) (se pkt. 5.1).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering af IMFINZI anbefales ikke til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at drage konklusioner for denne population (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering af IMFINZI anbefales ikke til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Data fra patienter med svært nedsat leverfunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

IMFINZIs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt, hvad angår NSCLC, SCLC, BTC og HCC. Der foreligger ingen data. Uden for de godkendte indikationer er IMFINZI i kombination med tremelimumab blevet undersøgt hos børn i alderen 1 til 17 år med neuroblastom, solid tumor og sarkom, men studiets resultater gjorde det ikke muligt at konkludere, at fordelene ved denne brug opvejer risiciene. De aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administration

IMFINZI er beregnet til intravenøs anvendelse. Det skal administreres som en intravenøs infusionsopløsning over 1 time (se pkt. 6.6).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

*IMFINZI i kombination med kemoterapi*

Ved NSCLC, ES-SCLC og BTC, når IMFINZI gives i kombination med kemoterapi, gives IMFINZI først efterfulgt af kemoterapi på samme dag.

*IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi*

Når IMFINZI gives i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi, gives tremelimumab først, efterfulgt af IMFINZI og derefter platinbaseret kemoterapi på den samme doseringsdag.

Når IMFINZI gives i kombination med en femte dosis af tremelimumab og vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed i uge 16, gives tremelimumab først, efterfulgt af IMFINZI og derefter vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed på den samme doseringsdag.

IMFINZI, tremelimumab og platinbaseret kemoterapi administreres som separate intravenøse infusioner. IMFINZI og tremelimumab gives hver over 1 time. For platinbaseret kemoterapi henvises til produktresuméet for oplysninger om administration. For vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed henvises til produktresuméet for oplysninger om administration. Der bør anvendes separate infusionsposer og filtre til hver infusion.

Under cyklus 1 skal tremelimumab efterfølges af IMFINZI, der starter ca. 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af tremelimumab-infusionen. Platinbaseret kemoterapi‑infusion skal starte cirka 1 time (maksimalt 2 timer) efter afslutningen af IMFINZI-infusionen. Hvis der ikke er nogen klinisk signifikante betænkeligheder under cyklus 1, kan efterfølgende cyklusser med IMFINZI gives umiddelbart efter tremelimumab efter lægens skøn, og tidsrummet mellem afslutningen af IMFINZI-infusionen og starten af kemoterapien kan reduceres til 30 minutter.

*IMFINZI i kombination med tremelimumab*

Ved inoperabel HCC, når IMFINZI administreres i kombination med tremelimumab, skal tremelimumab administreres før IMFINZI på samme dag. IMFINZI og tremelimumab administreres som separate intravenøse infusioner. Se produktresuméet for tremelimumab angående doseringsoplysninger.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Se pkt. 4.2, tabel 2 for anbefalede behandlingsmodifikationer.

Ved formodede immunmedierede bivirkninger bør der udføres tilstrækkelig evaluering for at bekræfte ætiologi eller udelukke alternative ætiologier. Baseret på sværhedsgraden af bivirkningen bør IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab tilbageholdes eller seponeres permanent. Behandling med kortikosteroider eller endokrin behandling bør initieres. Ved hændelser, der kræver kortikosteroidbehandling, og ved forbedring til ≤ Grad 1, bør nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes over mindst 1 måned. Overvej at øge dosis af kortikosteroider og/eller bruge yderligere systemiske immunsuppressiva, hvis der er forværring eller ingen forbedring.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Immunmedieret pneumonitis

Immunmedieret pneumonitis eller interstitiel lungesygdom, defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI, IMFINZI i kombination med tremelimumab eller IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Ved Grad 2‑hændelser bør en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende påbegyndes efterfulgt af nedtrapning. Ved Grad 3‑ eller 4‑hændelser bør en startdosis på 2‑4 mg/kg/dag methylprednisolon eller tilsvarende initieres efterfulgt af nedtrapning.

*Pneumonitis og strålingspneumonitis*

Strålingspneumonitis observeres hyppigt hos patienter, der modtager strålebehandling af lungerne, og den kliniske præsentation af pneumonitis og strålingspneumonitis er meget ens. I PACIFIC-studiet forekom pneumonitis eller strålingspneumonitis hos patienter, der havde afsluttet behandling med mindst 2 behandlingscykler samtidig kemostråling inden for 1 til 42 dage før studiebehandlingens begyndelse, hos 161 (33,9 %) patienter i den gruppe, der fik IMFINZI, og 58 (24,8 %) i placebogruppen, inklusive Grad 3 (3,4 % versus 3,0 %) og Grad 5 (1,1 % versus 1,7 %). I AEGEAN‑studiet forekom pneumonitis og strålingspneumonitis hos patienter, der havde modtaget postoperativ strålebehandling (PORT), hos 10 (33,3 %) patienter i den gruppe, der fik IMFINZI, og 3 (11,1 %) patienter i placebogruppen, herunder 2 patienter med maksimal Grad 3 (6,7 %) i den gruppe, der fik IMFINZI.

I ADRIATIC-studiet med patienter, der havde afsluttet kemo-strålebehandling inden for 1 til 42 dage før initiering af studiebehandlingen, forekom pneumonitis eller strålingspneumonitis hos 100 (38,2 %) patienter i gruppen behandlet med IMFINZI og 80 (30,2 %) i placebogruppen, herunder Grad 3 (3,1 % *versus* 2,3 %) og Grad 5 (0,4 % *versus* 0,0 %).

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis eller strålingspneumonitis. Mistænkt pneumonitis bør bekræftes med røntgenbillede og behandles som anbefalet i pkt. 4.2, idet andre infektiøse og sygdomsrelaterede ætiologier bør udelukkes.

Immunmedieret hepatitis

Immunmedieret hepatitis, defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Niveauet af alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, total bilirubin og alkalisk fosfatase skal monitoreres før initiering af behandlingen og før hver efterfølgende infusion. Yderligere monitorering bør overvejes på baggrund af en klinisk vurdering. Immunmedieret hepatitis bør behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for alle grader.

Immunmedieret colitis

Immunmedieret colitis eller diarré, defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Bivirkninger i form af intestinal perforation og perforation af colon blev rapporteret hos patienter, der fik IMFINZI i kombination med tremelimumab. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på colitis/ diarré og intestinal perforation og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2‑4. Kontakt straks en kirurg, hvis der er mistanke om tarmperforering af ENHVER grad.

Immunmedieret endokrinopati

*Immunmedieret hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme og thyroiditis*

Immunmedieret hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme og thyroiditis forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi, og hypothyreoidisme kan følge hyperthyreoidisme (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for unormale thyroideafunktionsprøver før og periodisk under behandling og som indiceret på baggrund af klinisk vurdering. Immunmedieret hypothyreoidisme, hyperthyreoidisme og thyroiditis bør behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Ved immunmedieret hypothyroidisme initieres thyreoideahormonerstatning som klinisk indiceret for Grad 2‑4. Ved immunmedieret hyperthyroidisme/thyroiditis kan symptomatisk behandling implementeres for Grad 2‑4.

*Immunmedieret adrenal insufficiens*

Immunmedieret adrenal insufficiens forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på adrenal insufficiens. Ved symptomatisk adrenal insufficiens bør patienter behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning og hormonerstatning som klinisk indiceret for Grad 2‑4.

*Immunmedieret type 1‑diabetes mellitus*

Immunmedieret type 1‑diabetes mellitus, som først kan vise sig som diabetisk ketoacidose, der kan være dødelig, hvis den ikke opdages tidligt, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på type 1‑diabetes mellitus. Ved symptomatisk type 1‑diabetes mellitus bør patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Behandling med insulin kan påbegyndes som klinisk indiceret for Grad 2‑4.

*Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme*

Immunmedieret hypofysitis eller hypopituitarisme forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for kliniske tegn og symptomer på hypofysitis eller hypopituitarisme. Ved symptomatisk hypofysitis eller hypopituitarisme bør patienterne behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning og en hormonerstatning som klinisk indiceret for Grad 2‑4.

Immunmedieret nefritis

Immunmedieret nefritis, defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for unormale nyrefunktionsprøver før og periodisk under behandling med IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2‑4.

Immunmedieret udslæt

Immunmedieret udslæt eller dermatit (herunder pemfigoid), defineret som behandlingskrævende med systemiske kortikosteroider og uden klar alternativ ætiologi, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Tilfælde af Stevens‑Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapporteret hos patienter behandlet med PD‑1‑hæmmere. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på udslæt eller dermatit og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning ved Grad 2 > 1 uge eller Grad 3 og 4.

Immunmedieret myokarditis

Immunmedieret myokarditis, som kan være dødeligt, forekom hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på immunmedieret myokarditis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 2‑4 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2‑4. Hvis der ikke er nogen forbedring inden for 2 til 3 dage på trods af kortikosteroider, skal der straks initieres yderligere immunsuppressiv behandling. Efter resolution (Grad 0) bør nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes i mindst 1 måned.

Immunmedieret pankreatitis

Immunmedieret pankreatitis forekom hos patienter, der fik IMFINZI i kombination med tremelimumab og kemoterapi eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på immunmedieret pankreatitis og behandles som anbefalet i pkt. 4.2.

Andre immunmedierede bivirkninger

I betragtning af virkningsmekanismen for IMFINZI eller for IMFINZI i kombination med tremelimumab kan andre potentielle immunmedierede bivirkninger forekomme. Følgende immunmedierede bivirkninger er observeret hos patienter, der blev behandlet med IMFINZI monoterapi eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi: myasthenia gravis, transversel myelitis, myositis, polymyositis, rabdomyolyse, meningitis, encefalitis, Guillain-Barré syndrom, immuntrombocytopeni, immunmedieret artritis, uveitis, ikke-infektiøs cystitis og polymyalgia rheumatica (se pkt. 4.8). Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer og behandles som anbefalet i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en startdosis på 1‑2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende efterfulgt af nedtrapning for Grad 2‑4.

Infusionsrelaterede reaktioner

Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der fik IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Infusionsrelaterede reaktioner skal behandles som anbefalet i pkt. 4.2. For Grad 1 eller 2 sværhedsgrad kan præmedicinering til profylakse af efterfølgende infusionsreaktioner overvejes. For Grad 3 eller 4 skal alvorlige infusionsrelaterede reaktioner håndteres i henhold til institutionel standard, passende retningslinjer for klinisk praksis og/eller samfundsmæssige retningslinjer.

Patienter med præeksisterende autoimmun sygdom

Hos patienter med præeksisterende autoimmun sygdom (AID) tyder data fra observationsstudier på en øget risiko for immunrelaterede bivirkninger efter behandling med immuncheckpoint-hæmmere sammenlignet med patienter uden præeksisterende AID. Derudover var opblussen af den underliggende AID hyppig, men de fleste tilfælde var milde og håndterbare.

Sygdomsspecifikke forholdsregler (BTC)

*Cholangitis og infektioner i galdegangene*

Cholangitis og infektioner i galdegangene er ikke ualmindeligt hos patienter med fremskreden BTC. Cholangitisepisoder blev rapporteret i TOPAZ‑1 i begge behandlingsgrupper (14,5 % [IMFINZI + kemoterapi] *versus* 8,2 % [placebo + kemoterapi]); disse forekom oftest i forbindelse med galdevejsstent og var ikke immunmedieret i ætiologi. Patienter med BTC (særligt dem med galdevejsstent) skal monitoreres nøje for udvikling af cholangitis eller infektioner i galdevejene, før initiering af behandlingen og regelmæssigt derefter.

Behandlingsspecifik forholdsregel (IMFINZI i kombination med olaparib i endometriecancer)

*Hæmatologisk toksicitet*

Aplasi af røde blodceller (PRCA) (se pkt. 4.8) blev rapporteret, når vedligeholdelsesbehandling med olaparib blev anvendt i kombination med IMFINZI, efterfulgt af behandling med IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi. Hvis PRCA bekræftes, skal behandling med IMFINZI og olaparib seponeres.

Autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA) blev rapporteret, når vedligeholdelsesbehandling med olaparib blev anvendt i kombination med IMFINZI, efterfulgt af behandling med IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi. Hvis AIHA bekræftes, skal behandling med IMFINZI og olaparib seponeres.

*Metastatisk NSCLC*

Der foreligger begrænsede data om ældre patienter (≥ 75 år), der behandles med IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1). Det anbefales nøje at overveje de potentielle fordele og ulemper ved denne behandling for den individuelle patient.

Patienter udelukket fra kliniske studier

Patienter med følgende blev udelukket fra kliniske studier: en *baseline* ECOG‑performance score ≥ 2; aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom inden for 2 år efter studiestart; en immun­defekt i anamnesen; alvorlige immunmedierede bivirkninger i anamnesen; medicinske tilstande, der krævede systemisk immunosuppression, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende); ukontrollerede interkurrente sygdomme; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv-infektion eller patienter, der fik levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter start af IMFINZI. I mangel på data bør durvalumab anvendes med forsigtighed til disse populationer efter nøje overvejelse af den potentielle fordel/risiko på individuel basis.

Sikkerheden af samtidig profylaktisk kraniel bestråling (PCI) og IMFINZI hos patienter med ES‑SCLC er ikke kendt.

Se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger om eksklusionskriterier for hvert specifikt studie.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Anvendelse af systemiske kortikosteroider eller immunosuppressiva før opstart med durvalumab, med undtagelse af fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller tilsvarende) anbefales ikke på grund af deres potentielle interferens med den farmakodynamiske aktivitet og virkning af durvalumab. Dog kan systemiske kortikosteroider eller andre immuno­suppressiva anvendes efter opstart med durvalumab til behandling af immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4).

Der er ikke udført nogen formelle farmakokinetiske (PK) lægemiddelinteraktionsstudier med durvalumab. Da de primære eliminationsveje for durvalumab er proteinkatabolisme via det reticuloendotheliale system eller target‑medieret fordeling, forventes ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner. Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem durvalumab og kemoterapi blev vurderet i CASPIAN‑studiet og viste, at samtidig behandling med durvalumab ikke påvirkede farmakokinetikken af etoposid, carboplatin eller cisplatin. Derudover havde samtidig behandling med kemoterapi ikke nogen betydningsfuld indvirkning på farmakokinetikken af durvalumab baseret på populationsfarmakokinetisk analyse. Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem durvalumab i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi blev vurderet i POSEIDON‑studiet og viste ingen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske interaktioner mellem tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabin, pemetrexed, carboplatin eller cisplatin ved samtidig behandling. Derudover var eksponeringen for durvalumab i DUO‑E‑studiet den samme i begge behandlingsarme, hvilket indikerer, at der ikke var nogen klinisk betydningsfulde farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner mellem durvalumab og olaparib, selvom eksponering for olaparib ikke blev målt igennem studiet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder/kontraception

Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med durvalumab og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis af durvalumab.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af durvalumab hos gravide kvinder. På baggrund af dets virknings­mekanisme har durvalumab potentialet til at påvirke opretholdelsen af graviditeten, og i en muse‑allogen graviditets­model viste forstyrrelsen af PD-L1 signalet at resultere i en stigning i fostertab. Dyreforsøg med durvalumab indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Humant IgG1 er kendt for at passere placenta-barrieren, og placenta‑overførsel af durvalumab blev bekræftet i dyrestudier. Durvalumab kan muligvis forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde og bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Amning

Det vides ikke, om durvalumab udskilles i human modermælk. Tilgængelige toksikologiske data hos cynomolgus‑aber har vist lave niveauer af durvalumab i modermælk på dag 28 efter fødslen (se pkt. 5.3). Hos mennesker kan antistoffer overføres til modermælk, men potentialet for absorption og skade på den nyfødte er ukendt. En potentiel risiko for det ammede barn kan dog ikke udelukkes. Der skal tages en beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes eller om behandling med durvalumab skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om de potentielle virkninger af durvalumab på fertilitet hos mennesker eller dyr.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Durvalumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

*IMFINZI som monoterapi*

Sikkerheden af IMFINZI som monoterapi er baseret på puljede data for 4.642 patienter på tværs af flere tumortyper. IMFINZI blev administreret som en dosis på 10 mg/kg hver 2. uge, 20 mg/kg hver 4. uge eller 1.500 mg hver 4. uge. De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var hoste/produktiv hoste (18,1 %), diarré (15,1 %), udslæt (15,0 %), artralgi (12,4 %), pyreksi (12,5 %), abdominalsmerter (11,8 %), øvre luftvejsinfektioner (11,8 %), pruritus (11,1 %) og hypothyroidisme (11,6 %). De mest almindelige (> 2 %) NCI CTCAE Grad ≥ 3 bivirkninger var pneumoni (3,4 %), øget aspartataminotransferase/øget alaninaminotransferase (2,5 %).

IMFINZI blev seponeret på grund af bivirkninger hos 3,9 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var pneumonitis (1,1 %) og pneumoni (0,8 %).

IMFINZI blev forsinket eller afbrudt på grund af bivirkninger hos 13,1 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisforsinkelse eller -afbrydelse var pneumoni (2,3 %) og øget aspartataminotransferase/øget alaninaminotransferase (2,0 %).

Sikkerheden af IMFINZI som monoterapi hos patienter behandlet for HCC er baseret på data fra 492 patienter og var i overensstemmelse med den overordnede sikkerhedsprofil i IMFINZI monoterapipuljen (N = 4.642). De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var øget ASAT/øget ALAT (20,3 %), abdominalsmerter (17,9 %), diarré (15,9 %), pruritus (15,4 %) og udslæt (15,2 %). De mest almindelige (> 2 %) Grad ≥ 3 bivirkninger var øget ASAT/øget ALAT (8,1 %) og abdominalsmerter (2,2 %).

IMFINZI blev seponeret på grund af bivirkninger hos 3,7 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var øget ASAT/øget ALAT (0,8 %) og hepatitis (0,6 %).

IMFINZI blev forsinket eller afbrudt på grund af bivirkninger hos 11,6 % af patienterne. Den mest almindelige bivirkning, der førte til dosisforsinkelse eller ‑afbrydelse, var øget ASAT/øget ALAT (5,9 %).

*IMFINZI i kombination med kemoterapi*

Sikkerheden af IMFINZI givet i kombination med kemoterapi er baseret på puljede data for 1.239 patienter fra fire studier (TOPAZ‑1, CASPIAN, DUO‑E og AEGEAN). De mest almindelige bivirkninger (> 10 %) var neutropeni (42,3 %), anæmi (41,6 %), træthed (34,5 %), kvalme (34,4 %), obstipation (25,9 %), alopeci (24,1 %), trombocytopeni (23,4 %), nedsat appetit (20,3 %), udslæt (19,2 %), perifer neuropati (18 %), diarré (17,2 %), leukopeni (16,5 %), opkastning (15,8 %), abdominalsmerter (15,2 %), hoste/produktiv hoste (12,2 %), pruritus (12,1 %), artralgi (12 %), hypothyroidisme (11,5 %), pyreksi (11,1 %) og forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (10,9 %). De mest almindelige (> 2 %) NCI CTCAE Grad ≥ 3 bivirkninger var neutropeni (26,9 %), anæmi (13,6 %), trombocytopeni (7,8 %), leukopeni (5,5 %), træthed (3,1 %), pneumoni (2,3 %) og febril neutropeni (2,2 %).

IMFINZI blev seponeret på grund af bivirkninger hos 5 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, som medførte seponering af behandlingen, var pneumonitis (0,8 %) og udslæt (0,7 %).

IMFINZI blev forsinket eller afbrudt på grund af bivirkninger hos 30,8 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, som medførte dosisforsinkelse eller ‑afbrydelse, var neutropeni (14,0 %), trombocytopeni (5,4 %), anæmi (4,7 %), leukopeni (2,4 %), forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (2,0 %), træthed (1,6 %), udslæt (1,5 %) og pneumonitis (1,3 %).

*IMFINZI i kombination med tremelimumab 75 mg og platinbaseret kemoterapi*

Sikkerheden af IMFINZI givet i kombination med tremelimumab 75 mg og kemoterapi er baseret på data fra 330 patienter med metastatisk NSCLC. De mest almindelige (> 20 %) bivirkninger var anæmi (49,7 %), kvalme (41,5 %), neutropeni (41,2 %), træthed (36,1 %), udslæt (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %) og diarré (21,5 %). De mest almindelige (> 2 %) NCI CTCAE Grad ≥ 3 bivirkninger var neutropeni (23,9 %), anæmi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), træthed (5,2 %), øget lipase (3,9 %), øget amylase (3,6 %), febril neutropeni (2,4 %), colitis (2,1 %) og øget aspartataminotransferase/øget alaninaminotransferase (2,1 %).

IMFINZI blev seponeret på grund af bivirkninger hos 8,5 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var pneumoni (2,1 %) og colitis (1,2 %).

IMFINZI blev afbrudt på grund af bivirkninger hos 49,4 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisafbrydelse var neutropeni (16,1 %), anæmi (10,3 %), trombocytopeni (7,3 %), leukopeni (5,8 %), pneumoni (5,2 %), øget aspartataminotransferase/øget alaninaminotransferase (4,8 %), colitis (3,3 %) og pneumonitis (3,3 %).

*IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg*

IMFINZIs sikkerhed, når det gives sammen med en enkelt dosis tremelimumab på 300 mg, er baseret på puljede data (HCC‑puljen) hos 462 HCC‑patienter fra HIMALAYA‑studiet og et andet studie med HCC‑patienter, Studie 22. De mest almindelige (> 10 %) bivirkninger var udslæt (32,5 %), pruritus (25,5 %), diarré (25,3 %), abdominalsmerter (19,7 %), forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (18,0 %), pyreksi (13,9 %), hypothyroidisme (13,0 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %), perifert ødem (10,4 %) og forhøjet lipase (10,0 %) (se tabel 4). De mest almindelige svære bivirkninger (NCI CTCAE Grad ≥ 3) var forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (8,9 %), forhøjet lipase (7,1 %), forhøjet amylase (4,3 %) og diarré (3,9 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var colitis (2,6 %), diarré (2,4 %), pneumoni (2,2 %) og hepatitis (1,7 %).

Hyppigheden af seponering af behandlingen på grund af bivirkninger var 6,5 %. De mest almindelige bivirkninger, der medførte seponering af behandlingen, var hepatitis (1,5 %) og forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (1,3 %).

Sværhedsgraden af bivirkninger blev vurderet på baggrund af CTCAE med følgende definitioner: Grad 1=let, Grad 2=moderat, Grad 3=svær, Grad 4=livstruende og Grad 5=dødelig.

*IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib 300 mg to gange dagligt*

Sikkerheden af IMFINZI givet i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib 300 mg to gange dagligt er baseret på data fra 238 patienter med endometriecancer. De mest almindelige (> 20 %) bivirkninger var anæmi (61,8 %), kvalme (54,6 %), træthed (54,2 %), perifer neuropati (51,7 %), alopeci (50,8 %), neutropeni (39,5 %), obstipation (32,8 %), trombocytopeni (29,8 %), diarré (28,2 %), opkastning (25,6 %), artralgi (24,4 %), udslæt (23,5 %), abdominalsmerter (23,5 %), nedsat appetit (23,1 %) og leukopeni (20,2 %).

De mest almindelige (> 2 %) NCI CTCAE Grad ≥ 3 bivirkninger var neutropeni (25,2 %), anæmi (23,5 %), leukopeni (6,7 %), trombocytopeni (5,9 %), træthed (5,5 %), febril neutropeni (3,4 %), kvalme (2,9 %), forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferase (2,9 %) og perifer neuropati (2,5 %).

IMFINZI blev seponeret hos 4,6 % af patienterne. Den mest almindelige bivirkning, som førte til seponering af behandlingen, var pneumonitis (1,7 %).

IMFINZI blev afbrudt hos 38,2 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, som førte til dosisafbrydelse var anæmi (13,4 %), trombocytopeni (11,8 %), neutropeni (10,1 %), leukopeni (2,9 %), hypothyroidisme (2,1 %) og øvre luftvejsinfektioner (2,1 %).

Tabel over bivirkninger

Tabel 3 viser forekomsten af bivirkninger i det puljede sikkerhedsdatasæt for IMFINZI monoterapi (N=4.642), hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med kemoterapi (N=1.239) og hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib (platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib) (N=238). Medmindre andet er angivet, viser tabel 4 forekomsten af bivirkninger hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med 75 mg tremelimumab og platinbaseret kemoterapi i POSEIDON‑studiet (N=330), hvori patienter fik IMFINZI i kombination med en enkelt dosis tremelimumab 300 mg i HCC‑puljen (N=462). Bivirkningerne er opført efter MEDRA systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse præsenteres bivirkningerne med faldende frekvens. Den tilsvarende frekvens­kategori for hver bivirkning defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til <1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); Meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

**Tabel 3. Bivirkninger hos patienter behandlet med IMFINZI**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI som monoterapi** | **IMFINZI kombineret med kemoterapi** | **Platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib\*** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | | |  |
| Meget almindelig | Øvre luftvejsinfektionera |  | Øvre luftvejsinfektiona |
| Almindelig | Pneumonib,c, influenza, oral candidiasis, infektioner i tand- og mundbløddeled | Pneumonib,c, øvre luftvejsinfektionera, infektioner i tand‑ og mundbløddeled | Pneumoni, oral candidiasis, infektioner i tand‑ og mundbløddeled |
| Ikke almindelig |  | Oral candidiasis, influenza | Influenza |
| **Blod og lymfesystem** | | |  |
| Meget almindelig |  | Anæmi, leukopenie, neutropenif, trombocytopenig | Anæmih, leukopenih, neutropenih, trombocytopenih |
| Almindelig |  | Febril neutropeni | Aplasi af røde blodceller, febril neutropenih, lymfopenii |
| Ikke almindelig | Immuntrombocytopenic | Pancytopenic | Pancytopenih |
| Sjælden |  | Immuntrombocytopeni |  |
| **Immunsystemet** | | | |
| Almindelig |  |  | Hypersensitiviteti,j |
| **Det endokrine system** | | |  |
| Meget almindelig | Hypothyroidismek | Hypothyroidismek | Hypothyroidisme |
| Almindelig | Hyperthyroidismel | Hyperthyroidismel | Hyperthyroidisme, thyroiditis |
| Ikke almindelig | Thyroiditism, adrenal insufficiens, hypofysitis/hypopituitarisme, type 1‑diabetes mellitus | Adrenal insufficiens, type 1‑diabetes mellitus, hypofysitis/hypopituitarisme, thyroiditism |  |
| Sjælden | Diabetes insipidus |  |  |
| **Øjne** | | |  |
| Ikke almindelig |  | Uveitis | Uveitis |
| Sjælden | Uveitis |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** | | |  |
| Meget almindelig |  | Nedsat appetit | Nedsat appetith |
| **Nervesystemet** | | |  |
| Meget almindelig |  | Perifer neuropatin | Perifer neuropati, svimmelhedi, hovedpinei, dysgeusii,o |
| Ikke almindelig | Myasthenia gravis, encefalitisc,p | Myasthenia gravis |  |
| Sjælden | Meningitis | Ikke‑infektiøs encefalitisp |  |
| Ikke kendt | Guillain-Barré syndrom, transversel myelitisq |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** | | | |
| Almindelig |  |  | Venøse tromboemboliske hændelseri,r |
| **Hjerte** | | |  |
| Ikke almindelig | Myokarditis |  |  |
| Sjælden |  | Myokarditisc |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | | |  |
| Meget almindelig | Hoste/produktiv hoste | Hoste/produktiv hoste | Hoste/produktiv hoste, dyspnøi,s |
| Almindelig | Pneumonitisc,t, dysfoni | Pneumonitisc,t, dysfoni | Pneumonitis, dysfoni |
| Ikke almindelig | Interstitiel lungesygdom | Interstitiel lungesygdomc | Interstitiel lungesygdom |
| **Mave-tarm-kanalen** | | |  |
| Meget almindelig | Diarré, abdominalsmerteru | Diarré, abdominalsmerteru, obstipation, kvalme, opkastning | Diarré, abdominalsmerteru, obstipationh, kvalmeh, opkastningh, stomatitish |
| Almindelig |  | Stomatitisv, colitisw | Dyspepsii, colitisw |
| Ikke almindelig | Colitisc,w, pankreatitisx | Pankreatitisx |  |
| Sjælden | Cøliakiq | Cøliakiq |  |
| **Lever og galdeveje** | | |  |
| Meget almindelig |  | Forøget aspartataminotransferase eller forøget alaninaminotransferasey | Forøget aspartataminotransferase eller forøget alaninaminotransferase |
| Almindelig | Hepatitisc,z, forøget aspartataminotransferase eller forøget alaninaminotransferasec,y | Hepatitisc,z |  |
| Ikke almindelig |  |  | Hepatitisz |
| **Hud og subkutane væv** | | |  |
| Meget almindelig | Udslætaa, pruritus | Udslætaa, alopeci, pruritus | Udslætaa, alopecih, pruritus |
| Almindelig | Nattesved | Dermatitis | Dermatitisbb |
| Ikke almindelig | Dermatitis, psoriasis, pemfigoidcc | Pemfigoidcc, nattesved, psoriasis | Nattesved |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | |  |
| Meget almindelig | Artralgi | Artralgi | Artralgih, myalgi |
| Almindelig | Myalgi | Myalgi |  |
| Ikke almindelig | Myositisdd, immunmedieret artritisee | Immunmedieret artritisee, myositis | Myositis |
| Sjælden | Polymyositisff, polymyalgia rheumatica | Polymyalgia rheumaticagg | Polymyalgia rheumaticagg |
| **Nyrer og urinveje** | | |  |
| Meget almindelig |  |  | Forhøjet kreatinin i blodet |
| Almindelig | Forhøjet kreatinin i blodet, dysuri | Forhøjet kreatinin i blodet, dysuri | Dysuri |
| Ikke almindelig | Nefritishh, ikke‑infektiøs cystitis | Ikke‑infektiøs cystitis, nefritishh | Ikke‑infektiøs cystitish |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | |  |
| Meget almindelig | Pyreksi | Pyreksi, træthedii | Pyreksi, træthedh, perifert ødemjj |
| Almindelig | Perifert ødemjj | Perifert ødemjj |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | | |  |
| Almindelig | Infusionsrelateret reaktionkk | Infusionsrelateret reaktionkk | Infusionsrelateret reaktion |

Bivirkningernes hyppigheder kan muligvis ikke fuldt ud tilskrives durvalumab alene, men kan være påvirket af underliggende sygdom eller andre lægemidler, som anvendes i kombination.

\* samlet studiebehandling med op til seks 21‑dages cyklusser med platinbaseret kemoterapi i kombination med IMFINZI, efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib.

a omfatter laryngitis, nasopharyngitis, peritonsillær absces, pharyngitis, rhinitis, sinuitis, tonsillitis, tracheobronchitis og øvre luftvejsinfektioner.

b omfatter pneumocystis *jirovecii-pneumoni*, pneumoni, adenoviral pneumoni, bakteriel pneumoni, cytomegalovirus-pneunomi, haemophilus-pneumoni, pneumokok-pneumoni, streptokok-pneumoni, candida-pneumoni og legionella-pneumoni.

c omfatter dødeligt udfald.

d omfatter gingivitis, oral infektion, periodontitis, dental pulpitis, tandbyld og tandinfektion.

e omfatter leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

f omfatter neutropeni og nedsat antal neutrofiler.

g omfatter trombocytopeni og nedsat antal blodplader.

h bivirkning gælder kun for bivirkninger ved kemoterapi i DUO‑E‑studiet.

i bivirkning gælder kun for bivirkninger ved olaparib i DUO‑E‑studiet.

j omfatter hypersensitivitet over for lægemidlet og hypersensitivitet.

k omfatter autoimmun hypothyroidisme, hypothyroidisme, immunmedieret hypothyroidisme, forhøjet thyroidea‑stimulerende hormon i blodet.

l omfatter hyperthyroidisme, Graves sygdom, immunmedieret hyperthyroidisme og nedsat thyroidea‑stimulerende hormon i blodet.

m omfatter autoimmun thyroiditis, immunmedieret thyroiditis, thyroiditis og subakut thyroiditis.

n omfatter perifer neuropati, paræstesi og perifer sensorisk neuropati.

o omfatter dysgeusi og smagsforstyrrelse.

p omfatter encefalitis, autoimmun encefalitis, immunmedieret encefalitis og ikke-infektiøs encefalitis.

q hændelser blev rapporteret fra data efter markedsføring.

r omfatter dyb venetrombose, emboli, venøs emboli, venetrombose i bækkenet, overfladisk venetrombose og trombose.

s omfatter dyspnø og anstrengelsesdyspnø.

t omfatter pneumonitis og immunmedieret lungesygdom.

u omfatter abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og lændesmerter.

v omfatter stomatitis og slimhindeinflammation.

w omfatter colitis, enteritis, enterocolitis, immunmedieret enterocolitis og proktitis.

x omfatter pankreatitis, akut pankreatitis og immunmedieret pankreatitis.

y omfatter forøget alaninaminotransferase, forøget aspartataminotransferase, forhøjede leverenzymer og forhøjede transaminaser.

z omfatter hepatitis, autoimmun hepatitis, toksisk hepatitis, akut hepatitis, hepatotoksicitet, immunmedieret hepatitis og hepatisk cytolyse.

aa omfatter erytematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, pustuløst udslæt, erytem, eksem og udslæt.

bb omfatter dermatitis og immunmedieret dermatitis.

cc omfatter pemfigoid, bulløs dermatitis og pemfigus. Rapporteret hyppighed fra afsluttede og igangværende studier er ikke almindelig.

dd omfatter myositis og rabdomyolyse.

ee omfatter autoimmun artritis, immunmedieret artritis, polyartritis og reumatoid artritis.

ff polymyositis (dødelig) blev observeret hos en patient behandlet med IMFINZI fra et igangværende sponsoreret klinisk studie uden for det puljede datasæt.

gg ikke observeret i IMFINZI+kemoterapipuljen eller det platinbaserede kemoterapi+IMFINZI+olaparib-datasæt, men observeret i andre AstraZeneca-sponsorerede kliniske studier.

hh omfatter autoimmun nefritis, tubulointerstitiel nefritis, nefritis, glomerulonefritis, membranøs glomerulonefritis og immunmedieret nefritis.

ii omfatter træthed og asteni.

jj omfatter perifert ødem og perifer hævelse.

kk omfatter infusionsrelaterede reaktioner og urticaria med debut på doseringsdagen eller 1 dag efter dosering.

**Tabel 4. Bivirkninger hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med tremelimumab**

|  | **IMFINZI i kombination med tremelimumab 75 mg og platinbaseret kemoterapi** | **IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | | |
| Meget almindelig | Øvre luftvejsinfektionera, pneumonib |  |
| Almindelig | Influenza, oral candidiasis | Øvre luftvejsinfektionera, pneumonib, influenza, infektioner i tand‑ og mundbløddelec |
| Ikke almindelig | Infektioner i tand‑ og mundbløddelec | Oral candidiasis |
| **Blod and lymfesystem** | | |
| Meget almindelig | Anæmid, neutropenid,e, trombocytopenid,f, leukopenid,g |  |
| Almindelig | Febril neutropenid, pancytopenid |  |
| Ikke almindelig | Immuntrombocytopeni |  |
| Ikke kendt |  | Immuntrombocytopenih |
| **Det endokrine system** | | |
| Meget almindelig | Hypothyroidismei | Hypothyroidismi |
| Almindelig | Hyperthyroidismej, adrenal insufficiens, hypopituitarisme/ hypofysitis, thyroiditisk | Hyperthyroidismej, thyroiditisk, adrenal insufficiens |
| Ikke almindelig | Diabetes insipidus, type 1‑diabetes mellitus | Hypopituitarisme/hypofysitis |
| Ikke kendt |  | Diabetes insipidush, type 1‑diabetes mellitush |
| **Øjne** | | |
| Ikke almindelig | Uveitis |  |
| Sjælden |  | Uveitish |
| **Metabolisme og ernæring** | | |
| Meget almindelig | Nedsat appetitd |  |
| **Nervesystemet** | | |
| Almindelig | Perifer neuropatid,l |  |
| Ikke almindelig | Encefalitism | Myasthenia gravis, meningitis |
| Ikke kendt | Myasthenia gravisn, Guillain-Barre syndromn, meningitisn, transversel myelitiso | Guillain-Barré syndromeh, encefalitish, transversel myelitiso |
| **Hjerte** | | |
| Ikke almindelig | Myokarditisp | Myokarditis |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | | |
| Meget almindelig | Hoste/produktiv hoste | Hoste/produktiv hoste |
| Almindelig | Pneumonitisq, dysfoni | Pneumonitisq |
| Ikke almindelig | Interstitiel lungesygdom | Dysfoni, intersitiel lungesygdom |
| **Mave‑tarm‑kanalen** | | |
| Meget almindelig | Kvalmed, diarré, obstipationd, opkastningd | Diarré, abdominalsmerterr |
| Almindelig | Stomatitisd,s, forøget amylase, abdominalsmerterr, forøget lipase, colitist, pankreatitisu | Forøget lipase, forøget amylase, colitist, pankreatitisu |
| Sjælden | Cøliakin | Cøliakih |
| Ikke kendt | Intestinal perforationn, perforation af colonn | Intestinal perforationh, perforation af colonh |
| **Lever og galdeveje** | | |
| Meget almindelig | Forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferasev | Forhøjet aspartataminotransferase/forhøjet alaninaminotransferasev |
| Almindelig | Hepatitisw | Hepatitisw |
| **Hud og subkutane væv** | | |
| Meget almindelig | Alopecid, udslætx, pruritus | Udslætx, pruritus |
| Almindelig |  | Dermatitisy, nattesved |
| Ikke almindelig | Dermatitis, nattesved, pemfigoid | Pemfigoid |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | |
| Meget almindelig | Artralgi |  |
| Almindelig | Myalgi | Myalgi |
| Ikke almindelig | Myositisz, polymyositisz, immunmedieret artritisn | Myositisz, polymyositisz, immunmedieret artritis, polymyalgia rheumatica |
| Ikke kendt | Polymyalgia rheumatican |  |
| **Nyrer og urinveje** | | |
| Almindelig | Forhøjet kreatinin i blodet, dysuri | Forhøjet kreatinin i blodet, dysuri |
| Ikke almindelig | Nefritis, ikke‑infektiøs cystitis | Nefritisaa |
| Ikke kendt |  | Ikke‑infektiøs cystitish |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | |
| Meget almindelig | Træthedd, pyreksi | Pyreksi, perifert ødembb |
| Almindelig | Perifert ødembb |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | | |
| Almindelig | Infusionsrelateret reaktioncc | Infusionsrelateret reaktioncc |

a Omfatter laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinuitis, tonsillitis, tracheobronchitis og øvre luftvejsinfektion.

b Omfatter pneumocystis *jirovecii pneumonia*, pneumoni og bakteriel pneumoni.

c Omfatter periodontitis, dental pulpitis, tandbyld og tandinfektion.

d Bivirkningen gælder kun bivirkninger ved kemoterapi i Poseidon‑studiet.

e Omfatter neutropeni og nedsat antal neutrofiler.

f Omfatter nedsat antal blodplader og trombocytopeni.

g Omfatter leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

h Bivirkningen blev ikke observeret i HCC‑puljen, men blev rapporteret hos patienter behandlet med IMFINZI eller IMFINZI+tremelimumab i kliniske studier sponseret af AstraZeneca.

i Omfatter forøget thyroideastimulerende hormon i blodet, hypothyroidisme og immunmedieret hypothyroidisme.

j Omfatter nedsat thyroideastimulerende hormon i blodet og hyperthyroidisme.

k Omfatter autoimmun thyroiditis, immunmedieret thyroiditis, thyroiditis og subakut thyroiditis.

l Omfatter perifer neuropati, paræstesi og perifer sensorisk neuropati.

m Omfatter encefalitis og autoimmun encefalitis.

n Bivirkningen blev ikke observeret i POSEIDON‑studiet, men blev rapporteret hos patienter behandlet med IMFINZI eller IMFINZI+tremelimumab i kliniske studier uden for POSEIDON‑datasættet.

o Rapporteret i studier uden for POSEIDON-studiet og HCC-puljen.

p Omfatter autoimmun myokarditis.

q Omfatter immunmedieret pneumonitis og pneumonitis.

r Omfatter abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og lændesmerter.

s Omfatter slimhindeinflammation og stomatitis.

t Omfatter colitis, enteritis og enterocolitis.

u Omfatter autoimmun pankreatitis, pankreatitis og akut pankreatitis.

v Omfatter forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede leverenzymer og forhøjede transaminaser.

w Omfatter autoimmun hepatitis, hepatitis, hepatocellulær skade, hepatotoksicitet, akut hepatitis og immunmedieret hepatitis.

x Omfatter eksem, erytem, udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt og pustuløst udslæt.

y Omfatter dermatitis og immunmedieret dermatitis.

z Omfatter rabdomyolyse, myositis og polymyositis.

aa Omfatter autoimmun nefritis og immunmedieret nefritis.

bb Omfatter perifert ødem og perifer hævelse.

cc Omfatter infusionsrelateret reaktion og urticaria.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

IMFINZI er associeret med immunmedierede bivirkninger. De fleste af disse, herunder alvorlige reaktioner, forsvandt efter påbegyndelse af passende medicinsk behandling og/eller modifikationer af behandlingen. Data for følgende immunmedierede bivirkninger afspejler den samlede IMFINZI‑monoterapi-sikkerhedsdatabase for 4.642 patienter, der omfatter PACIFIC-, HIMALAYA‑ og ADRIATIC‑studierne og yderligere studier med patienter med diverse solide tumorer ved indikationer, hvortil durvalumab ikke er godkendt. I alle studier blev IMFINZI administreret med en dosis på 10 mg/kg hver anden uge, 20 mg/kg hver 4. uge eller 1.500 mg hver 3. eller 4. uge. Detaljer om de signifikante bivirkninger for IMFINZI givet i kombination med kemoterapi er præsenteret, hvis der blev bemærket klinisk relevante forskelle i sammenligning med IMFINZI monoterapi.

Data for følgende immunmedierede bivirkninger er også baseret på 2.280 patienter, der fik IMFINZI 20 mg/kg hver 4. uge i kombination med tremelimumab 1 mg/kg eller IMFINZI 1.500 mg i kombination med tremelimumab 75 mg hver 4. uge. Detaljer for de signifikante bivirkninger for IMFINZI, når det gives i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi, er præsenteret, hvis der blev observeret klinisk relevante forskelle sammenlignet med IMFINZI i kombination med tremelimumab.

Data for følgende immunmedierede bivirkninger reflekterer også IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg i den kombinerede sikkerhedsdatabase med 462 patienter med HCC (HCC‑puljen). I disse to studier blev IMFINZI administreret med en dosis på 1.500 mg i kombination med tremelimumab 300 mg hver 4. uge.

Retningslinjerne for behandling af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4.

*Immunmedieret pneumonitis*

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI‑monoterapi (n=4.642 multiple tumortyper) forekom der immunmedieret pneumonitis hos 147 (3,2 %) patienter, herunder Grad 3 hos 37 (0,8 %) patienter. Grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter, og Grad 5 hos 10 (0,2 %) patienter. Mediantiden til debut var 56 dage (interval: 1‑1.308 dage). 114 ud af de 147 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), og 4 patienter fik også andre immunsuppressiva, herunder infliximab og ciclosporin. IMFINZI blev seponeret hos 60 patienter. Resolution forekom hos 85 patienter.

Immunmedieret pneumonitis forekom oftere hos patienter i PACIFIC‑studiet, som også havde gennemført samtidig kemo-strålebehandling indenfor 1 til 42 dage før initiering af studiebehandling (10,7 %) end hos de andre patienter i den samlede sikkerhedsdatabase (1,0 %).

I PACIFIC-studiet (n=475 i IMFINZI‑armen og n=234 i placeboarmen) forekom immunmedieret pneumonitis hos 47 (9,9 %) patienter i gruppen, der fik IMFINZI, og hos 14 (6,0 %) patienter i placebogruppen, inklusive Grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter, der fik IMFINZI, versus 6 (2,6 %) patienter, der fik placebo, og Grad 5 (dødelig) hos 4 (0,8 %) patienter, der fik IMFINZI versus 3 (1,3 %) patienter, der fik placebo. Mediantiden til debut i IMFINZI‑gruppen var 46 dage (interval: 2‑342 dage) versus 57 dage (interval: 26‑253 dage) i placebogruppen. I gruppen, der fik IMFINZI, fik alle patienter systemiske kortikosteroider, inklusive 30 patienter, der fik højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) og 2 patienter fik også infliximab. I placebogruppen fik alle patienter systemiske kortikosteroider, inklusive 12 patienter, der fik højdosis‑kortikosteroidbehandling, og 1 patient fik også ciclofosfamid og tacrolimus. Resolution forekom hos 29 patienter i gruppen, der fik IMFINZI, versus 6 i placebogruppen.

I ADRIATIC‑studiet med patienter med LS-SCLC (n=262 i IMFINZI-armen og n=265 i placebo-armen) forekom immunmedieret pneumonitis hos 31 (11,8 %) patienter i gruppen, der fik IMFINZI, og 8 (3,0 %) patienter i placebogruppen, herunder Grad 3 hos 5 (1,9 %) patienter i gruppen, der fik IMFINZI, *vs.* 1 (0,4 %) patient på placebo og Grad 5 (dødelig) hos 1 (0,4 %) patient i gruppen, der fik IMFINZI. Mediantiden til debut i gruppen, der fik IMFINZI, var 55 dage (interval: 1-375 dage) *vs.* 65,5 dage (interval: 24-124 dage) i placebogruppen. I gruppen, der fik IMFINZI, fik alle patienter systemiske kortikosteroider, herunder 25 patienter, som fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag), og 1 patient fik også infliximab. I placebogruppen fik alle patienter systemiske kortikosteroider, herunder 7 patienter, som fik højdosis‑kortikosteroidbehandling. Resolution forekom hos 18 patienter i gruppen, der fik IMFINZI, *vs.* 3 i placebo.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret pneumonitis hos 86 (3,8 %) patienter, herunder Grad 3 hos 30 (1,3 %) patienter, Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 7 (0,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 8‑912 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 79 af de 86 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Syv patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 39 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 51 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret pneumonitis hos 6 (1,3 %) patienter, herunder Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 29 dage (interval: 5‑774 dage). Seks patienter fik systemiske kortikosteroider, og 5 af de 6 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Én patient fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 3 patienter.

Ud af 238 patienter i DUO‑E‑studiet behandlet med platinbaseret kemoterapi i kombination med IMFINZI, efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib (armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib) forekom immunmedieret pneumonitis hos 5 (2,1 %) patienter, herunder Grad 3 hos 3 (1,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 65‑321 dage). 5 patienter fik systemiske kortikosteroider, herunder 4 patienter, som fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Bivirkningerne forsvandt hos alle 5 patienter.

*Immunmedieret hepatitis*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI‑monoterapi forekom immunmedieret hepatitis hos 120 (2,6 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 70 (1,5 %) patienter, Grad 4 hos 9 (0,2 %) patienter og Grad 5 (dødelig) hos 6 (0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 36 dage (interval: 1‑644 dage). 94 ud af de 120 patienter fik højdosis‑kortiko­steroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Ni patienter fik også andre immunsuppressiva, herunder mycophenolat­behandling. IMFINZI blev seponeret hos 30 patienter. Resolution forekom hos 56 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret hepatitis hos 80 (3,5 %) patienter, herunder Grad 3 hos 48 (2,1 %) patienter, Grad 4 hos 8 (0,4 %) patienter og Grad 5 (dødelig) hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 36 dage (interval: 1‑533 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 68 af de 80 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Otte patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 27 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 47 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret hepatitis hos 34 (7,4 %) patienter, herunder Grad 3 hos 20 (4,3 %) patienter, Grad 4 hos 1 (0,2 %) patient og Grad 5 (dødelig) hos 3 (0,6 %) patienter. Mediantiden til debut var 29 dage (interval: 13‑313 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 32 af de 34 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Ni patienter fik også andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 10 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 13 patienter.

*Immunmedieret colitis*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 79 (1,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 15 (0,3 %) patienter og Grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 72 dage (interval: 1‑920 dage). 55 ud af de 79 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Fem patienter fik også andre immunsuppressiva, herunder infliximabbehandling og mycophenolat. IMFINZI blev seponeret hos 15 patienter. Resolution forekom hos 54 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 167 (7,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 76 (3,3 %) patienter og Grad 4 hos 3 (0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 3‑906 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 151 af de 167 patienter fik højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 22 patienter fik også andre immun­suppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 54 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 141 patienter.

Intestinal perforation og perforation af colon blev rapporteret med hyppigheden ikke almindelig hos patienter, der fik IMFINZI i kombination med tremelimumab.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret colitis eller diarré hos 31 (6,7 %) patienter, herunder Grad 3 hos 17 (3,7 %) patienter. Mediantiden til debut var 23 dage (interval: 2‑479 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 28 af de 31 patienter fik højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Fire patienter fik også andre immun­suppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 5 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 29 patienter.

Intestinal perforation blev observeret hos patienter, der fik IMFINZI i kombination med tremelimumab (sjælden) i studier som ikke inkluderer HCC-puljen.

*Immunmedierede endokrinopatier*

*Immunmedieret hypothyreoidisme*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI‑monoterapi forekom immunmedieret hypothyreoidisme hos 384 (8,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 7 (0,2 %) patienter. Mediantiden til debut var 90,5 dage (interval: 1‑951 dage). Af de 384 patienter fik 379 patienter hormonsubstitutionsbehandling, og 7 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) for immunmedieret hypothyreoidisme. IMFINZI blev seponeret hos én patient på grund af immunmedieret hypothyreoidisme. Resolution forekom hos 79 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 209 (9,2 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 6 (0,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 1‑624 dage). 13 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 8 af de 13 modtog højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 52 patienter. Immunmedieret hypothyroidisme blev forudgået af immunmedieret hyperthyroidisme hos 25 patienter eller immunmedieret thyroiditis hos 2 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret hypothyroidisme hos 46 (10,0 %) patienter. Mediantiden til debut var 85 dage (interval: 26‑763 dage). Én patient fik højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Alle patienter havde brug for anden behandling, inklusive hormonsubstitutionsbehandling. Bivirkningerne forsvandt hos 6 patienter. Immunmedieret hypothyroidisme blev forudgået af immunmedieret hyperthyroidisme hos 4 patienter.

*Immunmedieret hyperthyreoidisme*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret hyperthyreoidisme hos 76 (1,6 %) patienter. Mediantiden til debut var 43 dage (interval: 1‑253 dage). 71 ud af de 76 patienter fik medicinsk behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker), 15 patienter fik systemisk kortikosteroid, og 8 ud af de 15 patienter fik behandling med systemiske kortikosteroider i høj dosis (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI blev seponeret hos én patient på grund af immunmedieret hyperthyreoidisme. Resolution forekom hos 62 patienter. 31 patienter oplevede hypothyreoidisme efter hyperthyreoidisme.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 62 (2,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 5 (0,2 %) patienter. Mediantiden til debut var 33 dage (interval: 4‑176 dage). 18 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 11 af de 18 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 53 patienter havde behov for anden behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker). En patient seponerede behandlingen på grund af hyperthyroidisme. Bivirkningerne forsvandt hos 47 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret hyperthyroidisme hos 21 (4,5 %) patienter, herunder Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 30 dage (interval: 13‑60 dage). Fire patienter fik systemiske kortikosteroider, og alle fire patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Tyve patienter havde brug for anden behandling (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchlorat, calciumkanalblokker eller betablokker). Én patient seponerede behandlingen på grund af hyperthyroidisme. Bivirkningerne forsvandt hos 17 patienter.

*Immunmedieret thyroiditis*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret thyroiditis hos 21 (0,5 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 14‑217 dage). Ud af de 21 patienter fik 18 patienter hormonsubstitution, og 3 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI blev seponeret hos én patient på grund af immunmedieret thyroiditis. Resolution forekom hos 8 patienter. Fem patienter oplevede hypothyreoidisme efter thyroiditis.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret thyroiditis hos 15 (0,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 57 dage (interval: 22‑141 dage). Fem patienter fik systemiske kortikosteroider, og 2 af de 5 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 13 patienter havde behov for anden behandling, herunder hormon‑substitutions­terapi, thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perklorat, calciumkanalblokker eller betablokker. Ingen patienter seponerede behandlingen på grund af immunmedieret thyroiditis. Bivirkningerne forsvandt hos 5 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret thyroiditis hos 6 (1,3 %) patienter. Mediantiden til debut var 56 dage (interval: 7‑84 dage). To patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 2 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Alle patienter havde brug for anden behandling, inklusive hormonsubstitutionsbehandling. Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

*Immunmedieret adrenal insufficiens*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret adrenal insufficiens hos 24 (0,5 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 8 (< 0,2 %) patienter. Mediantiden til debut var 157,5 dage (interval: 20‑547 dage). Alle 24 patienter fik systemisk kortikosteroid; 8 af de 24 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI blev seponeret hos én patient på grund af immunmedieret adrenal insufficiens. Resolution forekom hos 6 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret adrenal insufficiens hos 33 (1,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 16 (0,7 %) patienter og Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 105 dage (interval: 20‑428 dage). 32 patienter fik systemiske kortikosteroider, og 10 af de 32 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos én patient. Bivirkningerne forsvandt hos 11 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret adrenal insufficiens hos 6 (1,3 %) patienter, herunder Grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 64 dage (interval: 43‑504 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 6 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

*Immunmedieret type 1‑diabetes mellitus*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI‑monoterapi forekom immunmedieret type 1‑diabetes mellitus hos 5 (0,1 %) patienter, herunder Grad 3 hos 3 (0,1 %) patienter og Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Tid til debut var 43 dage (interval: 29‑631 dage). Alle fem patienter krævede behandling med insulin. IMFINZI blev permanent seponeret hos én patient. Én patient blev rask og én patient restituerede med følgevirkninger.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret type 1‑diabetes mellitus hos 6 (0,3 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient og Grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden til debut var 58 dage (interval: 7‑220 dage). Alle patienter havde behov for insulin. Behandlingen blev seponeret for 1 patient. Bivirkningerne forsvandt hos 1 patient.

*Immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 6 (0,1 %) patienter, herunder Grad 3 hos 5 (0,1 %) patienter. Tid til debut for hændelserne var 85 dage (interval: 44‑225 dage). Tre patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), tre patienter seponerede IMFINZI på grund af immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme, og resolution forekom hos 1 patient.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 16 (0,7 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 8 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut for hændelserne var 123 dage (interval: 63‑388 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 8 af de 16 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). 4 patienter havde også behov for endokrin behandling. Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 7 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret hypofysitis/hypopituitarisme hos 5 (1,1 %) patienter. Mediantiden til debut for hændelserne var 149 dage (interval: 27‑242 dage). Fire patienter fik systemiske kortikosteroider, og 1 af de 4 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Tre patienter havde også brug for endokrin behandling. Bivirkningerne forsvandt hos 2 patienter.

*Immunmedieret nefritis*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI-monoterapi forekom immunmedieret nefritis hos 17 (0,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 4 (0,1 %) patienter og Grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 84 dage (interval: 4‑393 dage). 12 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), og 1 patient fik også mycophenolat. IMFINZI blev seponeret hos 7 patienter. Resolution forekom hos 8 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret nefritis hos 9 (0,4 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden til debut var 79 dage (interval: 39‑183 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 7 patienter modtog højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 5 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret nefritis hos 4 (0,9 %) patienter, herunder Grad 3 hos 2 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut var 53 dage (interval: 26‑242 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 3 af de 4 fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 2 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 3 patienter.

*Immunmedieret udslæt*

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI‑monoterapi forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (herunder pemfigoid) hos 74 (1,6 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 20 (0,4 %) patienter. Mediantiden til debut var 56 dage (interval: 4‑600 dage). 37 af de 74 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI blev seponeret hos 5 patienter. Resolution forekom hos 46 patienter.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) hos 112 (4,9 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 17 (0,7 %) patienter. Mediantiden til debut var 35 dage (interval: 1‑778 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider og 57 af de 112 patienter fik højdosis‑kortikosteroid­behandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Behandlingen blev seponeret hos 10 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 65 patienter.

I HCC‑puljen (n=462) forekom immunmedieret udslæt eller dermatitis (inklusive pemfigoid) hos 26 (5,6 %) patienter, herunder Grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter og Grad 4 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden til debut var 25 dage (interval: 2‑933 dage). Alle patienter fik systemiske kortikosteroider, og 14 af de 26 patienter fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende pr. dag). Én patient fik andre immunsuppressiva. Behandlingen blev seponeret hos 3 patienter. Bivirkningerne forsvandt hos 19 patienter.

Ud af 238 patienter i DUO‑E‑studiet behandlet med platinbaseret kemoterapi i kombination med IMFINZI, efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib (armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib) forekom immunmedieret udslæt hos 8 (3,4 %) patienter, herunder Grad 3 hos 2 (0,8 %) patienter. Mediantiden til debut var 155 dage (interval: 2‑308 dage). Alle patienterne fik højdosis‑kortikosteroidbehandling (mindst 40 mg prednison eller tilsvarende hver dag). Bivirkningerne forsvandt hos alle 8 patienter.

Infusionsrelaterede reaktioner

I den samlede sikkerhedsdatabase for IMFINZI‑monoterapi forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 70 (1,5 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 6 (0,1 %) patienter. Der var ingen bivirkninger af Grad 4 eller 5.

I den kombinerede sikkerhedsdatabase med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n=2.280) forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 45 (2,0 %) patienter, inklusive Grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Der var ingen Grad 4‑ eller 5‑hændelser.

Ud af 238 patienter i DUO‑E‑studiet behandlet med platinbaseret kemoterapi i kombination med IMFINZI, efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib (armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib) forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 13 (5,5 %) patienter, herunder Grad 3 hos 1 (0,4 %) patient. Der var ingen bivirkninger af Grad 4 eller 5.

Aplasi af røde blodceller

Aplasi af røde blodceller (PRCA) er rapporteret, når IMFINZI er anvendt i kombination med olaparib. I et klinisk studie af patienter med endometriecancer, som blev behandlet med IMFINZI i kombination med olaparib, var forekomsten af PRCA 1,6 %. Alle hændelser var af CTCAE grad 3 eller 4. Hændelserne kunne håndteres efter seponering af både IMFINZI og olaparib. De fleste hændelser kunne håndteres med blodtransfusion og immunsuppression, og patienterne kom sig; der var ingen fatale hændelser. Se pkt. 4.4 for håndtering.

Laboratorieafvigelser

Hos patienter, der blev behandlet med durvalumab monoterapi, var andelen af patienter, der oplevede et skift af en laboratorieanormalitet fra *baseline* til Grad 3 eller 4 som følger: 3,7 % for forøget alaninaminotransferase, 5,7 % for forøget aspartat­amino­transferase, 0,9 % for forøget kreatinin i blodet, 4,8 % for forhøjet amylase og 8,2 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, der oplevede et skift i TSH fra *baseline*, der var ≤ ULN til en hvilken som helst grad > ULN, var 20 %, og et skift i TSH fra *baseline*, der var ≥ LLN til en hvilken som helst grad < LLN, var 18,2 %.

Hos patienter, der blev behandlet med durvalumab i kombination med kemoterapi, var andelen af patienter, der oplevede et skift af en laboratorieanormalitet fra *baseline* til Grad 3 eller 4 som følger: 5,6 % for forøget alaninaminotransferase, 4,9 % for forøget aspartat­amino­transferase, 2,5 % for forøget kreatinin i blodet, 4,9 % for forhøjet amylase og 8,5 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, der oplevede et skift i TSH fra *baseline*, der var ≤ ULN til en hvilken som helst grad > ULN, var 23,9 %, og et skift i TSH fra *baseline*, der var ≥ LLN til en hvilken som helst grad < LLN, var 22,7 %.

Hos patienter behandlet med IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi var andelen af patienter, der oplevede et skift fra *baseline* til en Grad 3 eller 4 laboratorieabnormitet, som følger: 6,2 % for forhøjet alaninaminotransferase, 5,2 % for forhøjet aspartataminotransferase, 4,0 % for forhøjet kreatinin i blodet, 9,4 % for forhøjet amylase og 13,6 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, der oplevede et TSH-skift fra *baseline*, der var ≤ ULN til > ULN, var 24,8 %, og et TSH‑skift fra *baseline*, der var ≥ LLN til < LLN, var 32,9 %.

Hos patienter, der blev behandlet med IMFINZI i kombination med tremelimumab, var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til en Grad 3 eller 4 laboratorieanormalitet, som følger: 5,1 % for forhøjet alaninaminotransferase, 5,8 % for aspartataminotransferase, 1,0 % for forhøjet kreatinin i blodet, 5,9 % for forhøjet amylase og 11,3 % for forhøjet lipase. Andelen af patienter, som oplevede et THS‑skift fra *baseline*, der var ≤ ULN til > ULN, var 4,2 % og et TSH‑skift fra *baseline*, der var ≥ LLN til < LLN, var 17,2 %.

Hos patienter, der blev behandlet med platinbaseret kemoterapi i kombination med IMFINZI, efterfulgt af IMFINZI enten som monoterapi (armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI) eller i kombination med olaparib (armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib), var andelen af patienter, som oplevede et skift fra *baseline* til en Grad 3 eller 4 laboratorieanormalitet, som følger i armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI: 3,5 % for forhøjet alaninaminotransferase, 3,0 % for forhøjet aspartataminotransferase og 0,4 % for forhøjet kreatinin i blodet, og som følger i armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib: 3,8 % for forhøjet alaninaminotransferase, 3,4 % for forhøjet aspartataminotransferase og 1,7 % for forhøjet kreatinin i blodet. Andelen af patienter, som oplevede et TSH‑skift fra *baseline*, som var ≤ ULN til > ULN, var 27,2 %, og et TSH‑skift fra *baseline*, som var ≥ LLN til < LLN, var 24,3 % i armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI, og andelen af patienter, som oplevedet et TSH‑skift fra *baseline*, som var ≤ ULN til > ULN, var 28,6 %, og et TSH‑skift fra *baseline*, som var ≥ LLN til < LLN, var 20,1 % i armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib.

Klasseeffekt af immun checkpoint-hæmmere

Der er rapporteret om tilfælde af følgende bivirkninger under behandling med andre immun checkpoint-hæmmere, som også kan forekomme under behandling med durvalumab: eksokrin pancreasinsufficiens.

Immunogenicitet

Immunogenicitet af IMFINZI som monoterapi er baseret på puljede data for 3.069 patienter, som blev behandlet med IMFINZI 10 mg/kg hver 2. uge, eller 20 mg/kg hver 4. uge som enkeltstof, og som blev evalueret for tilstedeværelsen af anti‑lægemiddelantistoffer (ADA'er). 84 patienter (2,7 %) blev testet positive for behandlingsrelaterede ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod durvalumab blev påvist hos 0,5 % (16/3.069) patienter. Der er ikke observeret tegn på en sammenhæng mellem ADA'er og indvirkning på farmakokinetikken eller sikkerheden. Der er et utilstrækkeligt antal patienter til at bestemme ADA‑påvirkningen på effekten.

På tværs af flere fase III‑studier med patienter, som blev behandlet med IMFINZI i kombination med andre terapeutiske midler, udviklede 0 % til 10.1 % af patienterne behandlingsrelaterede ADA'er. Neutraliserende antistoffer mod durvalumab blev påvist hos 0 % til 1.7 % af de patienter, der blev behandlet med IMFINZI i kombination med andre terapeutiske midler. Tilstedeværelsen af ADA'er havde ingen synlig indvirkning på farmakokinetikken eller sikkerheden.

Ældre

Der blev ikke rapporteret om nogen samlet forskel i sikkerhed mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter.

I studierne PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ‑1 og HIMALAYA er data vedrørende sikkerhed for patienter i alderen 75 år og derover for begrænsede til at drage nogen konklusion om denne population.

I førstelinje‑metastaserende NSCLC‑patienter i POSEIDON‑studiet blev der rapporteret om nogle forskelle i sikkerhed mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter. Sikkerhedsdata fra patienter i alderen 75 år eller derover er begrænset til i alt 74 patienter. Der var en højere forekomst af alvorlige bivirkninger og seponeringsrate af alle studiebehandlinger på grund af bivirkninger hos 35 patienter i alderen 75 år og derover, som blev behandlet med IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi (henholdsvis 45,7 % og 28,6 %), i forhold til 39 patienter i alderen 75 år og derover, som udelukkende fik platinbaseret kemoterapi (henholdsvis 35,9 % og 20,5 %).

Hos operable NSCLC‑patienter i AEGEAN‑studiet blev der rapporteret nogle forskelle i sikkerhed mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter. Sikkerhedsdata fra patienter på 75 år eller derover er begrænset til 86 patienter i begge behandlingsarme. Der var en højere frekvens af alvorlige bivirkninger hos patienter i alderen 75 år eller derover, som fik IMFINZI i kombination med kemoterapi, sammenlignet med patienter, der kun fik kemoterapi (henholdsvis 26,5 % vs. 10,8 %). Der var en højere frekvens af seponering af enhver studiebehandling på grund af bivirkninger hos patienter i alderen 75 år eller derover, som fik IMFINZI i kombination med kemoterapi, sammenlignet med patienter, der kun fik kemoterapi (henholdsvis 16,3 % vs. 8,1 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Der er ingen information om overdosering med durvalumab. I tilfælde af overdosering bør patienterne monitoreres tæt for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling påbegyndes straks.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, Monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater PD-1/PD-L1 *(programmed cell death protein 1/death ligand 1*) hæmmere, ATC-kode: L01FF03.

Virkningsmekanisme

Ekspression af programmeret celledødsligand 1 (PD-L1)‑protein er et adaptivt immunrespons, der hjælper tumorer med at undgå at blive detekteret og elimineret af immunsystemet. PD-L1 kan induceres af inflammatoriske signaler (f.eks. IFN-gamma) og kan udtrykkes på både tumorceller og tumor-associerede immunceller i tumor-mikromiljø. PD-L1 blokerer T-cellefunktion og aktivering gennem interaktion med PD-1 og CD80 (B7.1). PD-L1 reducerer cytotoksisk T-celleaktivitet, proliferation og cytokinproduktion ved at binde til dets receptorer.

Durvalumab er et fuldt humant immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ)‑monoklonalt antistof, der selektivt blokerer PD-L1’s interaktionen med PD-1 og CD80 (B7.1). Durvalumab inducerer ikke antistof­afhængig cellemedieret cytotoksicitet (ADCC). Selektiv blokade af PD-L1/PD-1 og PD-L1/CD80‑interaktioner forbedrer antitumor immunresponset og øger T‑celleaktivering.

Kombinationen af tremelimumab, en CTLA‑4‑hæmmer, og durvalumab, en PD‑L1‑hæmmer resulterer i forbedret anti‑tumor‑T‑celleaktivering og virker i multiple stadier af immunresponset, hvilket resulterer i forbedret anti‑tumorrespons. I murine syngeneiske tumormodeller resulterede dobbelt blokade af PD‑L1 og CTLA‑4 i forstærket anti‑tumoraktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Durvalumab‑doser på 10 mg/kg hver 2. uge, 1.120 mg hver 3. uge eller 1.500 mg hver 4. uge blev evalueret i kliniske studier af NSCLC, ES‑SCLC og endometriecancer. Baseret på modellering og simulering af eksponering, forholdet mellem eksponering og sikkerhed samt datasammenligninger mellem eksponering og virkning, forventes der ingen klinisk signifikante forskelle i virkning og sikkerhed for durvalumab‑doser på 10 mg/kg hver 2. uge, 1.120 mg hver 3. uge og 1.500 mg hver 4. uge.

*Operabel NSCLC – AEGEAN-studiet*

AEGEAN var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III‑multicenterstudie designet til at evaluere virkningen af IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, og som derefter fortsatte med IMFINZI som monoterapi efter operation hos patienter med operabel NSCLC.

De følgende udvælgelseskriterier definerede patienter med høj risiko for tilbagefald, som er inkluderet i den terapeutiske indikation og afspejler en patientpopulation med Stadie IIA til udvalgt Stadie IIIB i henhold til 8. udgave af AJCC/UICC‑stadieinddelingssystemet:

* + enhver patient med en tumorstørrelse ≥ 4 cm
  + enhver patient med N1‑ eller N2‑sygdom (uanset primær tumorstørrelse), inklusive N2‑sygdom involverende flere lymfeknude stationer
  + patienter med flere tumorknuder i den samme lap eller tumorer, der involverer hovedbronchus eller tumorer, der invaderer visceral pleura, brystvæggen (herunder parietal pleura‑ og superior sulcus‑tumorer), nervus phrenicus eller parietal pericardium; eller tumorer, der er forbundet med atelektase eller obstruktiv pneumonitis, der strækker sig til hilusområdet eller involverer en del af eller hele lungen.

Studiet inkluderede tidligere ubehandlede patienter med dokumenteret planocellulær eller ikke‑planocellulær NSCLC og ingen tidligere eksponering for immunmedieret behandling, en WHO/ECOG Performance-status på 0 eller 1 og mindst én mållæsion ifølge RECIST 1.1. Før randomiseringen havde patienterne fået tumor PD‑L1‑ekspressionsstatus bekræftet ved hjælp af VENTANA PD‑L1 (SP263)‑assay.

Studiet ekskluderede patienter med aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom eller brug af immunsuppressiv medicin inden for 14 dage efter den første dosis af durvalumab. Studiepopulationen til virkningsanalyse (modificeret intention‑to‑treat [mITT]) ekskluderede patienter med kendte EGFR‑mutationer eller ALK‑omlejringer. Efter en protokolændring blev lokal ALK‑test (medmindre der var planocellulær histologi) og en central EGFR-test pålagt. Der var 51 patienter med EGFR‑mutationer og 11 patienter med ALK‑omlejringer, som blev randomiseret til og behandlet i studiet; disse patienter blev dog ikke inkluderet i mITT‑virkningsanalysen, og der kan ikke drages robuste konklusioner vedrørende patienter med EGFR‑mutationer eller ALK‑omlejringer.

Randomisering blev stratificeret efter sygdomsstadie (Stadie II vs. Stadie III) og efter PD‑L1‑ekspression (TC < 1 % vs. TC ≥ 1 %)‑status.

Postoperativ strålebehandling (PORT) var tilladt til patienter, for hvilke den var indiceret i henhold til lokal vejledning. PORT skulle påbegyndes inden for 8 uger efter operationen, og adjuverende durvalumab/placebo skulle derefter være startet inden for 3 uger efter afslutningen af PORT.

AEGEAN‑studiet randomiserede 802 patienter i forholdet 1:1 til at modtage perioperativ IMFINZI (arm 1) eller placebo (arm 2) i kombination med neoadjuverende kemoterapi. Skift mellem studiearmene var ikke tilladt.

* + Arm 1: IMFINZI 1.500 mg + kemoterapi hver 3. uge i op til 4 cyklusser før operationen, efterfulgt af IMFINZI 1.500 mg hver 4. uge i op til 12 cyklusser efter operationen.
  + Arm 2: Placebo + kemoterapi hver 3. uge i op til 4 cyklusser før operationen, efterfulgt af placebo hver 4. uge i op til 12 cyklusser efter operationen.

I de 2 behandlingsarme modtog patienterne et af følgende histologibaserede kemoterapiregimer:

* Planocellulær NSCLC
  + Carboplatin + paclitaxel: carboplatin AUC 6 og paclitaxel 200 mg/m2 via i.v. infusion på dag 1 i hver 3‑ugers cyklus i 4 cyklusser.
  + Planocellulær NSCLC
  + Cisplatin + gemcitabin: cisplatin 75 mg/m2 via i.v. infusion på dag 1 i hver 3‑ugers cyklus i 4 cyklusser og gemcitabin 1.250 mg/m2 via i.v. infusion på dag 1 og dag 8 i hver 3‑ugers cyklus i 4 cyklusser.
  + Ikke‑planocellulær NSCLC
  + Pemetrexed + cisplatin: pemetrexed 500 mg/m2 og cisplatin 75 mg/m2 via i.v. infusion på dag 1 i hver 3‑ugers cyklus i 4 cyklusser.
* Ikke‑planocellulær NSCLC
  + Pemetrexed + carboplatin: pemetrexed 500 mg/m2 og carboplatin AUC 5 via i.v. infusion på dag 1 i hver 3‑ugers cyklus i 4 cyklusser.

I tilfælde af ugunstig tolerabilitet kunne patienterne skifte fra cisplatin‑ til carboplatin‑behandling på et hvilket som helst tidspunkt, og hos patienter med komorbiditeter eller som var ude af stand til at tolerere cisplatin, kunne carboplatin AUC 5 administreres fra cyklus 1 efter investigators vurdering.

Der blev foretaget en tumorvurdering ifølge RECIST 1.1 ved *baseline* og efter afslutning af den neoadjuvante periode (før operation). Den første post‑kirurgiske CT/MRI‑scanning af thorax og abdomen (inklusive hele leveren og begge binyrer) blev foretaget 5 uger ± 2 uger efter operationen og før, men så tæt som muligt på starten af den adjuverende behandling. Tumorvurderinger blev derefter udført hver 12. uge (i forhold til operationsdatoen) indtil uge 48, hver 24. uge (i forhold til operationsdatoen) indtil uge 192 (ca. 4 år), og derefter hver 48. uge (i forhold til operationsdatoen) efterfølgende indtil RECIST 1.1, defineret radiologisk PD, tilbagetrækning af samtykke eller dødsfald. Der blev foretaget overlevelsesvurderinger ved 2, 3 og 4 måneder efter seponering af behandlingen og derefter hver 2. måned indtil 12. måned efterfulgt af hver 3. måned.

Studiets primære endepunkter var patologisk komplet respons (pCR) ved blindet central patologivurdering og hændelsesfri overlevelse (EFS) ved blindet uafhængig central vurdering (BICR). OS var et vigtigt sekundært endepunkt.

Der blev udarbejdet en virkningsanalyse på basis af 740 patienter i mITT‑populationen: 366 patienter i arm 1 og 374 patienter i arm 2. *Baseline*-demografi og sygdomskarakteristika for populationen var som følger: mænd (71,6 %), kvinder (28,4 %), alder ≥ 65 år (51,6 %), median‑alder 65 år (interval: 30 til 88), WHO/ECOG PS 0 (68,4 %), WHO/ECOG PS 1 (31,6 %), hvid (53,6 %), asiatisk (41,5 %), sort eller afroamerikansk (0,9 %), indianer eller indfødt i Alaska (1,4 %), anden race (2,6 %), spanskamerikansk eller latinamerikansk (16,1 %), ikke‑spanskamerikansk eller ‑latinamerikansk (83,9 %), nuværende eller forhenværende ryger (85,5 %), har aldrig røget (14,5 %), planocellulær histologi (48,6 %) og ikke- planocellulær histologi (50,7 %), Stadie II (28,4 %), Stadie III (71,6 %), PD‑L1‑ekspressionsstatus TC ≥ 1 % (66,6 %), PD‑L1‑ekspressionsstatus TC < 1 % (33,4 %).

I mITT‑populationen var der 295 (80,6 %) patienter i arm 1, der gennemgik operation med kurativ intention sammenlignet med 302 (80,7 %) patienter i arm 2. Antallet af patienter, der gennemgik PORT, var 26 (7,1 %) i arm 1 og 24 (6,4 %) i arm 2.

Ved den primære (præspecificerede) EFS‑analyse (DCO: 10. november 2022), med en modenhed på 31,9 % og en median EFS-opfølgning hos censurerede patienter på 11,7 måneder, viste studiet en statistisk signifikant forbedring i IMFINZI‑armen sammenlignet med placebo‑armen [HR=0,68 (95 % CI: 0,53; 0,88), p=0,003902].

Ved den opdaterede (præspecificerede) EFS‑analyse (DCO: 10. maj 2024) var den mediane EFS‑opfølgning hos censurerede patienter 25,9 måneder. Ved denne analyse blev OS ikke formelt testet for statistisk signifikans; HR for OS var 0,89 (95 % CI: 0,70; 1,14) for IMFINZI‑armen sammenlignet med placebo‑armen.

**Tabel 5. Virkningsresultater for AEGEAN**‑**studiet (mITT)**

|  | **IMFINZI + kemoterapi (N=366)** | **Placebo + kemoterapi (N=374)** |
| --- | --- | --- |
| **EFSa,c** | | |
| Antal hændelser, n (%) | 124 (33,9) | 165 (44,1) |
| Median EFS (95 % CI) (måneder) | NR (42,3; NR) | 30 (20,6; NR) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,69 (0,55; 0,88) | |
| **pCRa,b,c** | | |
| Antal patienter med respons | 63 | 16 |
| Responsrate, % (95 % CI) | 17,21 (13,49; 21,48) | 4,28 (2,46; 6,85) |
| Forskelle i andele, % (95 % CI) | 12,96 (8,67; 17,57) | |

a Resultaterne er baseret på opdaterede (præspecificeret) EFS‑analyse (DCO: 10. maj 2024) og pCR‑slutanalyse (DCO: 10. november 2022).

b Baseret på en forudspecificeret pCR‑interimanalyse (DCO: 14. januar 2022) med n=402 var pCR‑raten statistisk signifikant (p=0,000036) sammenlignet med signifikansniveau på 0,0082 %.

c Den 2‑sidede p‑værdi for pCR blev beregnet ud fra en stratificeret CMH‑test. Den 2‑sidede p‑værdi for EFS blev beregnet ud fra en stratificeret log‑rank test. Stratificeringsfaktorer inkluderede *baseline* PD‑L1 og sygdomsstadie. Grænsen for at erklære statistisk signifikans for hvert af virkningsendepunkterne blev bestemt af en Lan‑DeMets alfa‑spending‑funktion, der tilnærmer en O'Brien Fleming‑tilgang (EFS=0,9899 %, pCR=0,0082 %, 2‑sidet).

**Figur 1. Kaplan‑Meier‑kurve af opdateret EFS**‑**analyse (DCO: 10. maj 2024)**

A graph showing a number of numbers

AI-generated content may be incorrect.

Sandsynlighed for hændelsesfri overlevelse

Median EFS i måneder (95% CI)

IMFINZI + SoC NR (42,3; NR)

Placebo + SoC 30 (20,6; NR)

HR (95% CI): 0,69 (0,55; 0.88)

IMFINZI + SoC

Placebo + SoC

IMFINZI + SoC

Placebo + SoC

Antal patienter i risiko

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 366 | 337 | 276 | 240 | 219 | 201 | 194 | 179 | 172 | 128 | 121 | 76 | 67 | 48 | 36 | 29 | 6 | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 374 | 338 | 261 | 225 | 201 | 176 | 172 | 151 | 142 | 93 | 83 | 57 | 53 | 36 | 32 | 25 | 8 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |

*NSCLC – PACIFIC‑studiet*

Virkningen af IMFINZI blev evalueret i PACIFIC‑studiet, et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, multicenterstudie med 713 patienter med lokalt fremskreden inoperabel NSCLC. Patienterne havde gennemført mindst 2 behandlingscyklusser med definitiv platinbaseret kemoterapi med stråle­behandling indenfor 1 til 42 dage forud for initiering af studiet og havde en ECOG performance status på 0 eller 1. 92 % af patienterne havde fået en total dosis på 54 til 66 Gy stråling. Studiet ekskluderede patienter, der havde progression efter kemo-strålebehandling, patienter med tidligere eksponering for ethvert anti-PD-1‑ eller anti-PD-L1‑antistof, patienter med aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom inden for 2 år for initiering af studiet; anamnese med immundefekt, anamnese med svære immunmedierede bivirkninger; medicinske tilstande, der krævede systemisk immunosuppression, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv‑infektion eller patienter, der fik levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter start på IMFINZI. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) eller 10 mg/kg placebo (n = 237) via intravenøs infusion hver anden uge i op til 12 måneder eller indtil uacceptabel toksicitet eller bekræftet sygdomsprogression. Randomisering blev stratificeret efter køn, alder (<65 år vs. ≥65 år) og rygestatus (ryger vs. ikke-ryger). Patienter med sygdommen under kontrol ved 12 måneder fik mulighed for at blive behandlet igen ved sygdomsprogression. Vurdering af tumor blev foretaget hver 8. uge i de første 12 måneder og derefter hver 12. uge.

Patienter blev indskrevet uanset deres tumor PD‑L1‑ekspressionsniveau. Hvor det var muligt, blev arkiverede tumorvævsprøver, som blev taget før kemo-strålebehandling, testet retrospektivt for PD‑L1‑ekspression på tumorceller (TC) under anvendelse af VENTANA PD‑L1 (SP263) IHC‑analyse. Af de 713 randomiserede patienter gav 63 % af patienterne en vævsprøve af tilstrækkelig kvalitet og kvantitet til at fastslå PD‑L1‑ekspression, og 37 % var ukendt.

Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var velafbalanceret mellem studiearmene. *Baseline* demografi for den overordnede studiepopulation var som følger: mænd (70 %), alder ≥ 65 år (45 %), alder ≥ 75 år (8 %), hvid (69 %), asiatisk (27 %), anden race (4 %), nuværende ryger (16 %), eks-ryger (75 %), aldrig røget (9 %), ECOG Performance Status 0 (49 %), ECOG Performance Status 1 (51 %). Sygdomskarakteristika var som følger: Stadie IIIA (53 %), Stadie IIIB (45 %), histologiske subtyper af planocellulært karcinom (46 %), ikke-planocellulært (54 %). Af 451 patienter med tilgængelig PD‑L1‑ekspression var 67% TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] og 33 % var TC < 1 %.

Studiets to primære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) for IMFINZI vs. placebo. Sekundære effektendepunkter inkluderede PFS efter 12 måneder (PFS 12) og efter 18 måneder (PFS 18) efter randomisering og tid fra randomisering til anden progression (PFS2). PFS blev baseret på blindet uafhængig central vurdering (BICR, Blinded Independent Central Review) ifølge RECIST v1.1.

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i den IMFINZI-behandlede gruppe sammen­lignet med placebogruppen [hazard ratio (HR)=0,52 (95 % CI: 0,42; 0,65), p < 0,0001]. Studiet viste en statistisk signifikant forbedring i OS i den IMFINZI‑behandlede gruppe sammenlignet med placebogruppen [HR=0,68 (95 % CI: 0,53, 0,87), p=0,00251].

I den opfølgende analyse efter 5 år med en median‑opfølgning på 34,2 måneder fortsatte IMFINZI med at udvise forbedret OS og PFS i sammenligning med placebo. Resultaterne for OS og PFS fra den primære analyse og den opfølgende analyse er sammenfattet i tabel 6.

**Tabel 6. Virkningsresultater af PACIFIC‑studiet**

|  | **Primær analysea** | | | **Opfølgende analyse efter 5 årb** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI**  **(n = 476)** | | **Placebo**  **(n = 237)** | **IMFINZI**  **(n = 476)** | **Placebo**  **(n = 237)** |
| **OS** | | | | | |
| Antal dødsfald (%) | 183 (38,4 %) | | 116 (48,9 %) | 264 (55,5 %) | 155 (65,4 %) |
| **Median (måneder)**  **(95 % CI)** | NR  (34,7, NR) | | 28,7  (22,9, NR) | 47,5  (38,1; 52,9) | 29,1  (22,1; 35,1) |
| HR (95 % CI) | 0,68 (0,53; 0,87) | | | 0,72 (0,59; 0,89) | |
| 2‑sidet p‑værdi | 0,00251 | | |  | |
| **OS ved 24 måneder (%)**  **(95 % CI)** | 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‑værdi | 0,005 | | |  | |
| **OS ved 48 måneder (%)**  **(95 % CI)** |  |  | | 49,7 %  (45,0 %; 54,2 %) | 36,3 %  (30,1 %; 42,6 %) |
| **OS ved 60 måneder (%)**  **(95 % CI)** |  |  | | 42,9 %  (38,2 %; 47,4 %) | 33,4 %  (27,3 %; 39,6 %) |
| **PFS** | | | | | |
| Antal hændelser (%) | 214 (45,0 %) | | 157 (66,2 %) | 268 (56,3 %) | 175 (73,8 %) |
| **Median PFS (måneder)**  **(95 % CI)** | 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 % CI) | 0,52 (0,42; 0,65) | | | 0,55 (0,45; 0,68) | |
| p‑værdi | p < 0,0001 | | |  | |
| **PFS ved 12 måneder (%)**  **(95 % CI)** | 55,9 %  (51,0 %; 60,4 %) | | 35,3 %  (29,0 %; 41,7 %) | 55,7 %  (51,0 %; 60,2 %) | 34,5 %  (28,3 %; 40,8 %) |
| **PFS ved 18 måneder (%)**  **(95 % CI)** | 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 % CI)** |  | |  | 35,0 %  (29,9 %; 40,1 %) | 19,9 %  (14,4 %; 26,1 %) |
| **PFS ved 60 måneder (%)**  **(95 % CI)** |  | |  | 33,1 %  (28,0 %; 38,2 %) | 19,0 %  (13,6 %; 25,2 %) |
| **PFS2c** | | | |  |  |
| **Median PFS2 (måneder)**  **(95 % CI)** | 28,3  (25,1; 34,7) | | 17,1  (14,5; 20,7) |  |  |
| HR (95 % CI) | 0,58 (0,46; 0,73) | | |  |  |
| p-værdi | p < 0,0001 | | |  |  |

a Primær analyse af PFS ved skæringsdato for data den 13. februar 2017. Primær analyse af OS og PFS2 ved skæringsdato for data den 22. marts 2018.

b Opfølgende analyse af OS og PFS ved skæringsdato for data den 11. januar 2021.

c PFS2 er defineret som tidspunktet fra randomiseringsdato til dato for anden progression (defineret efter lokal klinisk standardpraksis) eller død.

NR: Ikke opnået.

Kaplan‑Meier‑kurver for OS og PFS fra den opfølgende analyse efter 5 år er præsenteret i figur 2 og 3.

**Figur 2. Kaplan-Meier‑kurve over OS**

**Chart, line chart

Description automatically generated**

IMFINZI

Placebo

Median OS (95 % CI)

IMFINZI 47,5 (38,1; 52,9)

Placebo 29,1 (22,1; 35,1)

Hazard ratio (95 % CI): 0,72 (0,59; 0,89)

Sandsynlighed for OS

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i 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 3. Kaplan‑Meier‑kurve over PFS**

**Chart

Description automatically generated with low confidence**

Median PFS (95 % CI)

IMFINZI 16,9 (13,0; 23,9)

Placebo 5,6 (4,8; 7,7)

Hazard ratio (95 % CI): 0,55 (0,45; 0,68)

Sandsynlighed for PFS

IMFINZI

Placebo

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i 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 | |

Forbedringerne i PFS og OS til fordel for patienter, der modtog IMFINZI sammenlignet med dem, der fik placebo, blev konsekvent observeret i alle prædefinerede, analyserede undergrupper, herunder etnicitet, alder, køn, rygestatus, EGFR-mutationsstatus og histologi.

*Post-hoc‑undergruppeanalyse baseret på PD‑L1‑ekspression*

Der blev udført yderligere undergruppeanalyser for at evaluere effekten baseret på tumor PD‑L1‑ekspression (≥ 25 %, 1-24 %, ≥ 1 %, < 1 %) og for patienter, hvis PD-L1‑status ikke kan fastslås (PD‑L1 ukendt). PFS‑ og OS‑resultater fra den opfølgende analyse efter 5 år er sammenfattet i figur 4, 5, 6 og 7.

**Figur 4: Kaplan‑Meier‑kurve over OS for PD‑L1 TC ≥ 1 %**

**Chart, line chart

Description automatically generated**

Sandsynlighed for OS

IMFINZI

Placebo

Median OS (95 % CI)

IMFINZI 63,1 (43,7; NR)

Placebo 29,6 (17,7; 44,7)

Hazard ratio (95 % CI): 0,61 (0,44; 0,85)

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i 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 | 212 | 208 | 193 | 186 | 178 | 171 | 165 | 156 | 146 | 141 | 132 | 129 | 124 | 118 | 117 | 114 | 109 | 105 | 103 | | 98 | | 74 | | 52 | | 29 | | 14 | | 1 | 0 |
| Placebo | 91 | 81 | 75 | 67 | 64 | 58 | 52 | 47 | 45 | 44 | 41 | 38 | 38 | 37 | 36 | 33 | 31 | 31 | 30 | | 29 | | 24 | | 14 | | 8 | | 5 | | 2 | 0 |

**Figur 5. Kaplan‑Meier kurve over PFS for PD-L1 TC ≥** **1%**

**Chart, line chart

Description automatically generated**

Sandsynlighed for PFS

IMFINZI

Placebo

Median PFS (95 % CI)

IMFINZI 24,9 (16,9; 38,7)

Placebo 5,5 (3,6; 10,3)

Hazard ratio (95 % CI): 0,47 (0,35; 0,64)

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i 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 6. Forest-plot af OS ved PD-L1-ekspression**

**Hændelser/N (%)**

**IMFINZI Placebo**

264/476 (55,5 %) 155/237 (65,4 %)

103/212 (48,6 %) 56/91 (61,5 %)

51/115 (44,3 %) 27/44 (61,4 %)

52/97 (53,6 %) 29/47 (61,7 %)

59/90 (65,6 %) 35/58 (60,3 %)

102/174 (58,6%) 64/88 (72,7%)

Table

Description automatically generated

Alle patienter

PD-L1 TC ≥ 1 %

PD-L1 TC ≥ 25 %

PD-L1 TC 1-24 %

PD-L1 TC < 1%

PD-L1 Ikke kendt

**Figur 7. Forest plot af PFS ved PD-L1‑ekspression**

**Hændelser/N (%)**

**IMFINZI Placebo**

268/476 (56,3 %) 175/237 (73,8 %)

111/212 (52,4 %) 69/91 (75,8 %)

61/115 (53,0 %) 33/44 (75,0 %)

50/97 (51,5 %) 36/47 (76,6 %)

55/90 (61,1 %) 41/58 (70,7 %)

102/174 (58,6 %) 65/88 (73,9 %)

Table

Description automatically generated

Alle patienter

PD-L1 TC ≥ 1 %

PD-L1 TC ≥ 25 %

PD-L1 TC 1-24 %

PD-L1 TC < 1 %

PD-L1 Ikke kendt

Samlet set var sikkerhedsprofilen for durvalumab i PD-L1 TC ≥ 1 %‑undergruppen konsistent med intent to treat‑populationen, og det samme var PD-L1 TC < 1 %‑undergruppen.

*Patientrapporterede resultater (PRO)*

Patientrapporterede symptomer, funktion og sundhedsrelateret livskvalitet (HRQoL) blev indsamlet ved anvendelse af EORTC QLQ-C30 og dets lungekræftmodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 og C30 blev vurderet ved *baseline*, hver 4. uge i de første 8 uger efterfulgt af hver 8. uge indtil afslutning af behandlingsperioden eller seponering af IMFINZI på grund af toksicitet eller sygdomsprogression. Compliance var ens mellem IMFINZI- og placebobehandlingsgrupperne (83 % *versus* 85,1 % af de samlede, evaluerbare og udfyldte skemaer).

Ved *baseline* blev der ikke observeret forskelle i patientrapporterede symptomer, funktion og HRQoL mellem IMFINZI og placebogrupperne. Gennem hele studieperioden indtil uge 48 var der ingen væsentlig klinisk forskel på IMFINZI og placebogrupperne med hensyn til symptomer, funktion og HRQoL (vurderet på en forskel på større end eller lig med 10 point).

*NSCLC – POSEIDON-studie*

POSEIDON var et studie designet til at evaluere virkningen af IMFINZI med eller uden tremelimumab i kombination med platinbaseret kemoterapi. POSEIDON var et randomiseret, åbent multicenterstudie med 1.013 metastaserede NSCLC‑patienter uden sensibiliserende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR)‑mutation eller anaplastisk lymfomkinase (ALK) genomisk tumoraberration. Patienter med histologisk eller cytologisk dokumenteret metastatisk NSCLC var egnede til inkludering. Patienterne havde ikke tidligere modtaget kemoterapi eller anden systemisk behandling mod metastatisk NSCLC. Før randomiseringen fik patienterne tumor PD‑L1‑status bekræftet ved hjælp af Ventana PD‑L1‑assay (SP263). Patienterne havde en præstationsstatus fra World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1 ved inkludering.

Studiet ekskluderede patienter med aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom; aktive og/eller ubehandlede hjernemetastaser; en anamnese med immundefekt; administration af systemisk immunsuppression inden for 14 dage før initiering af IMFINZI eller tremelimumab, undtagen fysiologisk dosis af systemiske kortikosteroider; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv‑infektion; eller patienter, der får levende svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter initiering af IMFINZI og/eller tremelimumab (se pkt. 4.4).

Randomisering blev stratificeret efter tumorcellernes (TC) PD‑L1‑ekspression (TC ≥ 50 % *vs*. TC < 50 %), sygdomsstadie (stadie IVA *vs*. stadie IVB ifølge 8. udgave af American Joint Committee on Cancer) og histologi (ikke planocellulær *vs*. planocellulær).

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage:

* Arm 1: IMFINZI 1.500 mg med tremelimumab 75 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI 1.500 mg hver 4. uge som monoterapi. En femte dosis af tremelimumab 75 mg blev givet i uge 16 sammen med IMFINZI dosis 6.
* Arm 2: IMFINZI 1.500 mg og platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI 1.500 mg hver 4. uge som monoterapi.
* Arm 3: Platinbaseret kemoterapi hver 3. uge i 4 cyklusser. Patienterne kunne modtage 2 yderligere cyklusser (i alt 6 cyklusser efter randomisering), som klinisk indiceret, efter investigators skøn.

I de 3 behandlingsarme modtog patienterne et af følgende histologibaserede kemoterapiregimer:

* Ikke‑planocellulær NSCLC
  + Pemetrexed 500 mg/m2 med carboplatin AUC 5‑6 eller cisplatin 75 mg/m2 hver 3. uge. Medmindre det var kontraindiceret af investigator, kunne der gives pemetrexed som vedligeholdelse.
* Planocellulær NSCLC
  + Gemcitabin 1.000 eller 1.250 mg/m2 på dag 1 og 8 med cisplatin 75 mg/m2 eller carboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uge.
* Ikke‑planocellulær eller planocellulær NSCLC
  + Nab-paclitaxel 100 mg/m2 på dag 1, 8 og 15 med carboplatin AUC 5-6 på dag 1 hver 3. uge.

Tremelimumab blev givet i op til maksimalt 5 doser, medmindre der var sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. IMFINZI og histologi-baseret vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed (hvis relevant) blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tumorvurderinger blev udført i uge 6 og uge 12 fra datoen for randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Overlevelsesvurderinger blev udført hver anden måned efter behandlingsophør.

Studiets dobbelte primære endepunkter var PFS og OS for IMFINZI + platinbaseret kemoterapi *vs*. platinbaseret kemoterapi alene. De vigtigste sekundære endepunkter i studiet var PFS og OS for IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi og platinbaseret kemoterapi alene. De sekundære endepunkter omfattede objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (DoR). PFS, ORR og DoR blev vurderet ved hjælp af BICR i henhold til RECIST v1.1.

Demografien og sygdomskarakteristika ved *baseline* var velafbalancerede mellem studiearmene. *Baseline*-demografien for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (76,0 %), alder ≥ 65 år (47,1 %), alder ≥ 75 år (11,3 %), medianalder 64 år (interval: 27 til 87 år), hvid (55,9 %), asiatisk (34,6 %), sort eller afroamerikansk (2,0 %), anden race (7,6 %), ikke-spanskamerikansk eller latinamerikansk (84,2 %), nuværende ryger eller tidligere ryger (78,0 %), WHO/ECOG PS 0 (33,4 %), WHO/ECOG PS 1 (66,5 %). Sygdomskarakteristika var som følger: Stadie IVA (50,0 %), Stadie IVB (49,6 %), histologiske undergrupper af planocellulær (36,9 %), ikke‑planocellulær (62,9 %), hjernemetastaser (10,5 %) PD‑L1‑ekspression TC ≥ 50 % (28,8 %), PD‑L1‑ekspression TC < 50 % (71,1 %).

Studiet viste en statistisk signifikant forbedring af OS med IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi *vs*. platinbaseret kemoterapi. IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi viste en statistisk signifikant forbedring i PFS *vs*. platinbaseret kemoterapi alene. Resultaterne er opsummeret nedenfor.

**Tabel 7. Virkningsresultater for POSEIDON-studiet**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Arm 1: IMFINZI +** **tremelimumab + platinbaseret kemoterapi (n=338)** | **Arm 3:  Platinbaseret kemoterapi**  **(n=337)** |
| **OS**a |  |  |
| Antal døde (%) | 251 (74,3) | 285 (84,6) |
| Median OS (måneder)  (95 % CI) | 14,0  (11,7, 16,1) | 11,7  (10,5, 13,1) |
| HR (95 % CI) b | 0,77 (0,650, 0,916) | |
| p-værdic | 0,00304 | |
| **PFS**a |  |  |
| Antal hændelser (%) | 238 (70,4) | 258 (76,6) |
| Median PFS (måneder)  (95 % CI) | 6,2  (5,0, 6,5) | 4,8  (4,6, 5,8) |
| HR (95 % CI) b | 0,72 (0,600, 0,860) | |
| p-værdic | 0,00031 | |
| **ORR n (%)d,e** | 130 (38,8) | 81 (24,4) |
| Fuldstændigt respons n (%) | 2 (0,6) | 0 |
| Delvist respons n (%) | 128 (38,2) | 81 (24,4) |
| **Median DoR (måneder)**  **(95 % CI)** d,e | 9,5  (7,2, NR) | 5,1  (4,4, 6,0) |

a Analyse af PFS ved skæringsdato for data den 24. juli 2019 (median opfølgning 10,15 måneder). Analyse af OS ved skæringsdato for data den 12. marts 2021 (median opfølgning 34,86 måneder). Grænserne for at erklære virkning (arm 1 *vs*. arm 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-sidet) blev bestemt af en Lan-DeMets alfa-spending funktion, der tilnærmer en O'Brien Fleming‑tilgang. PFS blev vurderet ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

b HR er afledt under anvendelse af en Cox pH-model stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie.

c2-sidet p-værdi baseret på en log-rank test stratificeret efter PD-L1, histologi og sygdomsstadie.

d Bekræftet objektivt respons.

e Post-hoc‑analyse.

NR=ikke opnået, CI=konfidensinterval

**Figur 8. Kaplan-Meier‑kurve af OS**

Chart, line chart

Description automatically generated

Sandsynlighed for OS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median OS | 95 % CI |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi** | 14,0 | (11,7, 16,1) |
| **Platinbaseret kemoterapi** | 11,7 | (10,5, 13,1) |
| Hazard Ratio (95 % CI) |  |  |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi** | 0,77 | (0,650, 0,916) |

**IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi**

**Platinbaseret kemoterapi**

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i risiko | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Måned | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
| IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 338 | 298 | 256 | 217 | 183 | 159 | 137 | 120 | 109 | 95 | 88 | 64 | 41 | 20 | 9 | 0 |
| Platinbaseret kemoterapi | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 337 | 284 | 236 | 204 | 160 | 132 | 111 | 91 | 72 | 62 | 52 | 38 | 21 | 13 | 6 | 0 |

**Figur 9. Kaplan-Meier‑kurve af PFS**

Chart, line chart

Description automatically generated

**IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi**

**Platinbaseret kemoterapi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median PFS | 95 % CI |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi** | 6,2 | (5,0, 6,5) |
| **Platinbaseret kemoterapi** | 4,8 | (4,6, 5,8) |
| Hazard Ratio (95 % CI) |  |  |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi** | 0,72 | (0,600, 0,860) |

Sandsynlighed for PFS

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i risiko | | | | | | | | | |
| Måned | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
| IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi | | | | | | | | | |
|  | 338 | 243 | 161 | 94 | 56 | 32 | 13 | 5 | 0 |
| Platinbaseret kemoterapi | | | | | | | | | |
|  | 337 | 219 | 121 | 43 | 23 | 12 | 3 | 2 | 0 |

Figur 10 opsummerer virkningsresultater af OS ved tumor PD‑L1‑ekspression i forudspecificerede undergruppeanalyser.

**Figur 10. Forest plot af OS ved PD-L1-ekspression for IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi vs. platinbaseret kemoterapi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Antal hændelser/patienter (%)** | |  |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinbaseret kemoterapi** | **Platinbaseret kemoterapi** | **HR (95 % CI)** |
|  |  |  |
| 251/338 (74,3 %) | 285/337 (84,6 %) | 0,77 (0,65, 0,92) |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 69/101 (68,3 %) | 80/97 (82,5 %) | 0,65 (0,47, 0,89) |
|  |  |  |
| 182/237 (76,8 %) | 205/240 (85,4 %) | 0,82 (0,67, 1,00) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 151/213 (70,9 %) | 170/207 (82,1 %) | 0,76 (0,61, 0,95) |
|  |  |  |
| 100/125 (80,0 %) | 115/130 (88,5 %) | 0,77 (0,58, 1,00) |

**Chart, box and whisker chart

Description automatically generated**

Alle patienter

PD-L1 ≥ 50 %

PD-L1 < 50 %

PD-L1 ≥ 1 %

PD-L1 < 1 %

Hazard Ratio (95 % CI)

*Ældre population*

I alt blev 75 patienter i alderen ≥ 75 år inkluderet i POSEIDON‑studiets arme, IMFINZI i kombination med tremelimumab og kemoterapi (n=35) og udelukkende platinbaseret kemoterapi alene (n=40). Der blev observeret en eksplorativ HR på 1,05 (95 % CI: 0,64; 1,71) for OS blev observeret for IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi *vs.* platinbaseret kemoterapi i denne undergruppe i studiet. På grund af den eksplorative natur af denne undergruppeanalyse kan der ikke drages nogen afgørende konklusioner, men forsigtighed anbefales, når dette behandlingsregime overvejes til ældre mennesker.

*SCLC – ADRIATIC studie*

ADRIATIC var et studie designet til at evaluere virkningen af IMFINZI med eller uden tremelimumab. ADRIATIC var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie med 730 patienter med histologisk eller cytologisk bekræftet LS‑SCLC (stadie I til III ifølge 8. udgave af AJCC), og som ikke havde progredieret efter samtidig kemo‑strålebehandling. Patienter, der var i stadie I eller II, skulle være medicinsk inoperable, som afgjort af investigator. Patienterne gennemførte 4 cyklusser med definitiv platinbaseret kemo‑strålebehandling, 60‑66 Gy én gang dagligt (QD) over 6 uger eller 45 Gy to gange dagligt (BID) over 3 uger inden for 1 til 42 dage før den første dosis af studiebehandlingen. Profylaktisk kraniel bestråling (PCI) kunne gives efter investigatorens skøn efter kemo‑strålebehandling og inden for 1 til 42 dage før den første dosis af studiebehandlingen. Patienterne havde en WHO/ECOG‑præstationsstatus på 0 eller 1 ved inkludering.

Studiet ekskluderede patienter med aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun sygdom inden for 5 år ved påbegyndelse af studiet; en anamnese med aktiv primær immundefekt; en anamnese med Grad ≥ 2 pneumonitis eller aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv‑infektion og patienter med aktiv interstitiel lungesygdom. Patienter med blandet SCLC‑ og NSCLC‑histologi blev også ekskluderet.

Randomisering blev stratificeret efter stadie (I/II *vs.* III) og modtagelse af PCI (ja *vs.* nej). Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage:

* Arm 1: IMFINZI 1.500 mg + placebo hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI 1.500 mg hver 4. uge.
* Arm 2: Placebo + en anden placebo hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af en enkelt placebo hver 4. uge.
* Arm 3: IMFINZI 1.500 mg + tremelimumab 75 mg hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI 1.500 mg hver 4. uge.

Så snart 600 patienter var blevet randomiseret på tværs af alle tre arme, var randomiseringen til arm 3 fuldendt, og de efterfølgende 130 patienter blev randomiseret 1:1 til enten arm 1 eller 2 og fik enten IMFINZI 1.500 mg hver 4. uge eller placebo hver 4. uge.

Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, indtil uacceptabel toksicitet eller i maksimalt 24 måneder. Tumorvurderinger blev udført hver 8. uge i de første 72 uger, derefter hver 12. uge op til 96 uger og derpå hver 24. uge.

Demografien og *baseline* sygdomskarakteristika var velafbalanceret mellem studiearme. *Baseline* demografien og sygdomskarakteristika i IMFINZI- og placebo-armene var som følger: mand (69,1 %), alder ≥ 65 år (39,2 %), hvid (50,4 %), sort eller afroamerikaner (0,8 %), asiatisk (47,5 %) , andet (1,3 %), spanskamerikansk eller latinamerikansk (4,2 %), nuværende ryger (22,3 %), tidligere ryger (68,5 %), havde aldrig røget (9,2 %), WHO/ECOG PS 0 (48,7 %), WHO/ECOG PS 1 (51,3 %), stadie I (3,6 %), stadie II (9,1 %), stadie III (87,4 %).

Før randomisering fik alle patienter platinbaseret kemoterapibehandling (66,2 % cisplatin/etoposid, 33,8 % carboplatin/etoposid); 72,1 % af patienterne fik RT QD (heraf 92,4 %, som fik ≥ 60 ≤ 66 Gy QD); 27,9 % fik RT BID (heraf 96,6 %, som fik 45 Gy BID) og 53,8 % af patienterne fik PCI. Respons på CRT var som følger: fuldstændig respons (12,3 %), delvis respons (73,8 %), stabil sygdom (14,0 %).

Studiets dobbelte primære endepunkter var OS og PFS for IMFINZI *vs.* placebo. Sekundære endepunkter inkluderede ORR af IMFINZI *vs.* placebo. PFS og ORR blev vurderet ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

Ved en planlagt interimanalyse viste studiet en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS for IMFINZI sammenlignet med placebo. Se tabel 8 og figur 11 og 12.

**Tabel 8. Virkningsresultater for ADRIATIC-studiet**

|  | **Arm 1: IMFINZI (n=264)** | **Arm 2: Placebo (n=266)** |
| --- | --- | --- |
| **OSa** | | |
| Antal døde (%) | 115 (43,6) | 146 (54,9) |
| Median OS (måneder) (95 % CI)b | 55,9 (37,3; NR) | 33,4 (25,5; 39,9) |
| HR (95 % CI)c | 0,73 (0,569; 0,928) | |
| p-værdid | 0,01042 | |
| **PFSe** | | |
| Antal hændelser (%) | 139 (52,7) | 169 (63,5) |
| Median PFS (måneder)  (95% CI)b | 16,6 (10,2; 28,2) | 9,2 (7,4; 12,9) |
| HR (95% CI)f | 0,76 (0,606; 0,950) | |
| p-værdid | 0,01608 | |

a Medianvarigheden af OS‑opfølgning hos censurerede patienter var 37,19 måneder i IMFINZI-armen og 37,24 måneder i placebo-armen.

b Beregnet ved hjælp af Kaplan Meier‑teknikken. CI for median afledt baseret på Brookmeyer‑Crowley‑metoden.

c Analysen for HR blev udført ved hjælp af en stratificeret Cox proportional hazards-model, og den 2-sidede p‑værdi er baseret på en stratificeret log‑rank‑test; begge er justeret for modtagelse af PCI.

d p‑værdi baseret på resultaterne fra den forudplanlagte interimanalyse. Baseret på Lan-DeMets alfa spending funktion med O'Brien Fleming grænsemodel og det faktiske antal observerede hændelser, var grænsen for at erklære statistisk signifikans for OS 0,01679 for en 4,5 % samlet alfa og for PFS var 0,02805 for en 5 % samlet alfa (Lan◦and◦DeMets 1983).

e Vurderet af BICR i henhold til RECIST v1.1.

f Analysen for HR blev udført ved hjælp af en stratificeret Cox proportional hazards-model, og den 2-sidede p‑værdi er baseret på en stratificeret log‑rank‑test; begge er justeret for TNM-stadie og modtagelse af PCI.

**Figur 11: Kaplan-Meier‑kurve over OS**

A graph showing a number of lines

Description automatically generated with medium confidence

IMFINZI

Placebo

Sandsynlighed for OS

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i risiko | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 |
| IMFINZI | 264 | 261 | 248 | 236 | 223 | 207 | 189 | 183 | 172 | 162 | 141 | 110 | 90 | 68 | 51 | 39 | 27 | 19 | 11 | 5 | 1 | 0 |
| Placebo | 266 | 260 | 247 | 231 | 214 | 195 | 175 | 164 | 151 | 143 | 123 | 97 | 80 | 62 | 44 | 31 | 23 | 19 | 8 | 5 | 1 | 0 |

**Figur 12: Kaplan-Meier‑kurve over PFS**

A black and white line drawing

Description automatically generated

Tid fra randomisering (måneder)

Sandsynlighed for PFS

IMFINZI

Placebo

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter i risiko | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 |
| IMFINZI | 264 | 212 | 161 | 135 | 113 | 105 | 101 | 98 | 84 | 78 | 51 | 51 | 33 | 21 | 19 | 10 | 10 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Placebo | 266 | 208 | 146 | 122 | 100 | 88 | 79 | 76 | 71 | 69 | 47 | 47 | 34 | 23 | 22 | 15 | 14 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |

*SCLC – CASPIAN‑studiet*

CASPIAN var et studie designet til at evaluere virkningen af IMFINZI med eller uden tremelimumab i kombination med etoposid og enten carboplatin eller cisplatin. CASPIAN var et randomiseret, åbent multicenterstudie med 805 behandlingsnaive ES‑SCLC‑patienter med en WHO/ECOG Performance status på 0 eller 1, legemsvægt > 30 kg, egnede til at modtage et platinbaseret kemoterapiregime som førstelinjebehandling af SCLC, med en forventet levetid på ≥ 12 uger, mindst én mållæsion efter RECIST 1.1 og tilstrækkelig organ‑ og knoglemarvsfunktion. Patienter med asymptomatiske eller behandlede metastaser i hjernen var egnede. Studiet udelukkede patienter med strålebehandling af brystet i anamnesen; tidligere aktiv primær immundefekt; autoimmune sygdomme, inklusive paraneoplastisk syndrom (PNS); aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske sygdomme; anvendelse af systemiske immunosuppressiva inden for 14 dage før første dosis af behandlingen, med undtagelse af fysiologiske doser af systemiske kortikosteroider; aktiv tuberkulose eller hepatitis B eller C eller hiv‑infektion; eller patienter, der har fået en levende, svækket vaccine inden for 30 dage før eller efter start af IMFINZI.

Randomiseringen blev stratificeret efter den planlagte platinbaserede behandling (carboplatin eller cisplatin) i cyklus 1.

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage:

* Arm 1: IMFINZI 1.500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposid og enten carboplatin eller cisplatin.
* Arm 2: IMFINZI 1.500 mg + etoposid og enten carboplatin eller cisplatin.
* Arm 3: Enten carboplatin (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 af hver 21-dages cyklus for mellem 4‑6 cyklusser.

For patienter, der blev randomiseret til Arm 1 og 2, blev etoposid og enten carboplatin eller cisplatin begrænset til 4 cyklusser i en behandlingsplan med behandling hver 3. uge ifølge randomisering. IMFINZI monoterapi fortsatte hver 4. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Administration af IMFINZI monoterapi var tilladt ud over sygdomsprogression, hvis patienten var klinisk stabil og fik klinisk fordel af det, hvilket blev afgjort af investigatoren.

Patienter randomiseret til Arm 3 fik lov til at modtage i alt op til 6 cyklusser etoposid og enten carboplatin eller cisplatin. Efter afslutning af etoposid + platin var PCI tilladt udelukkende i Arm 3 ifølge investigatorens beslutning.

Der blev udført tumorvurdering i uge 6 og uge 12 fra randomiseringsdatoen og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Overlevelsesvurdering blev udført hver 2. måned efter behandlingsafslutning.

De primære endepunkter for studiet var OS af IMFINZI + etoposid + platin (Arm 2) *versus* etoposid + platin alene (Arm 3) og IMFINZI + tremelimumab + etoposid + platin (Arm 1) *versus* etoposid + platin alene (Arm 3). Det vigtigste sekundære endepunkt var PFS. Andre sekundære endepunkter var ORR, OS‑ og PFS‑pejlemærker samt PRO. PFS og ORR blev vurderet ved investigatorvurdering ifølge RECIST v1.1.

Demografi og *baseline* sygdomskarakteristika var velafbalancerede i de to studiearme (268 patienter i Arm 2 og 269 patienter i Arm 3). *Baseline* demografi for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (69,6 %), alder ≥ 65 år (39,6 %), medianalder 63 år (interval: 28 til 82 år), hvid (83,8 %), asiatisk (14,5 %), sort eller afroamerikansk (0,9 %), andre (0,6 %), ikke‑spanskamerikansk eller latinamerikansk (96,1 %), nuværende eller tidligere ryger (93,1 %), har aldrig røget (6,9 %), WHO/ECOG PS 0 (35,2 %), WHO/ECOG PS 1 (64,8 %), stadie IV 90,3 %, 24,6 % af patienterne fik cisplatin og 74,1 % af patienterne fik carboplatin. I Arm 3 fik 56,8 % af patienterne 6 cyklusser af etoposid + platin og 7,8 % af patienterne fik PCI.

Ved en planlagt interimanalyse (primær) demonstrerede studiet en statistisk signifikant forbedring af OS med IMFINZI + etoposid + platin (Arm 2) *versus* etoposid + platin alene (Arm 3) [HR=0,73 (95 % CI: 0,591, 0,909), p=0,0047]. Selvom der ikke formelt blev testet for signifikans, demonstrerede IMFINZI + etoposid + platin en forbedring af PFS *versus* etoposid + platin alene [HR=0,78 (95 % CI: 0,645, 0,936)].

Resultaterne for PFS, ORR og DoR fra den planlagte endelige analyse (skæringsdato for data: 27. januar 2020) er sammenfattet i tabel 9. Kaplan‑Meier‑kurven for PFS er præsenteret i figur 14.

OS‑resultaterne med den planlagte analyse af OS efter langtidsopfølgning (skæringsdato for data: 22. marts 2021) (median opfølgning: 39,3 måneder) er præsenteret i tabel 9. IMFINZI + etoposid + platin (Arm 2) *versus* etoposid + platin (Arm 3) demonstrerede fortsat vedvarende forbedring af OS. Kaplan‑Meier‑kurven for OS er præsenteret i figur 13.

**Tabel 9. Virkningsresultater for CASPIAN‑studiet**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Endelig analysea** | | **Analyse efter langtidsopfølgningb** | |
|  | **Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten carboplatin eller cisplatin**  **(n=268)** | **Arm 3: etoposid og enten carboplatin eller cisplatin**  **(n=269)** | **Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten carboplatin eller cisplatin**  **(n=268)** | **Arm 3: etoposid og enten carboplatin eller cisplatin**  **(n=269)** |
| **OS** |  | | | |
| Antal dødsfald (%) | 210 (78,4) | 231 (85,9) | 221 (82,5) | 248 (92,2) |
| **Median OS (måneder)**  **(95 % CI)** | 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 % CI)b,c | 0,75 (0,625, 0,910) | | 0,71 (0,595, 0,858) | |
| p-værdid | 0,0032 | | 0,0003 | |
| **OS efter 18 måneder (%) (95 % CI)** | 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 efter 36 måneder (%) (95 % CI)** |  |  | 17,6 (13,3, 22,4) | 5,8 (3,4, 9,1) |
| **PFS** |  | |  |  |
| Antal hændelser (%) | 234 (87,3) | 236 (87,7) |  |  |
| **Median PFS (måneder)**  **(95 % CI)** | 5,1  (4,7, 6,2) | 5,4  (4,8, 6,2) |  |  |
| HR (95 % CI)c | 0,80 (0,665, 0,959) | |  |  |
| **PFS efter 6 måneder (%)**  **(95 % CI)** | 45,4 (39,3, 51,3) | 45,8 (39,5, 51,9) |  |  |
| **PFS efter 12 måneder (%) (95 % CI)** | 17,9 (13,5, 22,8) | 5,3 (2,9, 8,8) |  |  |
| **ORR n (%)**  **(95 % CI)e** | 182 (67,9)  (62,0, 73,5) | 156 (58,0)  (51,8, 64,0) |  |  |
| Komplet respons n (%) | 7 (2,6) | 2 (0,7) |  |  |
| Delvist respons n (%) | 175 (65,3) | 154 (57,2) |  |  |
| **Median DoR (måneder)**  **(95 % CI)e,f** | 5,1  (4,9, 5,3) | 5,1  (4,8, 5,3) |  |  |

a Endelig analyse af PFS, ORR og DoR ved skæringsdato for data den 27. januar 2020.

b OS‑analyse efter langtidsopfølgning ved skæringsdato for data den 22. marts 2021.

c Analysen blev udført ved anvendelse af den stratificerede log‑rank‑test med justering for planlagt platinbehandling i cyklus 1 (carboplatin eller cisplatin) og ved hjælp af rank­‑tests med associationsfremgangsmåde.

d Ved interimanalyse (skæringsdato for data den 11. marts 2019) var OS p-værdien 0,0047, hvilket var i overensstemmelse med grænsen for erklæring af statistisk signifikans på 0,0178 for et 4 % samlet 2‑sidet alfa, baseret på en Lan-DeMets alfa spending-funktion med O'Brien Fleming‑grænsetype med det faktiske antal observerede hændelser.

e Bekræftet objektivt respons.

f Post-hoc‑analyse.

**Figur 13. Kaplan-Meier‑kurve over OS**

Chart

Description automatically generated

|  |
| --- |
| Hazard Ratio (95 % CI) |
| IMFINZI + etoposid + platin *versus* etoposid + platin: 0,71 (0,595, 0,858) |

IMFINZI+etoposid+platin

censureret

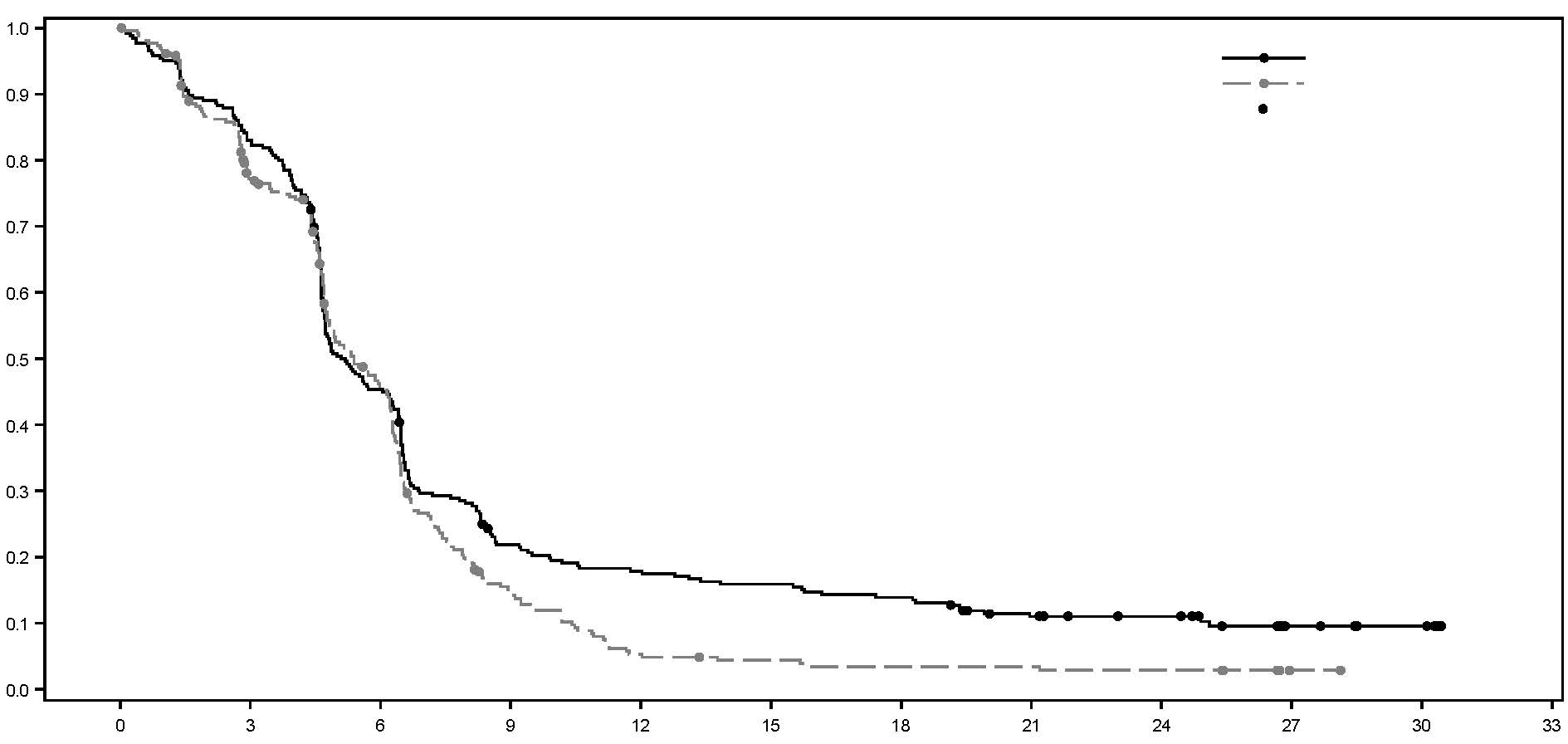
etoposid+platin

|  | Median OS | (95 % CI) |
| --- | --- | --- |
| IMFINZI + etoposid + platin | 12,9 | (11,3, 14,7) |
| etoposid + platin | 10,5 | (9,3, 11,2) |

Tid fra randomisering (måneder)

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

**Figur 14. Kaplan-Meier‑kurve over PFS**

****

Sandsynlighed for OS

Sandsynlighed for PFS

IMFINZI+etoposid+platin

censureret

etoposid+platin

|  |
| --- |
| Hazard Ratio (95 % CI) |
| IMFINZI + etoposid + platin *versus* etoposid + platin: 0,80 (0,665, 0,959) |

|  | Median PFS | (95 % CI) |
| --- | --- | --- |
| IMFINZI + etoposid + platin | 5,1 | (4,7, 6,2) |
| etoposid + platin | 5,4 | (4,8, 6,2) |

Tid fra randomisering (måneder)

| Antal patienter i risiko | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| IMFINZI + etoposid + platin | 268 | 220 | 119 | 55 | 45 | 40 | 35 | 24 | 18 | 8 | 5 | 0 |
| etoposid + platin | 269 | 195 | 110 | 33 | 12 | 9 | 7 | 7 | 6 | 1 | 0 | 0 |

*Analyse af subgruppe*

Der blev konsistent observeret forbedringer i OS til fordel for patienter, der fik IMFINZI + etoposid + platin sammenlignet med dem, der fik etoposid + platin alene, på tværs af de præspecificerede subgrupper på baggrund af demografi, geografisk region, brug af carboplatin eller cisplatin og sygdomskarakteristika.

*BTC – TOPAZ-1‑studiet*

TOPAZ‑1 var et studie designet til at evaluere virkningen af IMFINZI i kombination med gemcitabin og cisplatin. TOPAZ‑1 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 685 patienter med inoperabel eller metastatisk BTC (inklusive intrahepatisk og ekstrahepatisk cholangiokarcinom og galdeblærekarcinom) og ECOG Performance status på 0 eller 1. Patienterne havde ikke tidligere modtaget behandling i fremskredet/inoperabel status. Patienter, som udviklede tilbagevendende sygdom > 6 måneder efter kirurgi og/eller gennemførelse af adjuverende behandling, blev inkluderet. Patienterne skulle have haft tilstrækkelig organ‑ og knoglemarvsfunktion og have haft acceptable bilirubinniveauer i serum (≤ 2,0 x den øvre normalgrænse (ULN)), og eventuel klinisk signifikant galdegangsobstruktion skulle være løst inden randomisering.

Studiet udelukkede patienter med ampullært karcinom, med hjernemetastaser, med aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske sygdomme, hiv‑infektion eller aktive infektioner, herunder tuberkulose og hepatitis C eller patienter med nuværende eller tidligere anvendelse af immunosuppressivt lægemiddel inden for 14 dage før første dosis af IMFINZI. Patienter med aktiv HBV fik lov til at deltage, hvis de var på antiviral behandling.

Randomisering blev stratificeret efter sygdomsstatus (initielt inoperabel *versus* tilbagevendende) og primær tumorlokation (intrahepatisk cholangiokarcinom *versus* ekstrahepatisk cholangiokarcinom *versus* galdeblærekarcinom).

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage:

* Arm 1: IMFINZI 1.500 mg administreret på dag 1 + gemcitabin 1.000 mg/m2 og cisplatin 25 mg/m2 (hver administreret på dag 1 og 8) hver 3. uge (21 dage) i op til 8 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI 1.500 mg hver 4. uge, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, eller
* Arm 2: Placebo administreret på dag 1 + gemcitabin 1.000 mg/m2 og cisplatin 25 mg/m2 (hver administreret på dag 1 og 8) hver 3. uge (21 dage) i op til 8 cyklusser, efterfulgt af placebo hver 4. uge, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Der blev udført tumorvurdering hver 6. uge i de første 24 uger efter randomiseringsdatoen, og derefter hver 8. uge, indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression.

Studiets primære endepunkt var OS, og det vigtigste sekundære endepunkt var PFS. Andre sekundære endepunkter var ORR, DoR og PRO. PFS, ORR og DoR blev vurderet af investigator i henhold til RECIST v1.1.

Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var velafbalanceret mellem de to studiearme (341 patienter i Arm 1 og 344 patienter i Arm 2). Demografi ved *baseline* for den samlede studiepopulation var som følger: hankøn (50,4 %), alder < 65 år (53,3 %), hvid (37,2 %), asiatisk (56,4 %), sort eller afroamerikansk (2,0 %), anden race (4,2 %), ikke‑spanskamerikansk eller latinamerikansk (93,1 %), ECOG PS 0 (49,1 %) *versus* PS 1 (50,9 %), primær tumorlokation (intrahepatisk galdegang 55,9 %, ekstrahepatisk galdegang 19,1 % og galdeblære 25,0 %), sygdomsstatus [tilbagevendende (19,1 %) *versus* inoperabel (80,7 %), metastatisk (86,0 %) *versus* lokalt fremskreden (13,9 %)]. PD-L1‑ekspression blev vurderet på tumor‑ og immunceller ved anvendelse af Ventana PD-L1 (SP263)‑analyse og TAP‑algoritmen (tumour area positivity), 58,7 % patienter havde TAP ≥ 1 % og 30,1 % TAP < 1 %.

OS og PFS blev formelt testet ved en forudplanlagt interimanalyse (skæringsdato for data 11. aug. 2021) efter en median opfølgning på 9,8 måneder. Virkningsresultater er vist i tabel 10 og figur 16. Modenheden for OS var 62%, og modenheden for PFS var 84 %. IMFINZI + kemoterapi (Arm 1) viste en statistisk signifikant forbedring i OS og i PFS *versus* placebo + kemoterapi (Arm 2).

**Tabel 10. Virkningsresultater for TOPAZ‑1‑studieta**

|  | **IMFINZI + gemcitabin og cisplatin**  **(n=341)** | **Placebo + gemcitabin og cisplatin**  **(n=344)** |
| --- | --- | --- |
| **OS** |  |  |
| Antal dødsfald (%) | 198 (58,1) | 226 (65,7) |
| **Median OS (måneder)  (95 % CI)b** | 12,8 (11,1; 14,0) | 11,5 (10,1; 12,5) |
| HR (95 % CI)c | 0,80 (0,66; 0,97) | |
| p‑værdic,d | 0,021 | |
| Median opfølgning for alle patienter (måneder) | 10,2 | 9,5 |
| **PFS** |  |  |
| Antal hændelser (%) | 276 (80,9) | 297 (86,3) |
| **Median PFS (måneder) (95 % CI)b** | 7,2 (6,7; 7,4) | 5,7 (5,6; 6,7) |
| HR (95 % CI)c | 0,75 (0,63; 0,89) | |
| p‑værdic,e | 0,001 | |
| Median opfølgning hos alle patienter (måneder) | 7,2 | 5,6 |
| **ORRf** | 91 (26,7) | 64 (18,7) |
| Fuldstændigt respons n (%) | 7 (2,1) | 2 (0,6) |
| Delvist respons n (%) | 84 (24,6) | 62 (18,1) |
| **DoR** |  | |
| **Median DoR (måneder)**  **(95 % CI)b** | 6,4 (5,9; 8,1) | 6,2 (4,4; 7,3) |

a Analyse ved skæringsdato for data 11. august 2021.

b Beregnet ved anvendelse af Kaplan‑Meier‑teknikken. CI for median afledt på baggrund af Brookmeyer‑Crowley‑metoden.

c HR-analysen blev udført ved anvendelse af en stratificeret Cox proportional hazards‑model, og 2‑sidet p‑værdi baseret på en stratificeret log-rank‑test, begge er justeret for sygdomsstatus og primær tumorlokation.

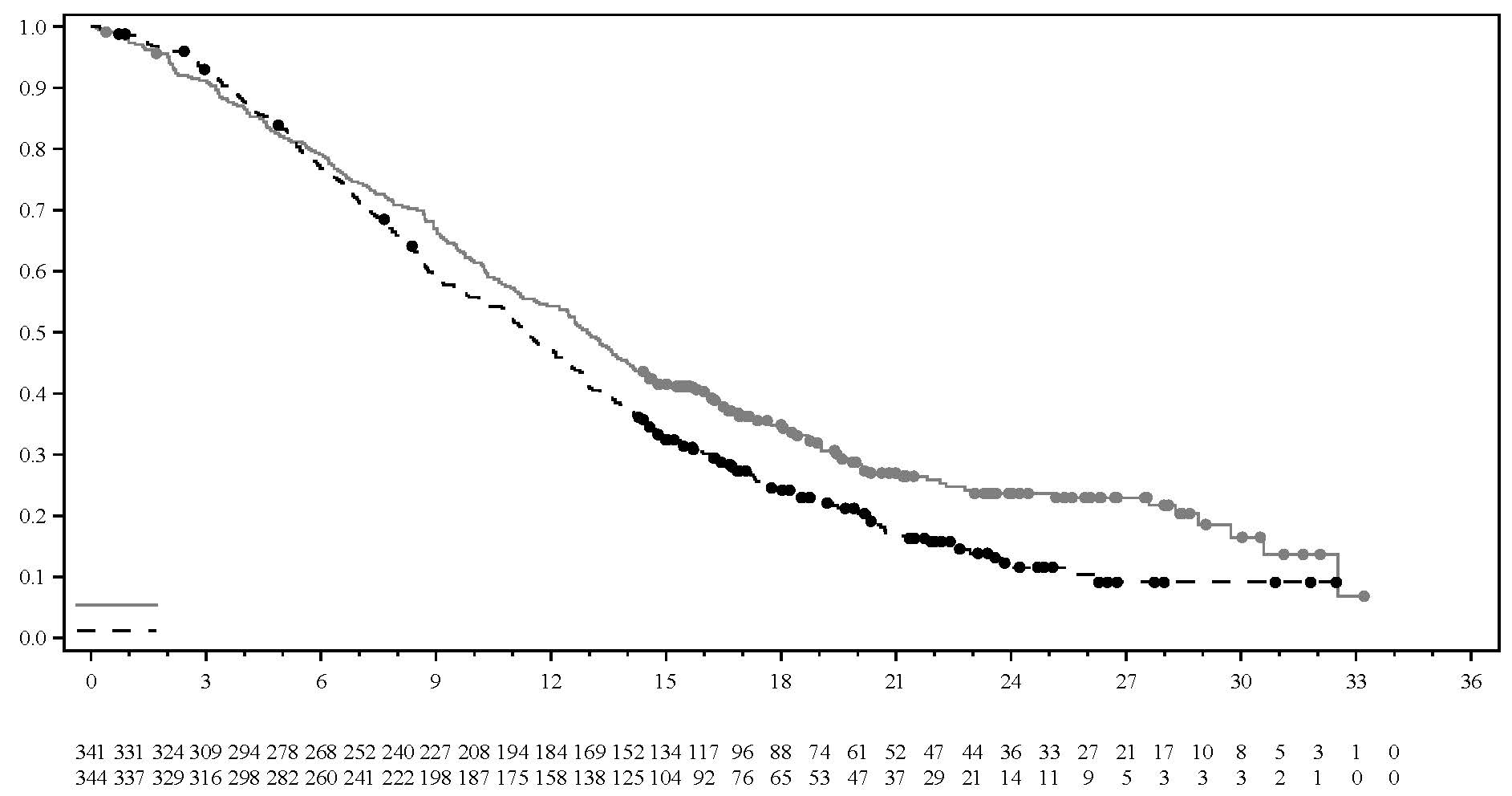
d Ved interimanalysen (skæringsdato for data 11. august 2021) var OS p‑værdien på 0,021, hvilket lå indenfor den forudbestemte grænseværdi for statistisk signifikans på 0,03 for en 4,9 % overordnet 2‑sidet alfa, baseret på en Lan-DeMets alfa spending‑funktion med O'Brien Fleming‑grænseværdier med det faktiske antal observerede hændelser.

e Ved interimanalysen (skæringsdato for data 11. august 2021) var PFS p‑værdien 0,001, hvilket lå indenfor den forudbestemte grænseværdi for statistisk signifikans på 0,0481 for en 4,9 % overordnet 2‑sidet alfa, baseret på en Lan-DeMets alfa spending‑funktion med Pocock‑grænseværdier med det faktiske antal observerede hændelser.

f Bekræftet objektiv respons.

Der blev udført endnu en planlagt opfølgende OS analyse (skæringsdato for data 25. feb. 2022) 6,5 måneder efter interimanalysen med en OS‑modenhed på 77 %. IMFINZI + kemoterapi fortsatte med at udvise forbedret OS *versus* kemoterapi alene [HR=0,76, (95 % CI: 0,64; 0,91)] og median opfølgning steg til 12 måneder.

**Figur 15: Kaplan‑Meier‑kurve af OS, opfølgende OS‑analyse ved skæringsdato for data den 25. februar 2022**



Antal patienter i risiko

IMFINZI + kemoterapi:

Kemoterapi:

Sandsynlighed for OS

Median OS in months (95 % CI)

IMFINZI + kemoterapi 12,9 (11,6; 14,1)

Placebo + kemoterapi 11,3 (10,1; 12,5)

Hazard Ratio (95 % CI)

IMFINZI + kemoterapi vs. kemoterapi 0,76 (0,64; 0,91)

IMFINZI + kemoterapi (N=341)

Kemoterapi (N=344)

Tid fra randomisering (måneder)

**Figur 16: Kaplan‑Meier‑kurve for PFS, inferentiel (primær) analyse ved skæringsdato for data den 11. august 2021**

**Chart

Description automatically generated**

Tid fra randomisering i måneder

IMFINZI + kemoterapi (N=341)

Kemoterapi (N=344)

Sandsynlighed for PFS

Antal patienter i risiko

IMFINZI + kemoterapi

Kemoterapi

Median PFS i måneder (95% CI)

IMFINZI + kemoterapi 7.2 (6,7; 7,4)

Placebo + kemoterapi 5.7 (5,6; 6,7)

Hazard Ratio (95 % CI):

IMFINZI + kemoterapi vs. kemoterapi 0,75 (0,63; 0,89)

*HCC – HIMALAYA‑studiet*

Virkningen af IMFINZI som monoterapi og givet i kombination med en enkelt dosis tremelimumab på 300 mg blev evalueret i HIMALAYA‑studiet, et randomiseret, åbent multicenterstudie med patienter med bekræftet inoperabel HCC, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling for HCC. Studiet inkluderede patienter med Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadie C eller B (ikke egnet til lokoregional behandling) og Child-Pugh Score klasse A.

Studiet ekskluderede patienter med hjernemetastaser eller med en anamnese med hjernemetastaser, samtidig infektion med viral hepatitis B og hepatitis C; aktiv eller tidligere dokumenteret gastrointestinal (GI) blødning inden for 12 måneder; ascites, der kræver ikke-farmakologisk intervention inden for 6 måneder; hepatisk encefalopati inden for 12 måneder før behandlingsstart; aktive eller tidligere dokumenterede autoimmune eller inflammatoriske lidelser.

Patienter med øsofageale varicer blev inkluderet, undtagen dem med aktiv eller tidligere dokumenteret GI-blødning inden for 12 måneder før studiestart.

Randomisering blev stratificeret efter makrovaskulær invasion (MVI) (ja vs. nej), ætiologisk leversygdom (bekræftet hepatitis B-virus vs. bekræftet hepatitis C-virus vs. andre) og ECOG‑præstationsstatus (0 vs. 1). I HIMALAYA-studiet blev 1.171 patienter randomiseret 1:1:1 til at modtage:

* IMFINZI: durvalumab 1.500 mg hver 4. uge.
* Tremelimumab 300 mg som enkeltdosis + IMFINZI 1.500 mg; efterfulgt af IMFINZI 1.500 mg hver 4. uge.
* Sorafenib 400 mg to gange dagligt.

Tumorvurderinger blev udført hver 8. uge i de første 12 måneder og derefter hver 12. uge. Overlevelsesvurderinger blev udført hver måned i de første 3 måneder efter seponering af behandlingen og derefter hver 2. måned.

Det primære endepunkt var OS overlegenhed til sammenligning af IMFINZI givet i kombination med en enkelt dosis tremelimumab *vs*. Sorafenib. De vigtigste sekundære mål var OS noninferioritet efterfulgt af overlegenhed for sammenligningen af IMFINZI *vs*. Sorafenib. Andre sekundære endepunkter inkluderede PFS, investigator‑vurderet ORR og DoR ifølge RECIST v1.1.

Demografien og *baseline* sygdomskarakteristika var velafbalanceret mellem studiearmene. *Baseline*-demografien for den samlede studiepopulation var som følger: mænd (83,7 %), alder < 65 år (50,4 %) hvid (44,6 %), asiatisk (50,7 %), sort eller afroamerikansk (1,7 %), anden race ( 2,3 %), ECOG PS 0 (62,6 %); Child-Pugh Score klasse A (99,5 %), makrovaskulær invasion (25,2 %), ekstrahepatisk spredning (53,4 %), *baseline* AFP < 400 ng/ml (63,7 %), *baseline* AFP ≥ 400 ng/ml (34,5 %), viral ætiologi; hepatitis B (30,6 %), hepatitis C (27,2 %), ikke inficeret (42,2 %), evaluérbare PD-L1 data (86,3 %), PD-L1 tumorområdets positivitet, TAP ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263)‑analyse].

Resultaterne er præsenteret i tabel 11, figur 17 og figur 18.

**Tabel 11. Virkningsresultater for HIMALAYA‑studiet for IMFINZI givet i kombination med en enkeltdosis tremelimumab 300 mg og IMFINZI som monoterapi *vs.* Sorafenib**

|  | **IMFINZI + tremelimumab 300 mg**  **(n=393)** | **Sorafenib**  **(n=389)** | **IMFINZI**  **(n=389)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Opfølgningens varighed** | | | |
| Median opfølgning (måneder)a | 33,2 | 32,2 | 32,6 |
| **OS** | | | |
| Antal døde (%) | 262 (66,7) | 293 (75,3) | 280 (72,0) |
| **Median OS (måneder)**  **(95 % CI)** | 16,4  (14,2, 19,6) | 13,8  (12,3, 16,1) | 16,6  (14,1, 19,1) |
| HR (95 % CI)b,c | 0,78 (0,66, 0,92) | | - |
| p-værdid | 0,0035 | | - |
| HR (95 % CI)b,c,e | - | 0,86 (0,73, 1,03) | |
| **PFS** | | | |
| Antal hændelser (%) | 335 (85,2) | 327 (84,1) | 345 (88,7) |
| **Median PFS (måneder) (95 % CI)** | 3,78  (3,68-5,32) | 4,07  (3,75-5,49) | 3,65  (3,19-3,75) |
| HR (95 % CI) | 0,90 (0,77, 1,05) | | **-** |
| HR (95 % CI) | - | 1,02 (0,88, 1,19) | |
| **ORR** | | | |
| **ORR n (%)f** | 79 (20,1) | 20 (5,1) | 66 (17,0) |
| Fuldstændigt respons n (%) | 12 (3,1) | 0 | 6 (1,5) |
| Delvist respons n (%) | 67 (17,0) | 20 (5,1) | 60 (15,4) |
| **DoR** | | | |
| **Median DoR (måneder)** | 22,3 | 18,4 | 16,8 |

a Beregnet ved anvendelse af omvendt Kaplan‑Meier‑teknik (med omvendt censorindikator).

b Baseret på stratificeret Cox-model, der justerer for behandling, ætiologi af leversygdom (HBV *vs.*HCV *vs.*andre), ECOG (0 *vs.*1).

c Udført ved hjælp af stratificeret log-rank test, der justerer for behandling, ætiologi af leversygdom (HBV *vs.* HCV *vs.*andre), ECOG (0 *vs.*1) og makrovaskulær invasion (ja *vs.*nej).

d Baseret på en Lan-DeMets alfa spending funktion med O'Brien Fleming grænsemodel og det faktiske antal observerede hændelser, var grænsen for at erklære statistisk signifikans for IMFINZI + tremelimumab 300 mg *vs*. Sorafenib 0,0398 ([Lan◦and◦DeMets 1983](https://www.angelce.com/documentum/reviews/19609?exitmode=quit#_Ref432433138)).

e Noninferioritetsmargin for HR (IMFINZI *vs.* Sorafenib) er 1,08 ved brug af et 95,67 % konfidensinterval baseret på en Lan-DeMets alfa spending funktion med O'Brien Fleming grænsemodel og det faktiske antal observerede hændelser ([Lan◦and◦DeMets 1983](https://www.angelce.com/documentum/reviews/19609?exitmode=quit#_Ref432433138)). P-værdi baseret på overlegenhedstest af IMFINZI *vs*. Sorafenib var 0,0674 og nåede ikke statistisk signifikans.

f Bekræftet objektiv respons.

CI= Konfidensinterval

**Figur 17. Kaplan-Meier‑kurve over OS** **af IMFINZI givet i kombination med en enkelt dosis tremelimumab 300 mg**

Chart, line chart

Description automatically generated

Sorafenib

IMFINZI + T300mg

Censureret

Sorafenib

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median OS | (95 % CI) |
| IMFINZI + T300mg | 16,4 | (14,2-19,6) |
| Sorafinib | 13,8 | (12,3-16,1) |
| Hazard ratio (95 % CI) | | 0,78 (0,66, 0,92) |

Sandsynlighed for OS

Tid fra randomisering i måneder

IMFINZI + T300mg

**Figur 18. Kaplan-Meier‑kurve over OS af IMFINZI givet som monoterapi**

Sandsynlighed for OS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median OS | (95 % CI) |
| IMFINZI | 16,6 | (14,1-19,1) |
| Sorafenib | 13,8 | (12,3-16,1) |
| Hazard ratio (95 % CI) | | 0,86 (0,73, 1,02) |

**Chart, line chart

Description automatically generated**

Sorafenib

Censureret

Sorafenib

IMFINZI

IMFINZI

Tid fra randomisering i måneder

*Endometriecancer – DUO-E‑studiet*

DUO‑E var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III‑multicenterstudie med førstelinjeplatinbaseret kemoterapi i kombination med IMFINZI, efterfulgt af IMFINZI med eller uden olaparib til patienter med fremskreden eller recidiverende endometriecancer. Patienterne skulle have endometriecancer i en af følgende kategorier: nyligt diagnosticeret sygdom i stadie III (målbar sygdom ifølge RECIST 1.1 efter kirurgi eller diagnostisk biopsi), nyligt diagnosticeret sygdom i stadie IV (med eller uden sygdom efter kirurgi eller diagnostisk biopsi) eller recidiv af sygdom (målbar eller ikke‑målbar sygdom ifølge RECIST 1.1), hvor potentialet for helbredelse med kirurgi alene eller i kombination var ringe. For patienter med recidiverende sygdom var tidligere kemoterapi kun tilladt, hvis det blev administreret i adjuverende regi og der var gået mindst 12 måneder fra datoen for sidste administrerede dosis af kemoterapi til datoen for efterfølgende recidiv. Studiet inkluderede patienter med epiteliale endometriekarcinomer af alle histologier, herunder karcinosarkomer. Patienter med endometriesarkomer blev ekskluderet.

Randomisering blev stratificeret efter tumorvævets MMR (*mismatch repair*)‑status (*proficient versus deficient*), sygdomsstatus (recidiverende *versus* nyligt diagnosticeret) og geografisk region (Asien *versus* resten af verden). Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til én af de følgende arme:

* Arm 1 (platinbaseret kemoterapi): Platinbaseret kemoterapi (paclitaxel og carboplatin) hver 3. uge i maksimalt 6 cyklusser med durvalumab‑placebo hver 3. uge. Efter gennemførelse af kemoterapibehandlingen fik patienter uden objektiv sygdomsprogression durvalumab‑placebo hver 4. uge og olaparib‑placebotabletter to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandlng indtil sygdomsprogression.
* Arm 2 (platinbaseret kemoterapi + IMFINZI): Platinbaseret kemoterapi (paclitaxel og carboplatin) hver 3. uge i maksimalt 6 cyklusser med 1.120 mg durvalumab hver 3. uge. Efter gennemførelse af kemoterapibehandlingen fik patienter uden objektiv sygdomsprogression 1.500 mg durvalumab hver 4. uge med olaparib‑placebotabletter to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression.
* Arm 3 (platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib): Platinbaseret kemoterapi (paclitaxel og carboplatin) hver 3. uge i maksimalt 6 cyklusser med 1.120 mg durvalumab hver 3. uge. Efter gennemførelse af kemoterapibehandlingen fik patienter uden objektiv sygdomsprogression 1.500 mg durvalumab hver 4. uge med 300 mg olaparib‑tabletter to gange dagligt som vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression.

Patienter, som seponerede et af produkterne (IMFINZI/placebo eller olaparib/placebo) af andre grunde end sygdomsprogression kunne fortsætte behandlingen med det andet produkt, hvis det var passende baseret på toksicitetsovervejelser og investigators vurdering.

Behandlingen fortsatte indtil RECIST v1.1‑defineret sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Vurdering af tumorstatus blev foretaget hver 9. uge i de første 18 uger i forhold til randomisering og derefter hver 12. uge.

Det primære endepunkt var PFS bestemt efter investigators vurdering ved anvendelse af RECIST v1.1. De sekundære effektendepunkter inkluderede OS, ORR og DoR.

Studiet udviste en statistisk signifikant forbedring i PFS i ITT‑populationen for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi [HR=0,55 (95 % CI: 0,43; 0,69), p=<0,0001] og for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI sammenlignet med platinbaseret kemoterapi [HR=0,71 (95 % CI: 0,57; 0,89), p=0,003]. På tidspunktet for PFS‑analyse var interim OS‑data 28 % modne med hændelser hos 199 ud af 718 patienter.

MMR (*mismatch repair*)‑status blev bestemt centralt med en MMR‑immunohistokemisk panelanalyse. Ud af i alt 718 patienter randomiseret i studiet havde 575 (80 %) patienter pMMR (*MMR‑proficient*)‑tumorstatus, og 143 (20 %) patienter havde dMMR (*MMR-deficient*)‑tumorstatus.

*Patienter med dMMR (MMR-deficient) endometriecancer*

Blandt patienter med dMMR‑tumorstatus var der generelt balance mellem demografiske og *baseline* karakteristika i behandlingsarmene. *Baseline* demografi på tværs af alle tre arme var som følger: medianalder på 62 år (interval: 34 til 85); 41 % i alderen 65 eller ældre; 1,5 % i alderen 75 eller ældre; 62 % hvide, 29 % asiatiske og 2 % sorte eller afrikansk‑amerikanske. Sygdomskarakteristika var som følger: ECOG PS på 0 (58 %) eller 1 (42 %); 46 % nyligt diagnosticeret og 54 % recidiverende sygdom. De histologiske undertyper var endometrioid (83 %), blandet epitelial (5 %), serøs (3 %), karcinosarkoma (3 %), ikke differentieret (2 %) og andet (3 %).

Resultater hos patienter med dMMR‑tumorstatus er sammenfattet i tabel 12 og figur 19. Median opfølgningstid for PFS hos censurerede patienter med dMMR‑tumorstatus var 15,5 måneder i armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI og 10,2 måneder i armen med platinbaseret kemoterapi. På tidspunktet for PFS‑analyse var interim OS‑data 26 % modne med hændelser hos 25 ud af 95 patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI og platinbaseret kemoterapi.

**Tabel 12**. **Virkningsresultater for DUO‑E‑studiet (patienter med dMMR‑tumorstatus)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Platinbaseret kemoterapi + IMFINZI**  **N=46** | **Platinbaseret kemoterapi**  **N=49** |
| **PFS**a,b | | |
| Antal hændelser (%) | 15 (32,6) | 25 (51,0) |
| **Median PFS (måneder) (95 % CI)c** | NR (NR; NR) | 7,0 (6,7; 14,8) |
| HR (95 % CI) | 0,42 (0,22; 0,80) | - |
| **OS**b | | |
| Antal hændelser (%) | 7 (15,2) | 18 (36,7) |
| **Median OS (måneder) (95 % CI)c** | NR (NR; NR) | 23,7 (16,9; NR) |
| HR (95 % CI) | 0,34 (0,13; 0,79) | - |
| **ORR**b | | |
| ORRd n (%) | 30 (71,4) | 17 (40,5) |
| **DoR**b | | |
| **Median DoR (måneder) (95 % CI)**c | NR (NR; NR) | 10,5 (4,3; NR) |

a Investigatorvurderet.

b Resultaterne er baseret på den første interimanalyse (DCO: 12. april 2023).

c Beregnet ved brug af Kaplan‑Meier‑teknikken.

d Respons: Bedste objektive respons bekræftet som komplet respons eller delvist respons. Baseret på antal patienter i behandlingsgruppen med målbar sygdom ved *baseline* (N=42 i armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI, N=42 i armen med platinbaseret kemoterapi).

CI=Konfidensinterval, HR=Hazard Ratio, NR=Ikke nået

**Figur 19. Kaplan‑Meier‑kurve over PFS i DUO‑E (patienter med dMMR‑tumorstatus)**

A graph of a number

Description automatically generated with medium confidence

Antal patienter i risiko:

Platinbaseret kemoterapi + IMFINZI

Platinbaseret kemoterapi

Tid fra randomisering (måneder)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median PFS | (95 % CI) |
| Kemoterapi + IMFINZI | NR | (NR-NR) |
| Kemoterapi | 7,0 | (6,7-14,8) |
|  | Hazard Ratio | (95 % CI) |
| Kemoterapi + IMFINZI vs. kemoterapi | 0,42 | (0,22; 0,80) |

Andel af patienter uden hændelser

Platinbaseret kemoterapi + IMFINZI  
Platinbaseret kemoterapi

*Patienter med pMMR (MMR-proficient) endometriecancer*

Blandt patienter med pMMR‑tumorstatus var der generelt balance mellem demografiske og *baseline* karakteristika i behandlingsarmene. *Baseline* demografi på tværs af alle tre arme var som følger: medianalder på 64 år (interval: 22 til 86); 48 % i alderen 65 eller ældre; 8,1 % i alderen 75 eller ældre; 56 % hvide, 30 % asiatiske og 6 % sorte eller afrikansk‑amerikanske. Sygdomskarakteristika var som følger: ECOG PS på 0 (69 %) eller 1 (31 %); 47 % nyligt diagnosticeret og 53 % recidiverende sygdom. De histologiske undertyper var endometrioid (54 %), serøs (26 %), karcinosarkoma (8 %), blandet epitelial (4 %), clearcelle (3 %), ikke differentieret (2 %), mucinøs (<1 %) og andet (3 %).

Resultater hos patienter med pMMR‑tumorstatus er sammenfattet i tabel 13 og figur 20. Median opfølgningstid hos censurerede patienter med pMMR‑tumorstatus var 15,2 måneder i armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib og 12,8 måneder i armen med platinbaseret kemoterapi.

På tidspunktet for PFS‑analyse var interim OS‑data 29 % modne med hændelser hos 110 ud af 383 patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib og platinbaseret kemoterapi.

**Tabel 13**. **Virkningsresultater for DUO‑E‑studiet (patienter med pMMR‑tumorstatus)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib**  **N=191** | **Platinbaseret kemoterapi**  **N=192** |
| **PFS**a,b | | |
| Antal hændelser (%) | 108 (56,5) | 148 (77,1) |
| **Median PFS (måneder) (95 % CI)c** | 15,0 (12,4; 18,0) | 9,7 (9,2; 10,1) |
| HR (95 % CI) | 0,57 (0,44; 0,73) | - |
| **OS**b | | |
| Antal hændelser (%) | 46 (24,1) | 64 (33,3) |
| **Median OS (måneder) (95 % CI)c** | NR (NR; NR) | 25,9 (25,1; NR) |
| HR (95 % CI) | 0,69 (0,47; 1,00) | - |
| **ORR**b | | |
| ORRd n (%) | 90 (61,2) | 92 (59,0) |
| **DoR**b | | |
| **Median DoR (måneder) (95 % CI)c** | 18,7 (10,5; NR) | 7,6 (7,1; 10,2) |

a Investigatorvurderet.

b Resulterne er baseret på den første interimanalyse (DCO: 12. april 2023).

c Beregnet ved brug af Kaplan‑Meier‑teknikken.

d Respons: Bedste objektive respons bekræftet som komplet respons eller delvist respons. Baseret på antal patienter i behandlingsgruppen med målbar sygdom ved *baseline* (N=147 i armen med platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib, N=156 i armen med platinbaseret kemoterapi).

CI=Konfidensinterval, HR=Hazard Ratio, NR=Ikke nået

**Figur 20. Kaplan‑Meier‑kurve over PFS i DUO‑E (patienter med pMMR‑tumorstatus)**

Platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib  
Platinbaseret kemoterapi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median PFS | (95 % CI) |
| Kemoterapi + IMFINZI + olaparib | 15,0 | (12,4-18,0) |
| Kemoterapi | 9,7 | (9,2-10,1) |
|  | Hazard Ratio | (95 % CI) |
| Kemoterapi + IMFINZI + olaparib vs. kemoterapi | 0,57 | (0,44; 0,73) |

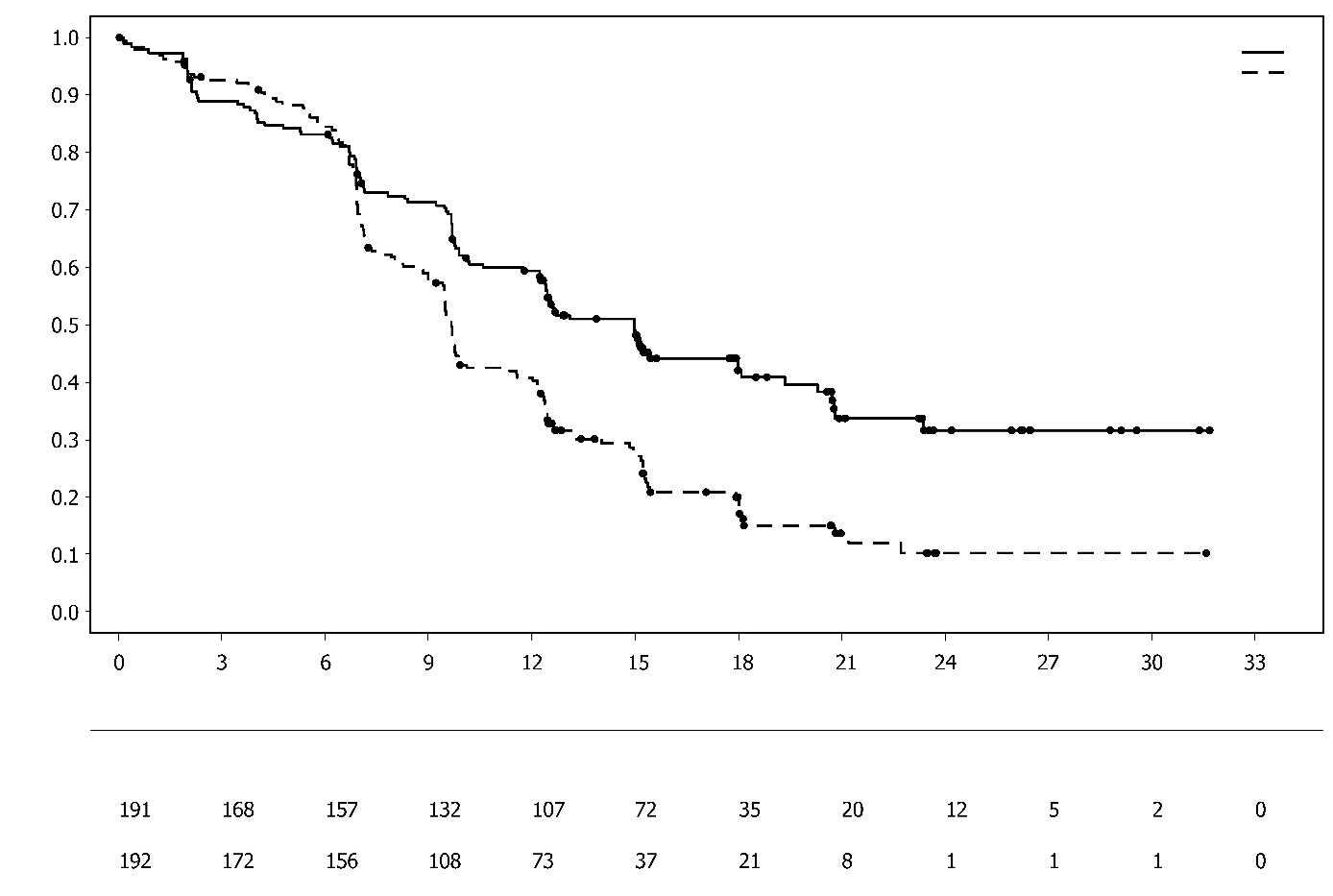
Andel af patienter uden hændelser

Tid fra randomisering (måneder)

Antal patienter i risiko:

Platinbaseret kemoterapi + IMFINZI + olaparib

Platinbaseret kemoterapi

****

Blandt patienter med pMMR‑tumorstatus var PFS HR 0,44 (95 % CI: 0,31; 0,61) hos patienter med PD‑L1‑ekspressionspositiv status (236/383; 62 %) og 0,87 (95 % CI: 0,59; 1,28) hos patienter med PD‑L1‑ekspressionsnegativ status (140/383; 37 %) for armen med platinbaseret kemoterapi + durvalumab + olaparib *versus* armen med platinbaseret kemoterapi. PD‑L1‑ekspressionspositiv blev defineret som tumorområdepositiv (TAP) ≥ 1 %.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af IMFINZI i kombination med tremelimumab er ikke fastlagt hos børn og unge under 18 år. Studie D419EC00001 var et åbent dosisbestemmelses‑ og dosisekspansions‑multicenterstudie, der skulle evaluere sikkerheden, præliminær virkning og farmakokinetik for IMFINZI i kombination med tremelimumab efterfulgt af IMFINZI‑monoterapi, hos pædiatriske patienter med fremskredne maligne solide tumorer (undtagen primære centralnervesystemtumorer), som havde sygdomsprogression, og for hvem der ikke findes nogen standardbehandling. Studiet inkluderede 50 pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 1 til 17 år med primære tumorkategorier: neuroblastom, solid tumor og sarkom. Patienterne modtog enten IMFINZI 20 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg, eller IMFINZI 30 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af IMFINZI som monoterapi hver 4. uge. I dosisbestemmelsesfasen blev IMFINZI og tremelimumab‑kombinationsbehandlingen forudgået af en enkelt cyklus af IMFINZI-monoterapi; for 8 patienter i denne fase blev behandlingen imidlertid seponeret før de modtog tremelimumab. Af de 50 patienter, der blev inkluderet i studiet, var der 42, som fik IMFINZI i kombination med tremelimumab, og 8, der udelukkende fik IMFINZI. I dosisekspansionsfasen blev der rapporteret en ORR på 5,0 % (1/20 patienter) i det analysesæt, der kunne evalueres for respons. I forhold til den kendte sikkerhedsprofil for IMFINZI og tremelimumab hos voksne blev der ikke observeret nye sikkerhedssignaler. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken (PK) for durvalumab blev vurderet for IMFINZI som enkeltstof, i kombination med kemoterapi, i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi, i kombination med tremelimumab og i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib.

Durvalumabs PK blev undersøgt i 2.903 patienter med solide tumorer med doser fra 0,1 til 20 mg/kg administreret intravenøst en gang hver anden, tredje eller fjerde uge som monoterapi. PK-eksponering steg mere end dosisproportionalt (ikke-lineær PK) ved doser på < 3 mg/kg og dosisproportionalt (lineær PK) ved doser på ≥ 3 mg/kg. Steady-state blev opnået ved ca. 16. uge. Baseret på populationens PK-analyse, der inkluderede 1.878 patienter, som fik monoterapi med durvalumab, i dosisområdet ≥ 10 mg/kg hver 2. uge, var det geometriske gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady-state (Vss) 5,64 l. Durvalumab-clearance (CL) faldt over tid, hvilket resulterede i en geometrisk gennemsnitlig steady-state clearance (CLss) på 8,16 ml/time ved dag 365; faldet i CLss blev ikke betragtet som klinisk relevant. Den terminale halveringstid (t1/2), baseret på *baseline* CL, var ca. 18 dage. Der var ingen klinisk betydningsfuld forskel mellem PK for durvalumab som enkeltstof, i kombination med kemoterapi, i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi, i kombination med tremelimumab og i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af IMFINZI i kombination med olaparib. De primære elimineringsveje for durvalumab er proteinkatabolisme via det reticuloendotheliale system eller målmedieret disposition.

Særlige populationer

Alder (19-96 år), legemsvægt (31-149 kg), køn, positiv anti-lægemiddelantistof (ADA)‑status, albuminniveauer, LDH‑niveauer, kreatininniveauer, opløselig PD-L1, tumortype, race eller ECOG‑status havde ingen klinisk signifikant virkning på durvalumabs PK.

Nedsat nyrefunktion

Let (kreatininclearance (CrCL) 60 til 89 ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCL) 30 til 59 ml/min) havde ingen klinisk signifikant virkning på durvalumabs PK. Effekten af alvorlig nedsat nyrefunktion (CrCL 15 til 29 ml/min) på durvalumabs PK er ukendt. Da IgG‑monoklonale antistoffer imidlertid ikke primært udskilles via nyrerne, forventes en ændring i nyrefunktionen ikke at påvirke durvalumabs eksponering.

Nedsat leverfunktion

Let nedsat leverfunktion (bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN eller bilirubin >1,0 til 1,5 × ULN og enhver ASAT) eller moderat nedsat leverfunktion (bilirubin > 1,5 til 3 x ULN og enhver ASAT) havde ingen klinisk signifikant virkning på durvalumabs PK. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (bilirubin >3,0 x ULN og enhver ASAT) på farmakokinetikken for durvalumab er ukendt, men da IgG‑monoklonale antistoffer ikke primært udskilles via leveren, forventes det ikke, at en ændring i leverfunktionen vil påvirke durvalumabs eksponering.

Pædiatrisk population

Durvalumabs PK i kombination med tremelimumab blev evalueret i et studie med 50 pædiatriske patienter i aldersgruppen fra 1 til 17 år i studie D419EC00001. Patienterne modtog enten durvalumab 20 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg, eller durvalumab 30 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg intravenøst hver 4. uge i 4 cyklusser, efterfulgt af durvalumab som monoterapi hver 4. uge. Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse var durvalumabs systemiske eksponering hos pædiatriske patienter ≥ 35 kg, der modtog durvalumab 20 mg/kg hver 4. uge, sammenlignelig med eksponering hos voksne, der modtog durvalumab 20 mg/kg hver 4. uge, hvorimod eksponeringen hos pædiatriske patienter (≥ 35 kg), der modtog durvalumab 30 mg/kg hver 4. uge var omtrent 1,5 gange højere sammenlignet med eksponeringen hos voksne, som modtog durvalumab 20 mg/kg hver 4. uge. Hos pædiatriske patienter < 35 kg, der modtog durvalumab 30 mg/kg hver 4. uge, var den systemiske eksponering sammenlignelig med eksponeringen hos voksne, som modtog durvalumab 20 mg/kg hver 4. uge.

**5.3 Non‑kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Durvalumabs karcinogene og genotoksiske potentiale er ikke blevet evalueret.

Reproduktionstoksicitet.

Som beskrevet i litteraturen spiller PD-1/PD-L1-signaleringsvejen en central rolle i bevarelsen af graviditeten ved at opretholde moderens immuntolerance over for fosteret, og i allogene graviditetsmodeller med mus blev det vist, at forstyrrelse af PD-L1‑signalet resulterede i en stigning i fostertab. I dyre­reproduktionsstudier, hvor der blev anvendt doser svarende til eksponeringsniveauer der er ca. 18 gange højere end de observerede ved den kliniske dosis på 10 mg/kg durvalumab (baseret på AUC), var administration af durvalumab til drægtige cynomolgusaber, fra bekræftelse af graviditet til fødsel, forbundet med overførsel via placenta, men ikke med maternel toksicitet eller virkninger på embryoføtal udvikling, graviditetsresultat eller postnatal udvikling. Ubetydelige niveauer af durvalumab blev fundet i mælk fra cynomolgousaber på dag 28 efter fødsel.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat

Trehalosedihydrat

Polysorbat 80

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

3 år.

Fortyndet opløsning

Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er påvist i op til 30 dage ved 2 °C til 8 °C og i op til 24 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) fra tidspunktet for klargøring.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte opløsning anvendes umiddelbart. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider under brug og betingelser før brug brugerens ansvar, og vil normalt være maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C), medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

IMFINZI fås i to pakningsstørrelser:

2,4 ml (i alt 120 mg durvalumab) koncentrat i et Type 1‑hætteglas af glas med en elastomerprop og en grå afrivelig aluminiums­forsegling. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

10 ml (i alt 500 mg durvalumab) koncentrat i et Type 1‑hætteglas af glas med en elastomerprop og en hvid afrivelig aluminiums­forsegling. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Fremstilling af opløsning

IMFINZI leveres i enkeltdosis hætteglas og indeholder ingen konserveringsmidler. Der skal anvendes aseptisk teknik.

* Inspicer lægemidlet visuelt for partikler og misfarvning. IMFINZI er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller synlige partikler observeres. Omryst ikke hætteglasset.
* Træk det ønskede volumen ud af IMFINZI hætteglasset (hætteglassene) og overfør det til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende infusionsposen på hovedet. Den færdige koncentration af den fortyndede opløsning skal være mellem 1 mg/ml og 15 mg/ml. Opløsningen må ikke nedfryses eller omrystes.
* Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel, som er tilbage i hætteglasset.

Administration

* Administrer infusionsopløsningen intravenøst i løbet af 1 time ved anvendelse af en intravenøs slange indeholdende et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line-filter med lav proteinbinding.
* Der må ikke administreres andre lægemidler i samme infusionslinje.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1322/002 120 mg hætteglas

EU/1/18/1322/001 500 mg hætteglas

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. september 2018

Dato for seneste fornyelse: 24. april 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**BILAG II**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65

88397 Biberach An Der Riss

Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE‑152 57 Södertälje

Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

* **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR’er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR’er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

* **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

* på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
* når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
* **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

|  |  |
| --- | --- |
| **Beskrivelse** | **Tidsfrist** |
| Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at karakterisere langtidsvirkningen af durvalumab i kombination med carboplatin og paclitaxel til førstelinjebehandling af voksne med primær fremskreden eller recidiverende endometriecancer, som er kandidater til systemisk behandling, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med durvalumab som monoterapi ved endometriecancer, der er mismatch repair deficient (dMMR) eller i kombination med olaparib ved endometriecancer, der er mismatch repair proficient (pMMR), skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af den anden interim‑OS‑analyse og den endelige OS‑analyse fra studie D9311C00001 (DUO‑E), et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III‑multicenterstudie. | **Anden interim-OS‑analyse:**  december 2025  **Endelig OS‑analyse:**  december 2026 |
| Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at karakterisere virkningen af IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, efterfulgt af IMFINZI som monoterapi som adjuverende behandling, til behandling af voksne med operabel NSCLC med høj risiko for recidiv, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af den endelige OS-analyse fra studie D9106C00001 (AEGEAN), et dobbeltblindet, placebokontrolleret, internationalt fase III‑multicenterstudie. | **Endelig OS‑analyse:**  Q2 2029 |

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

A. ETIKETTERING

|  |
| --- |
| **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**  **YDRE KARTON** |

|  |
| --- |
| **1. LÆGEMIDLETS NAVN** |

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

durvalumab

|  |
| --- |
| **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER** |

1 ml koncentrat indeholder 50 mg durvalumab.

Et hætteglas med 2,4 ml koncentrat indeholder 120 mg durvalumab.

Et hætteglas med 10 ml koncentrat indeholder 500 mg durvalumab.

|  |
| --- |
| **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER** |

Hjælpestoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

|  |
| --- |
| **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)** |

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

1 hætteglas

|  |
| --- |
| **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)** |

Intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

|  |
| --- |
| **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN** |

Opbevares utilgængeligt for børn.

|  |
| --- |
| **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER** |

|  |
| --- |
| **8. UDLØBSDATO** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER** |

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

|  |
| --- |
| **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF** |

|  |
| --- |
| **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN** |

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

|  |
| --- |
| **12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)** |

EU/1/18/1322/002 120 mg hætteglas

EU/1/18/1322/001 500 mg hætteglas

|  |
| --- |
| **13. BATCHNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT** |

Fritaget fra krav om brailleskrift.

|  |
| --- |
| **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE** |

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|  |
| --- |
| **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**  **ETIKET PÅ HÆTTEGLAS** |

|  |
| --- |
| **1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)** |

IMFINZI 50 mg/ml sterilt koncentrat

durvalumab

i.v.

|  |
| --- |
| **2. ADMINISTRATIONSMETODE** |

|  |
| --- |
| **3. UDLØBSDATO** |

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

|  |
| --- |
| **5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER** |

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

|  |
| --- |
| **6. ANDET** |

AstraZeneca AB

B. INDLÆGSSEDDEL

**Indlægsseddel: Information til patienten**

**IMFINZI 50 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

durvalumab

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

* Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
* Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
* Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

**Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse

2. Det skal du vide, før du begynder at få IMFINZI

3. Sådan får du IMFINZI

4. Bivirkninger

5. Opbevaring

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**1. Virkning og anvendelse**

IMFINZI indeholder det aktive stof durvalumab, som er et monoklonalt antistof, en type protein designet til at genkende et specifikt målstof i kroppen. IMFINZI virker ved at hjælpe immunsystemet med at bekæmpe kræften.

IMFINZI bruges til behandling af en type lungekræft, som kaldes ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne. Det bruges alene, når din NSCLC:

* har spredt sig i din lunge og ikke kan fjernes ved operation og
* er i bedring eller har stabiliseret sig efter indledende behandling med kemoterapi og strålebehandling.

Det bruges i kombination med tremelimumab og kemoterapi, når din NSCLC:

* har spredt sig i begge dine lunger (og/eller til andre dele af kroppen), ikke kan fjernes ved operation og
* ikke har vist ændringer (mutationer) i gener kaldet EGFR (epidermal vækstfaktorreceptor) eller ALK (anaplastisk lymfomkinase).

Det bruges i kombination med platinbaseret kemoterapi før operation (neoadjuverende behandling) og alene efter operation (adjuverende behandling), når din NSCLC:

* har spredt sig i din lunge og kan fjernes ved operation.

IMFINZI bruges til behandling af en type lungekræft, som kaldes småcellet lungecancer i begrænset sygdomsstadie (LS‑SCLC) hos voksne. Det bruges når SCLC:

* ikke er blevet fjernet ved operation og
* er i bedring eller har stabiliseret sig efter indledende behandling med kemoterapi og strålebehandling.

IMFINZI i kombination med kemoterapi bruges til behandling af en type lungekræft, som kaldes småcellet lungecancer i udvidet sygdomsstadie (ES‑SCLC) hos voksne. Det bruges, når SCLC:

* har spredt sig i dine lunger (eller til andre dele af kroppen) og
* ikke tidligere er blevet behandlet.

IMFINZI i kombination med kemoterapi bruges til voksne til behandling af en type kræft i galdegangene (cholangiokarcinom) og galdeblæren, som tilsammen kaldes galdevejskræft (BTC). Det bruges, når din BTC:

* har spredt sig i dine galdegange og din galdeblære (eller til andre dele af kroppen).

IMFINZI bruges alene eller i kombination med tremelimumab til at behandle en type leverkræft, som kaldes fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært karcinom (HCC) hos voksne. Det bruges, når dit HCC:

* ikke kan fjernes ved en operation (inoperabelt) og
* kan have spredt sig inde i din lever eller til andre dele af kroppen.

IMFINZI bruges til at behandle en type livmoderkræft (endometriecancer), som har spredt sig ud over den oprindelige tumor, eller som er vendt tilbage (recidiveret) hos voksne. Det anvendes i kombination med kemoterapi (carboplatin og paclitaxel) efterfulgt af:

* IMFINZI alene, når din tumor er MMR‑deficient, eller
* IMFINZI i kombination med olaparib, når din tumor er MMR‑proficient.

Der anvendes en test for at finde ud af MMR‑status af din endometriecancer.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan IMFINZI virker eller hvorfor dette lægemiddel er ordineret til dig, så spørg din læge eller apotekspersonalet.

Når IMFINZI gives til dig i kombination med andre lægemidler mod kræft, er det vigtigt, at du også læser indlægssedlen til disse andre lægemidler. Hvis du har spørgsmål om disse lægemidler, skal du spørge lægen.

**2. Det skal du vide, før du begynder at få IMFINZI**

**Du må ikke få IMFINZI**

* hvis du er allergisk over for durvalumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6 ”Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger”). Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

**Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du får IMFINZI, hvis:

* du har en autoimmun sygdom (en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber sine egne celler)
* du har gennemgået en organtransplantation
* du har lungeproblemer eller åndedrætsbesvær
* du har leverproblemer.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med din læge, før du får IMFINZI.

Når du får IMFINZI, kan du få nogle alvorlige bivirkninger.

Hvis du får noget af følgende, skal du straks ringe til eller gå til lægen. Din læge vil måske give dig andre lægemidler, som forhindrer mere alvorlige komplikationer og for at hjælpe med at mindske dine symptomer. Din læge kan udskyde den næste dosis af IMFINZI eller standse din behandling med IMFINZI, hvis du har:

* **betændelsestilstand i lungerne**: Symptomerne kan omfatte ny eller forværret hoste, kortåndethed eller brystsmerter
* **betændelsestilstand i leveren**: Symptomerne kan omfatte kvalme eller opkastning, at føle sig mindre sulten, smerter i højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, døsighed, mørk urin eller blødning eller at have lettere ved at få blå mærker end normalt
* **betændelsestilstand i tarmene**: Symptomerne kan omfatte diarré eller flere afføringer end normalt, eller afføring, der er sort, tjæreagtig eller klæbrig med blod eller slim, svære mavesmerter eller ømhed i maven, hul i tarmen
* **betændelsestilstand i kirtler** (især skjoldbruskkirtlen, binyren, hypofysen og bugspytkirtlen): Symptomerne kan omfatte hurtig puls, ekstrem træthed, vægtøgning eller vægttab, svimmelhed eller besvimelse, hårtab, følelse af kulde, forstoppelse, hovedpine, der ikke går væk eller usædvanlig hovedpine, mavesmerter, kvalme og opkastning
* **type 1-diabetes**: Symptomerne kan omfatte højt blodsukker, at føle sig mere sulten eller tørstig end normalt og lade vandet oftere end normalt, hurtig og dyb vejrtrækning, forvirring, eller en sød lugt af dit åndedræt, en sød eller metallisk smag i munden eller en ændret lugt af din urin eller sved
* **betændelsestilstand i nyrerne**: Symptomerne kan indebære et fald i mængden af urin
* **betændelsestilstand i huden**: Symptomerne kan omfatte udslæt, kløe, blærer på huden eller sår i munden eller på andre slimhinder
* **betændelsestilstand i hjertemusklen**: Symptomerne kan omfatte brystsmerter, åndenød eller uregelmæssig puls
* **betændelsestilstand i eller problemer med musklerne**: Symptomerne kan omfatte muskelsmerter, stivhed eller svaghed eller hurtig muskeltræthed
* **betændelsestilstand i rygmarven** (transversel myelitis): Symptomerne kan omfatte smerter, følelsesløshed, snurren eller svaghed i arme og ben; blære- eller tarmproblemer, herunder hyppigere vandladningstrang, urininkontinens, vandladningsbesvær og forstoppelse.
* **infusionsrelaterede reaktioner**: Symptomerne kan omfatte kuldegysninger eller rysten, kløe eller udslæt, rødme, åndenød eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller feber
* **betændelsestilstand i hjernen** (encefalitis) **eller betændelsestilstand i hinden omkring rygmarven og hjernen** (meningitis): Symptomerne kan omfatte krampeanfald, nakkestivhed, hovedpine, feber, kulderystelser, opkastning, lysfølsomme øjne, forvirring og søvnighed
* **betændelsestilstand i nerverne**: Symptomerne kan omfatte smerter, svaghed og lammelse i arme og ben (Guillain-Barré syndrom)
* **betændelsestilstand** **i leddene:** tegn og symptomer omfatter smerter, hævelse og/eller stivhed i leddene (immunmedieret artritis)
* **betændelsestilstand** **i øjet:** tegn og symptomer omfatter rødt øje, smerter i øjet, lysfølsomhed og/eller ændringer i synet (uveitis)
* **lavt antal blodplader**: Symptomerne kan omfatte blødning (næseblod eller blødning i tandkød) og/eller blå mærker.
* **lavt antal røde blodlegemer i test**: symptomerne kan omfatte åndenød, træthed, bleg hud og/eller hurtig puls. Når IMFINZI anvendes i kombination med et andet lægemiddel mod kræft (olaparib), kan et lavt antal røde blodlegemer være et tegn på "aplasi af røde blodceller" (PRCA), en tilstand, hvor der ikke produceres nogen røde blodlegemer, eller "autoimmun hæmolytisk anæmi" (AIHA), en overdreven nedbrydning af røde blodlegemer.

Hvis du får nogen af ovenstående symptomer, skal du straks ringe til eller gå til lægen.

IMFINZI virker på immunsystemet. Det kan forårsage betændelsestilstande i dele af din krop. Din risiko for disse bivirkninger kan være højere, hvis du i forvejen har en autoimmun sygdom (en tilstand, hvor kroppen angriber sine egne celler). Du kan også opleve hyppig opblussen af din autoimmune sygdom, som i de fleste tilfælde er mild.

**Børn og unge**

IMFINZI bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

**Brug af andre lægemidler sammen med IMFINZI**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også naturlægemidler og lægemidler, som ikke er købt på recept.

**Graviditet**

* Dette lægemiddel anbefales ikke under graviditet.
* Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
* Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du behandles med IMFINZI og i mindst 3 måneder efter din sidste dosis.

**Amning**

* Fortæl det til lægen, hvis du ammer.
* Spørg lægen, om du må amme under eller efter behandling med IMFINZI.
* Det vides ikke, om IMFINZI passerer over i modermælk.

**Trafik- og arbejdssikkerhed**

IMFINZI påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Men hvis du får bivirkninger, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere, bør du være forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**3. Sådan får du IMFINZI**

Du vil få IMFINZI på et hospital eller en klinik under ledelse af en erfaren læge.

* Den anbefalede dosis IMFINZI er 10 mg pr. kg legemsvægt hver 2. uge, 20 mg pr. kg hver 4. uge, 1.120 mg hver 3. uge eller 1.500 mg hver 3. eller 4. uge.
* Din læge vil give dig IMFINZI gennem en infusion (drop) i en vene i ca. 1 time.
* Din læge bestemmer, hvor mange behandlinger, du har brug for.
* Afhængigt af typen af din kræft kan du få IMFINZI i kombination med andre lægemidler mod kræft.
* Når du får IMFINZI i kombination med tremelimumab og kemoterapi mod din lungekræft, vil du først få tremelimumab efterfulgt af IMFINZI og derefter kemoterapi.
* Når du får IMFINZI i kombination med kemoterapi mod din lungekræft eller endometriekræft, vil du først få IMFINZI efterfulgt af kemoterapi.
* Når du får IMFINZI i kombination med tremelimumab mod din leverkræft, vil du først få tremelimumab efterfulgt af IMFINZI.
* Se indlægssedlen for de andre lægemidler mod kræft for at få information om brugen af disse andre lægemidler. Hvis du har spørgsmål om lægemidlerne, skal du spørge lægen.

**Hvis du har glemt en aftale om at få IMFINZI**

* Ring straks til din læge for at få en ny aftale.
* Det er meget vigtigt, at du ikke går glip af en dosis af dette lægemiddel.

Hvis du har yderligere spørgsmål om din behandling, så spørg din læge.

**4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du får IMFINZI, kan du få nogle alvorlige bivirkninger (se afsnit 2).

Tal med din læge med det samme, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, som er blevet rapporteret i de kliniske studier med patienter, der har fået IMFINZI alene:

**Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

* infektioner i de øvre luftveje
* nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen, der kan forårsage træthed eller vægtøgning
* hoste
* diarré
* mavesmerter
* hududslæt eller kløe
* ledsmerter (artralgi)
* feber

**Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

* alvorlige lungeinfektioner (lungebetændelse)
* influenzalignende sygdom
* svampeinfektion i munden
* infektioner i tandkød og mundvæv
* overaktiv skjoldbruskkirtel, der kan forårsage hurtig puls eller vægttab
* betændelsestilstand i lungerne (pneumonitis)
* hæshed (dysfoni)
* betændelsestilstand i leveren, der kan forårsage kvalme eller at man føler sig mindre sulten (hepatitis)
* unormale leverprøver (øget aspartataminotransferase, øget alaninaminotransferase)
* nattesved
* muskelsmerter (myalgi)
* unormale nyrefunktionstest (forhøjet kreatinin i blodet)
* smertefuld vandladning (dysuri)
* hævelse af benene (perifere ødemer)
* reaktion på infusion af lægemidlet, der kan forårsage feber eller rødme

**Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

* lavt antal blodplader på grund af en immunreaktion (immuntrombocytopeni)
* betændelsestilstand i skjoldbruskkirtlen (thyroiditis)
* nedsat udskillelse af hormoner produceret af binyrerne, der kan forårsage træthed
* underaktiv hypofyse; betændelsestilstand i hypofysen
* en tilstand, der medfører højt sukkerindhold i blodet (type 1-diabetes mellitus)
* en tilstand, hvor musklerne bliver svage, og hvor de hurtigt bliver trætte (myasthenia gravis)
* betændelsestilstand i hjernen (encefalitis)
* betændelsestilstand i hjertet (myokarditis)
* dannelse af arvæv i lungerne
* betændelsestilstand i tarmen (colitis)
* betændelsestilstand i bugspytkirtlen (pankreatitis)
* betændelsestilstand i huden (dermatitis)
* røde, kløende, tørre, skællende pletter af fortykket hud (psoriasis)
* blærer på huden (pemfigoid)
* betændelsestilstand i musklerne (myositis)
* betændelsestilstand i leddene (immunmedieret artritis)
* betændelsestilstand i nyrerne (nefritis), der kan reducere mængden af urin
* betændelsestilstand i blæren (cystitis). Tegn og symptomer kan omfatte hyppig og/eller smertefuld vandladning, øget trang til at lade vandet, blod i urinen, smerter eller tryk i den nedre del af maven

**Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)**

* diabetes insipidus
* betændelsestilstand i øjet (uveitis)
* betændelsestilstand i hinderne omkring rygmarven og hjernen (meningitis)
* cøliaki (karakteriseret ved symptomer som mavesmerter, diarré og oppustethed efter indtagelse af glutenholdige fødevarer)
* betændelsestilstand i musklerne, der forårsager smerte eller stivhed (polymyalgia rheumatica)
* betændelsestilstand i muskler og kar (polymyositis)

**Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

* betændelsestilstand i nerverne (Guillain Barré syndrom)
* betændelsestilstand i en del af rygmarven (transvers myelitis)
* mangel på eller reduktion af fordøjelsesenzymer produceret af bugspytkirtlen (eksokrin pancreasinsufficiens)

Følgende yderligere bivirkninger, når man får IMFINZI alene, er rapporteret i kliniske studier med patienter, der har fået IMFINZI i kombination med kemoterapi (hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkningerne kan variere afhængig af de modtagne kemoterapimidler):

**Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

* lavt antal hvide blodlegemer
* lavt antal røde blodlegemer
* lavt antal blodplader
* kvalme, opkastning, forstoppelse
* hårtab
* nedsat sultfølelse
* træthed eller svaghed
* betændelsestilstand i nerverne, der forårsager følelsesløshed, svaghed, prikken eller brændende smerte i arme og ben (perifer neuropati)

**Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

* lavt antal hvide blodlegemer med tegn på feber (febril neuropeni)
* betændelsestilstand i mund eller læber (stomatitis)

**Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

* lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)

Følgende yderligere bivirkninger, når man får IMFINZI alene, er blevet rapporteret i kliniske studier hos patienter, der har fået IMFINZI i kombination med tremelimumab og platinbaseret kemoterapi (hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkningerne kan variere afhængigt af den modtagne kemoterapi):

**Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

* lavt antal røde blodlegemer
* lavt antal hvide blodlegemer
* lavt antal blodplader
* nedsat sultfølelse
* kvalme, opkastning, forstoppelse
* hårtab
* en følelse af træthed og svaghed

**Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

* lavt antal hvide blodlegemer med tegn på feber (febril neutropeni)
* lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)
* betændelsestilstand i nerverne, der forårsager følelsesløshed, svaghed, prikken eller brændende smerte i arme og ben (perifer neuropati)
* betændelsestilstand i munden eller på læberne (stomatitis)
* unormale laboratorietest for bugspytkirtlen

**Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

* hul i tarmen (perforering af tarmen)

Følgende yderligere bivirkninger, når man får IMFINZI alene, er rapporteret i kliniske studier med patienter, der har fået IMFINZI i kombination med tremelimumab:

**Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

* unormale laboratorietest for bugspytkirtlen

**Andre bivirkninger, der er rapporteret med ikke kendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

* hul i tarmen (intestinal perforation)

Følgende yderligere bivirkninger, når man får IMFINZI alene, er rapporteret i kliniske studier med patienter, der har fået IMFINZI i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af IMFINZI med olaparib:

**Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

* lavt antal røde blodlegemer
* lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni og leukopeni)
* lavt antal blodplader
* nedsat sultfølelse
* betændelsestilstand i nerverne, der forårsager følelsesløshed, svaghed, prikken eller brændende smerte i arme og ben (perifer neuropati)
* kvalme, opkastning, forstoppelse
* svimmelhed
* hovedpine
* ændring af hvordan mad smager (dysgeusi)
* åndenød (dyspnø)
* betændelsestilstand i mund eller læber (stomatitis)
* hårtab
* en følelse af træthed og svaghed

**Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

* lavt antal hvide blodlegmer med feber (febril neutropeni)
* lavt antal lymfocytter, en type hvide blodlegemer
* allergiske reaktioner
* fordøjelsesbesvær eller halsbrand (dyspepsi)
* blodprop i en dyb vene, sædvanligvis i benet (venetrombose), som kan give symptomer såsom smerter eller hævede ben
* manglende produktion af røde blodlegemer (aplasi af røde blodceller), der kan give symptomer såsom åndenød, træthed, bleg hud eller hurtig puls

**Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

* lavt antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)

Tal straks med din læge, hvis du får nogen af de ovenstående bivirkninger.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Du vil få IMFINZI på et hospital eller en klinik, og sundhedspersoner vil være ansvarlige for opbevaringen. Opbevaringsbetingelserne er som følger:

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglassets etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler.

Opbevar ikke ubrugt infusionsopløsning til senere brug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**IMFINZI indeholder:**

Aktivt stof: durvalumab

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg durvalumab.

Hvert hætteglas indeholder enten 500 mg durvalumab i 10 ml koncentrat eller 120 mg durvalumab i 2,4 ml koncentrat.

Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

**Udseende og pakningsstørrelser**

IMFINZI koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning uden konserveringsmidler, der er fri for synlige partikler.

Det fås i pakninger med 1 hætteglas af glas a 2,4 ml koncentrat eller 1 hætteglas af glas a 10 ml koncentrat.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

**Fremstiller**

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE‑152 57 Södertälje

Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 | | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  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  T: +46 8 553 26 000 | |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  | |

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Forberedelse og administration af infusionen

* Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Koncentratet er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, der er fri for synlige partikler. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller synlige partikler observeres.
* Omryst ikke hætteglasset.
* Træk det ønskede koncentrationsvolumen ud af hætteglasset (hætteglassene), og overfør det til en infusionspose, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning til fremstilling af en fortyndet opløsning med en slutkoncentration i området fra 1 til 15 mg/ml. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende infusionsposen på hovedet.
* Lægemidlet skal, når det er fortyndet, anvendes straks. Den fortyndede opløsning må ikke nedfryses. Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er påvist i op til 30 dage ved 2 ºC til 8 ºC og i op til 24 timer ved stuetemperatur (op til 25 ºC) fra tidspunktet for klargøring.
* Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte opløsning anvendes umiddelbart. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider under brug og betingelser før brug brugerens ansvar, og vil normalt være maksimalt 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C), medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.
* Hvis de har været opbevaret køligt, skal de intravenøse poser ligge til de har stuetemperatur før brug. Administrer infusionsopløsningen intravenøst i løbet af 1 time ved anvendelse af et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line filter med lav proteinbinding.
* Der må ikke administreres andre lægemidler i samme infusionslinje.
* IMFINZI er enkeltdosis. Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel, som er tilbage i hætteglasset.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.