

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMFINZI 50 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Ett hetteglass på 10 ml konsentrat inneholder 500 mg durvalumab.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av IMFINZI som monoterapi som adjuvant behandling, er indisert til behandling av voksne med resektabel NSCLC med høy risiko for tilbakefall og ingen EGFR-mutasjoner eller ALK-rearrangering (for utvelgelseskriterier, se pkt. 5.1).

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

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

Småcellet lungekreft (SCLC)

IMFINZI som monoterapi er indisert til behandling av begrenset småcellet lungekreft (LS-SCLC) hos voksne med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

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

Galleveiskreft (BTC; «biliary tract cancer»)

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

Hepatocellulært karsinom (HCC; «Hepatocellular Carcinoma»)

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

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

Endometriekreft

IMFINZI i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel er indisert som førstelinjehandling hos voksne med primær avansert eller tilbakevendende endometriekreft som er kandidater for systemisk behandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med:

- IMFINZI som monoterapi ved endometriekreft som er mismatch repair deficient (dMMR)
- IMFINZI i kombinasjon med olaparib ved endometriekreft som er mismatch repair proficient (pMMR)

Muskelinvasiv blærekreft (MIBC)

IMFINZI i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin som neoadjuvant behandling, etterfulgt av IMFINZI som monoterapi som adjuvant behandling etter radikal cystektomi, er indisert til behandling av voksne med resektarbar muskelinvasiv blærekreft (MIBC).

Ventrikkelen adenokarsinom eller adenokarsinom i gastroøsofageal overgang (GC/GEJC)

IMFINZI i kombinasjon med FLOT-kjemoterapi som neoadjuvant og adjuvant behandling, etterfulgt av adjuvant IMFINZI som monoterapi, er indisert til behandling av voksne med operabelt ventrikkelen adenokarsinom eller adenokarsinom i den gastroøsofageale overgangen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

PD-L1-testing for pasienter med lokalavansert NSCLC

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

MMR-testing for pasienter med endometriekreft

Pasienter med endometriekreft skal evalueres for behandling basert på tumorens MMR-status som bekreftet ved hjelp av en validert test (se pkt. 5.1).

Dosering

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

Når IMFINZI administreres i kombinasjon med andre terapeutiske midler, skal du se preparatomtalen (SmPC) for de terapeutiske midlene for å få mer informasjon.

Tabell 1. Anbefalt dose av IMFINZI som monoterapi og kombinasjonsbehandling

Indikasjon	Anbefalt IMFINZI-dose	Behandlingsvarighet
Monoterapi		
Lokalavansert NSCLC	10 mg/kg annenhver uke eller 1 500 mg hver 4. uke ^a	Inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 12 måneder ^b
LS-SCLC	1 500 mg hver 4. uke ^a	Inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i maksimalt 24 måneder

HCC	1 500 mg hver 4. uke ^a	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Kombinasjonsbehandling		
Resekterbar NSCLC	1 500 mg ^c i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i opptil 4 sykluser før operasjon, etterfulgt av 1 500 mg som monoterapi hver 4. uke i opptil 12 sykluser etter operasjon.	Neoadjuvant fase: inntil sykdomsprogresjon som utelukker definitiv operasjon, eller uakseptabel toksisitet. Adjuvant fase: inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet, eller maksimalt 12 sykluser etter operasjon.
Metastatisk NSCLC	Under platina-kjemoterapi: 1 500 mg ^d i kombinasjon med tremelimumab 75 mg ^d og platinabasert kjemoterapi hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser (12 uker) Etter platina-kjemoterapi: 1 500 mg hver 4. uke som monoterapi og histologibasert pemetrexed vedlikeholdsbehandling ^e hver 4. uke En femte dose tremelimumab 75 mg ^{f,g} bør gis i uke 16 samtidig med IMFINZI	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
ES-SCLC	1 500 mg ^h i kombinasjon med kjemoterapi hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg hver 4. uke som monoterapi	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
BTC	1 500 mg ⁱ i kombinasjon med kjemoterapi hver 3. uke (21 dager) i opptil 8 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg hver 4. uke som monoterapi	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
HCC	1 500 mg ^j IMFINZI administrert i kombinasjon med 300 mg ^j tremelimumab som en enkeltdose på syklus 1/dag 1, etterfulgt av IMFINZI monoterapi hver 4. uke	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Endometriekreft	1 120 mg i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel hver 3. uke (21 dager) i minimum 4 og opptil 6 sykluser, etterfulgt av IMFINZI 1 500 mg ^k hver 4. uke som monoterapi (dMMR-pasienter) eller i	Inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet

	kombinasjon med olaparib 300 mg to ganger daglig (pMMR-pasienter)	
MIBC	1 500 mg ^l i kombinasjon med kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser før operasjon, etterfulgt av 1 500 mg ^l hver 4. uke som monoterapi i opptil 8 sykluser etter operasjon	Neoadjuvant fase: inntil sykdomsprogresjon som utelukker definitiv operasjon, eller uakseptabel toksisitet. Adjuvant fase: inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet, eller maksimalt 8 sykluser etter operasjon.
GC/GEJC	1 500 mg ^m i kombinasjon med FLOT-kjemoterapi hver 4. uke i opptil 2 sykluser før operasjon, etterfulgt av 1 500 mg ^m , med FLOT-kjemoterapi, hver 4. uke i opptil 2 sykluser og deretter 1 500 mg som monoterapi hver 4. uke i opptil 10 sykluser, i totalt opptil 12 sykluser etter operasjon	Neoadjuvant fase: inntil sykdomsprogresjon som utelukker definitiv operasjon eller uakseptabel toksisitet. Adjuvant fase: inntil progresjon eller tilbakefall, uakseptabel toksisitet, eller maksimalt 12 sykluser etter operasjon.

^a Pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering, tilsvarende IMFINZI 10 mg/kg annenhver uke eller 20 mg/kg hver 4. uke som monoterapi, til kroppsvekt øker til over 30 kg.

^b Det anbefales å fortsette behandlingen for klinisk stabile pasienter med innledende tegn på sykdomsprogresjon inntil sykdomsprogresjon er bekreftet.

^c Pasienter med resektabel NSCLC med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering av IMFINZI basert på 20 mg/kg. I kombinasjon med platinabasert kjemoterapi basert på 20 mg/kg hver 3. uke (21 dager) før operasjon, etterfulgt av monoterapi basert på 20 mg/kg hver 4. uke etter operasjon, til kroppsvekt øker til over 30 kg.

^d Pasienter med metastatisk NSCLC med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering tilsvarende 20 mg/kg IMFINZI inntil kroppsvekt øker til over 30 kg. Pasienter med en kroppsvekt på 34 kg eller lavere må få vektbasert dosering tilsvarende 1 mg/kg tremelimumab inntil kroppsvekt øker til over 34 kg.

^e Vurder vedlikeholdsadministrasjon av pemetrexed for pasienter med ikke-plateepitel tumorer som har fått behandling med pemetrexed og karboplatin/cisplatin i platinabasert kjemoterapi-stadiet.

^f Ved doseforsinkelse(r) kan det gis en femte dose tremelimumab etter uke 16, sammen med IMFINZI.

^g Hvis pasientene får færre enn 4 sykluser med platinabasert kjemoterapi, bør de gjenværende syklusene med tremelimumab (opptil totalt 5) sammen med IMFINZI gis i fasen etter platina-kjemoterapi.

^h ES-SCLC-pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering av IMFINZI basert på 20 mg/kg, i kombinasjon med en kjemoterapidose hver 3. uke (21 dager), etterfulgt av 20 mg/kg hver 4. uke som monoterapi til kroppsvekt øker til over 30 kg.

- ⁱ BTC-pasienter med en kroppsvekt på 36 kg eller lavere må få vektbasert dosering av IMFINZI basert på 20 mg/kg, i kombinasjon med en kjemoterapidose hver 3. uke (21 dager), etterfulgt av 20 mg/kg hver 4. uke som monoterapi til kroppsvekt øker til over 36 kg.
- ^j HCC pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering, tilsvarende 20 mg/kg IMFINZI til kroppsvekt øker til over 30 kg. Pasienter med en kroppsvekt på 40 kg eller lavere må få vektbasert dosering, tilsvarende 4 mg/kg tremelimumab til kroppsvekten øker til over 40 kg.
- ^k Endometriekreftpasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller mindre under vedlikeholdsfasen må få vektbasert dosering som tilsvarer IMFINZI 20 mg/kg, til kroppsvekten øker til over 30 kg.
- ^l MIBC-pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering av IMFINZI basert på 20 mg/kg.
- ^m GC/GEJC-pasienter med en kroppsvekt på 30 kg eller lavere må få vektbasert dosering av IMFINZI basert på 20 mg/kg.

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

Retningslinjer for håndtering av immunmedierte og ikke-immunmedierte bivirkninger er beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.4, for ytterligere informasjon om behandlingsanbefalinger, overvåking og evaluering).

Tabell 2. Behandlingsmodifikasjoner for IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med andre legemidler

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodifikasjon
Immunmedierte bivirkninger		
Immunmediert pneumonitt/interstitiell lungesykdom	Grad 2	Hold tilbake dosen
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent
Immunmediert hepatitt	ALAT eller ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN eller total bilirubin > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Hold tilbake dosen
	ALAT eller ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Hold tilbake IMFINZI og seponer tremelimumab permanent (når aktuelt)
	Både ALAT eller ASAT > 3 x ULN og total bilirubin > 2 x ULN ^b	Seponer permanent
	ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller total bilirubin > 3 x ULN	
Immunmediert hepatitt ved HCC (eller sekundær tumoraffeksjon av	ALAT eller ASAT > 2,5 ≤ 5 x BLV og ≤ 20 x ULN	Hold tilbake dosen

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodifikasjon
leveren med unormale baseline-verdier) ^c	ALAT eller ASAT > 5 - 7 x BLV og ≤ 20 x ULN eller samtidig ALAT eller ASAT 2,5 – 5 x BLV og ≤ 20 x ULN og total bilirubin > 1,5 – < 2 x ULN ^b	Hold tilbake IMFINZI og seponer tremelimumab permanent (når aktuelt)
	ALAT eller ASAT > 7 x BLV eller > 20 x ULN, det som inntreffer først, eller bilirubin > 3 x ULN	Seponer permanent
Immunmediert kolitt eller diaré	Grad 2	Hold tilbake dosen
	Grad 3 for IMFINZI som monoterapi	Hold tilbake dosen
	Grad 3 for IMFINZI + tremelimumab	Seponer tremelimumab permanent ^d
	Grad 4	Seponer permanent
Tarmperforasjon ^e	Uansett grad	Seponer permanent
Immunmediert hypertyreose, tyreoiditt	Grad 2-4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil
Immunmediert hypotyreose	Grad 2-4	Ingen endringer
Immunmediert binyrebarksvikt eller hypofysitt/hypopituitarisme	Grad 2-4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil
Immunmediert diabetes mellitus type 1	Grad 2-4	Ingen endringer
Immunmediert nefritt	Grad 2 med serumkreatinin > 1,5-3 x (ULN eller baseline)	Hold tilbake dosen
	Grad 3 med serumkreatinin > 3 x baseline eller > 3-6 x ULN, grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN	Seponer permanent

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodifikasjon
Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid)	Grad 2 i > 1 uke	Hold tilbake dosen
	Grad 3	
	Grad 4	Seponer permanent
Immunmediert myokarditt	Grad 2-4	Seponer permanent
Immunmediert myositt/polymyositt/rabdomyolyse	Grad 2 eller 3	Hold tilbake dosen ^f
	Grad 4	Seponer permanent
Infusjonsrelaterte reaksjoner	Grad 1 eller 2	Avbryt infusjonen eller senk infusjonshastigheten
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent
Infeksjon	Grad 3 eller 4	Hold tilbake dosen inntil klinisk stabil
Immunmediert myasthenia gravis	Grad 2-4	Seponer permanent
Immunmediert transvers myelitt	Alle grader	Seponer permanent
Immunmediert meningitt	Grad 2	Hold tilbake dosen
	Grad 3 eller 4	Seponer permanent
Immunmediert encefalitt	Grad 2-4	Seponer permanent
Immunmediert Guillain-Barré syndrom	Grad 2-4	Seponer permanent
Andre immunmedierte bivirkninger ^g	Grad 2 eller 3	Hold tilbake dosen
	Grad 4	Seponer permanent
Ikke-immunmedierte bivirkninger		
Erytroaplasi (PRCA) ^h	Alle grader	Seponer permanent
Andre ikke-immunmedierte bivirkninger	Grad 2 og 3	Hold tilbake dosen inntil ≤ grad 1 eller tilbake til baseline

Bivirkninger	Alvorlighet ^a	Behandlingsmodifikasjon
	Grad 4	Seponer permanent ⁱ

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

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

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

^d Seponer tremelimumab permanent ved grad 3. Behandlingen med durvalumab kan imidlertid gjenopptas så snart hendelsen har gått over.

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

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

^g Inkluderer immunologisk trombocytopeni, pankreatitt, immunmediert artritt, uveitt, ikke-infeksiøs cystitt og polymyalgia rheumatica.

^h Bivirkningen er kun assosiert når vedlikeholdsbehandling med olaparib brukes i kombinasjon med IMFINZI, etter behandling med IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi.

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

Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen bør IMFINZI og/eller tremelimumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres (se pkt. 4.4). Etter tilbakeholding kan IMFINZI og/eller tremelimumab gjenopptas innen 12 uker, hvis bivirkningene er forbedret til $\leq$ grad 1 og kortikosteroiddosen er redusert til $\leq$ 10 mg prednison eller tilsvarende per dag. IMFINZI og tremelimumab skal seponeres permanent ved gjentagende grad 3 (alvorlige) immunmedierte bivirkninger, og for enhver grad 4 (livstruende) immunmedierte bivirkninger, unntatt endokrinopater som kontrolleres med hormonerstatning.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter ($\geq$ 65 år) (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi

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

IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi

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

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

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

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

IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Se pkt. 4.2, tabell 2 for å få informasjon om anbefalte behandlingsmodifikasjoner.

Ved mistanke om immunmedierte bivirkninger bør adekvat evaluering utføres for å bekrefte etiologi eller for å utelukke alternative etiologier. Basert på bivirkningens alvorlighetsgrad bør IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab holdes tilbake eller seponeres permanent. Behandling med kortikosteroider eller endokrin behandling bør initieres. For hendelser som krever kortikosteroidbehandling, og ved bedring til $\leq$ grad 1, bør nedtrapping av kortikosteroider initieres og videreføres i minst 1 måned. Vurder å øke kortikosteroid-dosen og/eller å bruke ytterligere systemiske immunsuppressiva ved forverring eller ingen bedring.

Sporbarhet

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

Immunmediert pneumonitt

Immunmediert pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI, IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Ved hendelser av grad 2 bør en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende initieres, etterfulgt av nedtrapping. Ved hendelser av grad 3 eller 4 bør en innledende dose på 2–4 mg/kg/dag metylprednisolon eller tilsvarende initieres, etterfulgt av nedtrapping.

Pneumonitt og stråleindusert pneumonitt

Stråleindusert pneumonitt er ofte sett hos pasienter som får stråleterapi mot lungene, og klinisk presentasjon av pneumonitt og stråleindusert pneumonitt er svært lik. Hos pasienter i PACIFIC-studien, som hadde fullført behandling med minst 2 sykluser med samtidig kjemoradiasjon innen 1 til 42 dager før oppstart av studiebehandlingen, forekom pneumonitt eller stråleindusert pneumonitt hos 161 (33,9 %) pasienter i gruppen behandlet med IMFINZI, og hos 58 (24,8 %) i placebo-gruppen, inkludert grad 3 (3,4 % vs. 3,0 %) og grad 5 (1,1 % vs. 1,7 %). Hos pasienter i AEGEAN-studien, som hadde fått postoperativ strålebehandling, forekom pneumonitt og stråleindusert pneumonitt hos 10 (33,3 %) pasienter i gruppen behandlet med IMFINZI, og hos 3 (11,1 %) pasienter i placebo-gruppen, inkludert 2 pasienter med maksimum grad 3 (6,7 %) i gruppen behandlet med IMFINZI.

Hos pasienter i ADRIATIC-studien, som hadde fullført behandling med kjemoradiasjon innen 1 til 42 dager før oppstart av studiebehandlingen, forekom pneumonitt eller stråleindusert pneumonitt hos 100 (38,2 %) pasienter i gruppen behandlet med IMFINZI, og hos 80 (30,2 %) i placebo-gruppen, inkludert grad 3 (3,1 % vs. 2,3 %) og grad 5 (0,4 % vs. 0,0 %).

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

Immunmediert hepatitt

Immunmediert hepatitt, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Før behandlingsstart og før hver påfølgende infusjon, bør nivåene av alanin-aminotransferase, aspartat-aminotransferase, total bilirubin og alkalisk fosfatase overvåkes. Ytterligere overvåking bør vurderes basert på klinisk evaluering. Immunmediert hepatitt bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved alle grader.

Immunmediert kolitt

Immunmediert kolitt eller diaré, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Bivirkningene tarmperforasjon og tykktarmsperforasjon ble rapportert hos pasienter som fikk IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på kolitt/diaré og tarmperforasjon og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2–4. Kontakt umiddelbart kirurg ved mistanke om tarmperforasjon, UANSETT grad.

Immunmedierte endokrinopatier

Immunmediert hypotyreose, hypertyreose og tyreoiditt

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

pkt. 4.2. Ved immunmediert hypotyreose bør hormonerstatningsbehandling med tyreoida initieres som klinisk indisert ved grad 2–4. Ved immunmediert hypertyreose/tyreoiditt kan symptomatisk behandling gis ved grad 2–4.

Immunmediert binyrebarksvikt

Immunmediert binyrebarksvikt har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på binyrebarksvikt. Ved symptomatisk binyrebarksvikt bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping og hormonerstatning som klinisk indisert, ved grad 2–4.

Immunmediert diabetes mellitus type 1

Immunmediert diabetes mellitus type 1 som først kan arte seg som diabetisk ketoacidose, som kan være fatal hvis den ikke oppdages tidlig, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på diabetes mellitus type 1. Ved symptomatisk diabetes mellitus type 1 bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Insulinbehandling kan initieres som klinisk indisert ved grad 2–4.

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme

Immunmediert hypofysitt eller hypopituitarisme har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på hypofysitt eller hypopituitarisme. Ved symptomatisk hypofysitt eller hypopituitarisme bør pasienter håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping og hormonerstatning som klinisk indisert, ved grad 2–4.

Immunmediert nefritt

Immunmediert nefritt, definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for unormale nyrefunksjonsprøver forut for og periodisk under behandling med IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2–4.

Immunmediert utslett

Immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid), definert som at bruk av systemiske kortikosteroider er nødvendig og uten noen klar alternativ etiologi, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Tilfeller av Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på utslett eller dermatitt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2 i > 1 uke eller grad 3 og 4.

Immunmediert myokarditt

Immunmediert myokarditt, som kan være fatal, har forekommet hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på immunmediert myokarditt og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 2–4 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2–4. Dersom ingen bedring innen 2 til 3 dager til tross for bruk av kortikosteroider, bør ytterligere immunsupprimerende behandling startes

opp raskt. Ved bedring (grad 0) bør nedtrapping av kortikosteroider initieres og videreføres i minst 1 måned.

Immunmediert pankreatitt

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

Andre immunmedierte bivirkninger

Ut fra virkningsmekanismen til IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, kan andre potensielle immunmedierte bivirkninger forekomme. Følgende immunrelaterte bivirkninger har blitt observert hos pasienter behandlet med IMFINZI som monoterapi eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi: myasthenia gravis, transvers myelitt, myositt, polymyositt, rabdomyolyse, meningitt, encefalitt, Guillain-Barré syndrom, immunologisk trombocytopeni, immunmediert artritt, uveitt, ikke-infeksiøs cystitt og polymyalgia rheumatica (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer og håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Kortikosteroider bør administreres med en innledende dose på 1–2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, etterfulgt av nedtrapping, ved grad 2–4.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner har blitt rapportert hos pasienter som fikk IMFINZI eller IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, eller i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). Infusjonsrelaterte reaksjoner bør håndteres som anbefalt i pkt. 4.2. Ved alvorlighetsgrad 1 eller 2 kan premedisinering for profylakse mot senere infusjonsreaksjoner vurderes. Ved grad 3 eller 4 skal alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner håndteres i henhold til lokal standardbehandling, aktuelle retningslinjer for klinisk praksis og/eller nasjonale retningslinjer.

Pasienter med pre-eksisterende autoimmune sykdommer

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

Sykdomsspesifikk forholdsregel (BTC)

Kolangitt og galleveisinfeksjoner

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

Behandlingsspesifikk forholdsregel (IMFINZI i kombinasjon med olaparib ved endometriekreft)

Hematologisk toksisitet

Erytroaplasi (PRCA) (se pkt. 4.8) ble rapportert ved bruk av vedlikeholdsbehandling med olaparib i kombinasjon med IMFINZI, etter behandling med IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi. Hvis PRCA bekreftes, skal behandling med IMFINZI og olaparib seponeres.

Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) ble rapportert ved bruk av vedlikeholdsbehandling med olaparib i kombinasjon med IMFINZI, etter behandling med IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi. Hvis AIHA bekreftes, skal behandling med IMFINZI og olaparib seponeres.

Metastatisk NSCLC

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

Pasienter som ble ekskludert fra kliniske studier

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Ingen formelle farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med durvalumab. Siden hovedeliminasjonsveiene til durvalumab er proteinkatabolisme via det retikuloendoteliale system eller målmediert disposisjon, forventes ingen metabolske legemiddelinteraksjoner. Farmakokinetiske legemiddelinteraksjonsstudier av durvalumab i kombinasjon med andre terapeutiske legemidler ble sammenlignet med durvalumab i CASPIAN-, POSEIDON-, HIMALAYA- og DUO-E-studien. Ingen farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning ble identifisert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

IMFINZI som monoterapi

Sikkerheten av IMFINZI som monoterapi er basert på samlede data fra 4 642 pasienter med ulike tumortyper. IMFINZI ble administrert med en dose på 10 mg/kg annenhver uke, 20 mg/kg hver 4. uke eller 1 500 mg hver 4. uke. De vanligste (> 10 %) bivirkningene var hoste/produktiv hoste (18,1 %), diaré (15,1 %), utslett (15,0 %), artralgi (12,4 %), pyreksi (12,5 %), abdominalsmerter (11,8 %), øvre luftveisinfeksjoner (11,8 %), pruritus (11,1 %) og hypotyreose (11,6 %). De vanligste (> 2 %) bivirkningene av NCI CTCAE-grad ≥ 3 var pneumoni (3,4 %), og økt aspartat-aminotransferase / økt alanin-aminotransferase (2,5 %).

IMFINZI ble seponert på grunn av bivirkninger hos 3,9 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen, var pneumonitt (1,1 %) og pneumoni (0,8 %).

IMFINZI ble utsatt eller seponert på grunn av bivirkninger hos 13,1 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til utsatt eller avbrutt dosering, var pneumoni (2,3 %) og økt aspartat-aminotransferase / økt alanin-aminotransferase (2,0 %).

Sikkerheten av IMFINZI som monoterapi hos pasienter behandlet for HCC er basert på data fra 492 pasienter og var forenlig med den samlede sikkerhetsprofilen i det samlede datasettet for pasienter behandlet med IMFINZI som monoterapi (N = 4 642). De vanligste (> 10 %) bivirkningene var økt ASAT / økt ALAT (20,3 %), abdominalsmerter (17,9 %), diaré (15,9 %), pruritus (15,4 %) og utslett (15,2 %). De vanligste (> 2 %) bivirkningene av grade ≥ 3 var økt ASAT / økt ALAT (8,1 %) og abdominalsmerter (2,2 %).

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

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

IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi

Sikkerheten av IMFINZI gitt i kombinasjon med kjemoterapi er basert på samlede data fra 2 244 pasienter fra 6 studier (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA og MATTERHORN). De vanligste (> 10 %) bivirkningene var nøytropeni (44,6 %), kvalme (42,4 %), fatigue (41,2 %), anemi (37,4 %), diaré (27,5 %), forstoppelse (26,7 %), nedsatt appetitt (24,0 %), alopesi (22,0 %), perifer nevropati (21,6 %), trombocytopeni 19,7 %, utslett (19,7 %), oppkast (18,8 %), abdominalsmerter (17,9 %), pyreksi (15,2 %), leukopeni (14,9 %), pruritus (12,5 %), hypotyreose (11,1 %), artralgi (10,9 %), hoste / produktiv hoste (10,8 %), og økt aspartat-aminotransferase / økt alanin-aminotransferase (10,5 %). De vanligste (> 2 %) bivirkningene av NCI CTCAE-grad ≥ 3 var nøytropeni (28,5 %), anemi (11,9 %), trombocytopeni (5,6 %), leukopeni (4,9 %), fatigue (3,3 %), pneumoni (2,5 %), febril nøytropeni (2,4 %) og diaré (2,3 %).

IMFINZI ble seponert på grunn av bivirkninger hos 6,2 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen, var pneumonitt (0,8 %), utslett (0,6 %), hepatitt (0,5 %) og fatigue (0,5 %).

IMFINZI ble utsatt eller avbrutt på grunn av bivirkninger hos 32,4 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til utsatt eller avbrutt dosering, var nøytropeni (15,5 %), trombocytopeni (4,1 %), anemi (3,3 %), leukopeni (2,0 %), fatigue (2,0 %) og økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (2,0 %).

IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi

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

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

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

IMFINZI i kombinasjon med 300 mg tremelimumab

Sikkerheten til IMFINZI gitt i kombinasjon med én enkeltdose 300 mg tremelimumab er basert på sammenslåtte data fra 462 HCC-pasienter (HCC-pool) fra HIMALAYA studien og en annen studie med HCC-pasienter, studie 22. De vanligste (> 10 %) bivirkningene var utslett (32,5 %), pruritus (25,5 %), diaré (25,3 %), abdominalsmerter (19,7 %), økt aspartat-aminotransferase/ økt alanin-aminotransferase (18,0 %), pyreksi (13,9 %), hypotyreose (13 %), hoste/produktiv hoste (10,8 %), perifert ødem (10,4 %) og økt lipase (10,0 %) (se tabell 4). De vanligste bivirkningene av NCI CTCAE-grad ≥ 3 var økt aspartat-aminotransferase/økt alanin-aminotransferase (8,9 %), økt lipase (7,1 %), økt amylase (4,3 %) og diaré (3,9 %).

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

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

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

IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib 300 mg to ganger daglig

Sikkerhet for IMFINZI gitt i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib 300 mg to ganger daglig er basert på data fra 238 pasienter med endometriekreft. De vanligste (> 20 %) bivirkningene var anemi (61,8 %), kvalme (54,6 %), fatigue (54,2 %), perifer nevropati (51,7 %), alopeci (50,8 %), nøytropeni (39,5 %), forstoppelse (32,8 %), trombocytopeni (29,8 %), diaré (28,2 %), oppkast (25,6 %), artralgi (24,4 %), utslett (23,5 %), abdominalsmerter (23,5 %), nedsatt appetitt (23,1 %) og leukopeni (20,2 %).

De vanligste (> 2 %) NCI CTCAE-bivirkningene av grad ≥ 3 var nøytropeni (25,2 %), anemi (23,5 %), leukopeni (6,7 %), trombocytopeni (5,9 %), fatigue (5,5 %), febril nøytropeni (3,4 %), kvalme (2,9 %), økt aspartat-aminotransferase / økt alanin-aminotransferase (2,9 %) og perifer nevropati (2,5 %).

IMFINZI ble seponert hos 4,6 % av pasientene. Den vanligste bivirkningen som førte til behandlingsseponering var pneumonitt (1,7 %).

IMFINZI ble avbrutt hos 38,2 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til doseavbrudd var anemi (13,4 %), trombocytopeni (11,8 %), nøytropeni (10,1 %), leukopeni (2,9 %), hypotyreose (2,1 %) og øvre luftveisinfeksjon (2,1 %).

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser forekomsten av bivirkninger i det samlede sikkerhetsdatasettet for pasienter behandlet med IMFINZI som monoterapi (N = 4 642), for pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi (N = 2 244) og for pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib (platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib) (N=238). Med mindre annet er angitt, så viser tabell 4 forekomsten av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi i POSEIDON studien (n = 330) og hos pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med en enkelt dose 300 mg tremelimumab fra sammenslåtte data fra HCC-pasienter (n=462).

Bivirkninger er listet opp i henhold til MedDRAs organklassesystem. Innen hvert organklassesystem er bivirkningene presentert med avtagende hyppighet. De korresponderende frekvenskategoriene for hver bivirkning er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger hos pasienter behandlet med IMFINZI

	IMFINZI som monoterapi	IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi	Platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib*
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjoner ^a		Øvre luftveisinfeksjon ^a
Vanlige	Pneumoni ^{b,c} , influensa, oral candidiasis, infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^d	Pneumoni ^{b,c} , øvre luftveisinfeksjoner ^a , infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^d	Pneumoni, oral candidiasis, infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^d
Mindre vanlige		Oral candidiasis, influensa	Influensa
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige		Anemi, leukopeni ^e , nøytropeni ^f , trombocytopeni ^g	Anemi ^h , leukopeni ^h , nøytropeni ^h , trombocytopeni ^h
Vanlige		Febril nøytropeni	Erytroaplasi, febril nøytropeni ^h , lymfopeni ⁱ
Mindre vanlige	Immunologisk trombocytopeni ^c	Pancytopeni ^c	Pancytopeni ^h
Sjeldne		Immunologisk trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige			Overfølsomhet ^{i,j}
Endokrine sykdommer			
Svært vanlige	Hypotyreose ^k	Hypotyreose ^k	Hypotyreose
Vanlige	Hypertyreose ^l	Hypertyreose ^l	Hypertyreose, tyreoiditt

	IMFINZI som monoterapi	IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi	Platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib*
Mindre vanlige	Tyreoiditt ^m , binyrebarksvikt, hypofysitt/hypopituitarisme, diabetes mellitus type 1	Binyrebarksvikt, diabetes mellitus type 1, hypofysitt/hypopituitarisme, tyreoiditt ^m	
Sjeldne	Diabetes insipidus		
Øyesykdommer			
Mindre vanlige			Uveitt
Sjeldne	Uveitt	Uveitt	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige		Nedsatt appetitt	Nedsatt appetitt ^h
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige		Perifer nevropati ⁿ	Perifer nevropati, svimmelhet ⁱ , hodepine ⁱ , dysgeusi ^{i,o}
Mindre vanlige	Myasthenia gravis, encefalitt ^{c,p}	Myasthenia gravis	
Sjeldne	Meningitt	Encefalitt ^p , Guillain-Barré syndrom	
Ikke kjent	Guillain-Barré syndrom, transvers myelitt ^q		
Karsykdommer			
Vanlige			Venøse tromboemboliske hendelser ^{i,r}
Sjeldne		Dyp venetrombose ^s	
Hjertesykdommer			
Mindre vanlige	Myokarditt	Akutt myokardinfarkt ^{t,u} , myokarditt ^c	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	Hoste/produktiv hoste	Hoste / produktiv hoste	Hoste / produktiv hoste, dyspné ^{i,v}
Vanlige	Pneumonitt ^{c,w} , dysfoni	Pneumonitt ^{c,w} , dysfoni	Pneumonitt, dysfoni
Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom	Interstitiell lungesykdom ^c , lungeemboli ^s	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	Diaré, abdominalsmerter ^x	Diaré, abdominalsmerter ^x , forstoppelse, kvalme, oppkast	Diaré, abdominalsmerter ^x , forstoppelse ^h , kvalme ^h , oppkast ^h , stomatitt ^h
Vanlige		Stomatitt ^y , kolitt ^z	Dyspepsi ⁱ , kolitt ^z
Mindre vanlige	Kolitt ^{c,z} , pankreatitt ^{aa}	Pankreatitt ^{aa} , eksokrin pankreasinsuffisiens	
Sjeldne	Cøliaki ^q , eksokrin pankreasinsuffisiens	Cøliaki ^q	
Sykdommer i lever og galleveier			
Svært vanlige		Økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase ^{bb}	Økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase

	IMFINZI som monoterapi	IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi	Platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib*
Vanlige	Hepatitt ^{c,cc} , økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase ^{c,bb}	Hepatitt ^{c,cc}	
Mindre vanlige			Hepatitt ^{cc}
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	Utslett ^{dd} , pruritus	Utslett ^{dd} , alopesi, pruritus	Utslett ^{dd} , alopesi ^h , pruritus
Vanlige	Nattesvette	Dermatitt	Dermatitt ^{ee}
Mindre vanlige	Dermatitt, psoriasis, pemfigoid ^{ff}	Pemfigoid ^{ff} , nattesvette, psoriasis	Nattesvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	Artralgi	Artralgi	Artralgi ^h , myalgi
Vanlige	Myalgi	Myalgi	
Mindre vanlige	Myositt ^{gg} , immunmediert artritt ^{hh}	Immunmediert artritt ^{hh} , myositt ^{gg}	Myositt
Sjeldne	Polymyositt ⁱⁱ , polymyalgia rheumatica	Polymyalgia rheumatica ^{jj}	Polymyalgia rheumatica ^{jj}
Sykdommer i nyre og urinveier			
Svært vanlige			Økt blodkreatinin
Vanlige	Økt blodkreatinin, dysuri	Økt blodkreatinin, dysuri	Dysuri
Mindre vanlige	Nefritt ^{kk} , ikke-infeksiøs cystitt	Ikke-infeksiøs cystitt, nefritt ^{kk}	Ikke-infeksiøs cystitt ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	Pyreksi	Pyreksi, fatigue ^{ll}	Pyreksi, fatigue ^h , perifert ødem ^{mm}
Vanlige	Perifert ødem ^{mm}	Perifert ødem ^{mm}	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			
Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon ⁿⁿ	Infusjonsrelatert reaksjon ⁿⁿ	Infusjonsrelatert reaksjon

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

* samlet studie av behandling med opptil seks 21-dagers sykluser med platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med IMFINZI, etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib.

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

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

^c inkludert dødelig utfall.

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

^e inkluderer leukopeni og nedsatt antall hvite blodceller.

^f inkluderer nøyтроpeni og nedsatt antall nøyтроfile.

^g inkluderer trombocytopeni og nedsatt antall blodplater.

^h bivirkningen gjelder kun for bivirkninger av kjemoterapi i studien DUO-E.

ⁱ bivirkningen gjelder kun for bivirkninger av olaparib i studien DUO-E.

^j inkluderer legemiddeloverfølsomhet og overfølsomhet.

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

- ^l inkluderer hypertyreose, Graves' sykdom, immunmediert hypertyreose og redusert tyreoidestimulerende hormon i blodet.
- ^m inkluderer autoimmun tyreoiditt, immunmediert tyreoiditt, tyreoiditt og subakutt tyreoiditt.
- ⁿ inkluderer perifer nevropati, parestesi og perifer sensorisk nevropati.
- ^o inkluderer dysgeusi og smakslidelse.
- ^p inkluderer encefalitt, autoimmun encefalitt, immunmediert encefalitt og ikke-infeksiøs encefalitt.
- ^q basert på data fra tilfeller rapportert etter markedsføring.
- ^r inkluderer dyp venetrombose, embolisme, veneembolisme, bekkenvenetrombose, overfladisk venetrombose og trombose.
- ^s uønskede hendelser gjelder kun bivirkninger av oksaliplatin i MATTERHORN-studien.
- ^t uønskede hendelser gjelder kun bivirkninger av 5-FU i MATTERHORN-studien.
- ^u inkluderer akutt koronarsyndrom, akutt myokardinfarkt, myokardinfarkt, myokardiskemi og koronararteriesykdom.
- ^v inkluderer dyspné og anstrengelsesdyspné.
- ^w inkluderer pneumonitt og immunmediert lungesykdom.
- ^x inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og flanksmerter.
- ^y inkluderer stomatitt og slimhinnebetennelse.
- ^z inkluderer kolitt, enteritt, enterokolitt, immunmediert enterokolitt og proktitt.
- ^{aa} inkluderer pankreatitt, akutt pankreatitt, nekrotiserende pankreatitt og immunmediert pankreatitt.
- ^{bb} inkluderer økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt leverenzym og økte transaminaser.
- ^{cc} inkluderer hepatitt, autoimmun hepatitt, toksisk hepatitt, akutt hepatitt, hepatotoksitet, immunmediert hepatitt og hepatisk cytolyse.
- ^{dd} inkluderer erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, erytem, eksem og utslett.
- ^{ee} inkluderer dermatitt og immunmediert dermatitt.
- ^{ff} inkluderer pemfigoid, bulløs dermatitt og pemfigus. Rapportert frekvens fra avsluttede og pågående studier: mindre vanlige.
- ^{gg} inkluderer myositt og rabdomyolyse.
- ^{hh} inkluderer autoimmun artritt, immunmediert artritt, polyartritt og revmatoid artritt.
- ⁱⁱ polymyositt (dødelig) ble observert hos én pasient behandlet med IMFINZI fra en pågående sponset klinisk studie utenfor det samlede datasettet.
- ^{jj} ikke observert i det samlede datasettet for pasienter behandlet med IMFINZI + kjemoterapi eller datasettet for pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib, men observert i andre kliniske studier sponset av AstraZeneca.
- ^{kk} inkluderer autoimmun nefritt, tubulointerstitiell nefritt, nefritt, glomerulonefritt, membranøs glomerulonefritt og immunmediert nefritt.
- ^{ll} inkluderer fatigue og asteni.
- ^{mmm} inkluderer perifert ødem og perifer hevelse.
- ⁿⁿ inkluderer infusjonsrelatert reaksjon og urtikaria med første hendelse på doseringsdagen eller 1 dag etter dosering.

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

	IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi	IMFINZI i kombinasjon med 300 mg tremelimumab
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjoner ^a , pneumoni ^b	
Vanlige	Influenza, oral candidiasis	Øvre luftveisinfeksjoner ^a , pneumoni ^b , influensa, infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^c
Mindre vanlige	Infeksjoner i tenner og oralt bløtvev ^c	Oral candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlige	Anemi ^d , nøytropeni ^{d,e} , trombocytopeni ^{d,f} , leukopeni ^{d,g} ,	

	IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi	IMFINZI i kombinasjon med 300 mg tremelimumab
Vanlige	Febril nøythropeni ^d , pancytopeni ^d	
Mindre vanlige	Immunologisk trombocytopeni	
Ikke kjent		Immunologisk trombocytopeni ^h
Endokrine sykdommer		
Svært vanlige	Hypotyreose ⁱ	Hypotyreose ⁱ
Vanlige	Hypertyreose ^j , binyrebarksvikt, hypopituitarisme/hypofysitt, tyreoiditt ^k	Hypertyreose ^j , tyreoiditt ^k , binyrebarksvikt
Mindre vanlige	Diabetes insipidus, diabetes mellitus type 1	Hypopituitarisme/hypofysitt
Ikke kjent		Diabetes insipidus ^h , diabetes mellitus type 1 ^h
Øyesykdommer		
Mindre vanlige	Uveitt	
Sjeldne		Uveitt ^h
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlige	Nedsatt appetitt ^d	
Nevrologiske sykdommer		
Vanlige	Perifer nevropati ^{d,l}	
Mindre vanlige	Encefalitt ^m	Myasthenia gravis, meningitt
Ikke kjent	Myasthenia gravis ⁿ , Guillain-Barré syndrom ⁿ , meningitt ⁿ , tverrsnittsmylett ^o	Guillain-Barré syndrom ^h , encefalitt ^h , tverrsnittsmylett ^o
Hjertesykdommer		
Mindre vanlige	Myokarditt ^p	Myokarditt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Svært vanlige	Hoste/produktiv hoste	Hoste/produktiv hoste
Vanlige	Pneumonitt ^q , dysfoni	Pneumonitt ^q
Mindre vanlige	Interstitiell lungesykdom	Dysfoni, interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Kvalme ^d , diaré, forstoppelse ^d , oppkast ^d	Diaré, abdominalsmerter ^r
Vanlige	Stomatitt ^{d,s} , økt amylase, abdominalsmerter ^r , økt lipase, kolitt ^t , pankreatitt ^u	Økt lipase, økt amylase, kolitt ^t , pankreatitt ^u
Sjeldne	Cøliaki ⁿ	Cøliaki ^h
Ikke kjent	Tarmperforasjon ⁿ , tykktarmperforasjon ⁿ	Tarmperforasjon ^h , tykktarmperforasjon ^h
Sykdommer i lever og galleveier		
Svært vanlige	Økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase ^v	Økt aspartat-aminotransferase eller økt alanin-aminotransferase ^v
Vanlige	Hepatitt ^w	Hepatitt ^w
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlige	Alopesi ^d , utslett ^x , pruritus	Utslett ^x , pruritus
Vanlige		Dermatitt ^y , nattesvette
Mindre vanlige	Dermatitt, nattesvette, pemfigoid	Pemfigoid
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Svært vanlige	Artralgi	
Vanlige	Myalgi	Myalgi
Mindre vanlige	Myositt ^z , polymyositt ^z , immunmediert artritt ⁿ	Myositt ^z , polymyositt ^z , immunmediert artritt, polymyalgia rheumatica
Ikke kjent	Polymyalgia rheumatica ⁿ	
Sykdommer i nyre og urinveier		

	IMFINZI i kombinasjon med 75 mg tremelimumab og platinabasert kjemoterapi	IMFINZI i kombinasjon med 300 mg tremelimumab
Vanlige	Økt blodkreatinin, dysuri	Økt blodkreatinin, dysuri
Mindre vanlige	Nefritt, ikke-infeksiøs cystitt	Nefritt ^{aa}
Ikke kjent		Ikke-infeksiøs cystitt ^h
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlige	Fatigue ^d , pyreksi	Pyreksi, perifert ødem ^{bb}
Vanlige	Perifert ødem ^{bb}	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon ^{cc}	Infusjonsrelatert reaksjon ^{cc}

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

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

^c inkluderer periodontitt, pulpitt, tannabscess og tanninfeksjon.

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

^e inkluderer nøytropeni og nedsatt antall nøytrofiler.

^f inkluderer nedsatt antall blodplater og trombocytopeni.

^g inkluderer leukopeni og nedsatt antall hvite blodceller.

^h bivirkningen ble ikke observert i HCC-poolen, men ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med IMFINZI eller IMFINZI + tremelimumab i AstraZeneca-sponsede kliniske studier.

ⁱ inkluderer økt thyroideastimulerende hormon i blod, hypotyreose og immunmediert hypotyreose.

^j inkluderer nedsatt thyroideastimulerende hormon i blod og hypertyreose.

^k inkluderer autoimmun tyreoiditt, immunmediert tyreoiditt, tyreoiditt og subakutt tyreoiditt.

^l inkluderer perifer nevropati, parestesi og perifer sensorisk nevropati.

^m inkluderer encefalitt og autoimmun encefalitt.

ⁿ bivirkninger ble ikke observert i POSEIDON studien, men ble rapportert hos pasienter behandlet med IMFINZI eller IMFINZI+tremelimumab i kliniske studier utenfor POSEIDON-datasettet.

^o rapportert i studier utenfor POSEIDON-studien og HCC-poolen.

^p inkluderer autoimmun myokarditt.

^q inkluderer immunmediert pneumonitt og pneumonitt.

^r inkluderer abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter og flanksmerter.

^s inkluderer slimhinnebetennelse og stomatitt.

^t inkluderer kolitt, enteritt og enterokolitt.

^u inkluderer autoimmun pankreatitt, pankreatitt og akutt pankreatitt.

^v inkluderer økt alanin-aminotransferase, økt aspartat-aminotransferase, økt leverenzym og økte transaminaser.

^w inkluderer autoimmun hepatitt, hepatitt, hepatocellulær skade, hepatotoksisitet, akutt hepatitt og immunmediert hepatitt.

^x inkluderer eksem, erytem, utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett og pustuløst utslett.

^y inkluderer dermatitt og immunmediert dermatitt.

^z inkluderer rabdomyolyse, myositt og polymyositt.

^{aa} inkluderer autoimmun nefritt og immunmediert nefritt.

^{bb} inkluderer perifert ødem og perifer hevelse.

^{cc} inkluderer infusjonsrelatert reaksjon og urtikaria.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

IMFINZI er forbundet med immunmedierte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige bivirkninger, gikk over etter oppstart av egnet medisinsk behandling og/eller behandlingsmodifikasjoner. Data for følgende immunmedierte bivirkninger gjenspeiler den kombinerte sikkerhetsdatabasen for IMFINZI som monoterapi med 4 642 pasienter som inkluderer studiene PACIFIC, HIMALAYA og ADRIATIC og ytterligere studier hos pasienter med ulike solide tumorer, med indikasjoner som durvalumab ikke er godkjent for. I alle studiene ble IMFINZI administrert i en dose på 10 mg/kg annenhver uke, 20 mg/kg hver 4. uke eller 1 500 mg hver 3. eller 4. uke. Detaljer rundt signifikante bivirkninger av IMFINZI gitt i kombinasjon med kjemoterapi er vist dersom det ble funnet klinisk relevante forskjeller sammenlignet med IMFINZI gitt som monoterapi.

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

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

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

Immunmediert pneumonitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi (n = 4 642, flere tumortyper) forekom immunmediert pneumonitt hos 147 (3,2 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 37 (0,8 %) pasienter, grad 4 hos 2 (< 0,1 %) pasienter og grad 5 hos 10 (0,2 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 56 dager (intervall: 1-1 308 dager). 114 av de 147 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), og 4 pasienter fikk også andre immunsuppressiva, inkludert infliksimab og ciklosporin. IMFINZI ble seponert hos 60 pasienter. Bedring forekom hos 85 pasienter.

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

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

Hos pasienter med LS-SCLC i ADRIATIC-studien (n = 262 i IMFINZI-armen, og n = 265 i placebo-armen) forekom immunmediert pneumonitt hos 31 (11,8 %) pasienter i gruppen behandlet med IMFINZI og 8 (3,0 %) pasienter i placebo-gruppen, inkludert grad 3 hos 5 (1,9 %) pasienter på IMFINZI vs. 1 (0,4 %) pasient på placebo, og grad 5 (fatalt) hos 1 (0,4 %) pasient på IMFINZI. Median tid til første hendelse i gruppen behandlet med IMFINZI var 55 dager (intervall: 1-375 dager) mot 65,5 dager (intervall: 24-124 dager) i placebo-gruppen. I gruppen behandlet med IMFINZI fikk alle pasientene systemiske kortikosteroider, inkludert 25 pasienter som fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), og 1 pasient fikk også infliksimab. I placebo-gruppen fikk alle pasientene systemiske kortikosteroider, inkludert 7 pasienter som fikk kortikosteroidbehandling i høye doser. Bedring forekom hos 18 pasienter i gruppen behandlet med IMFINZI, mot 3 i placebo-gruppen.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert pneumonitt hos 86 (3,8 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 30 (1,3 %) pasienter, grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient og grad 5 (dødelig) hos 7 (0,3 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 8-912 dager). Alle pasientene fikk systemiske

kortikosteroider og 79 av de 86 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Sju pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 39 pasienter. Bedring forekom hos 51 pasienter.

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

I studien DUO-E, av totalt 238 pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med IMFINZI, etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib (platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib armen) oppsto immunmediert pneumonitt hos 5 (2,1 %) av pasientene, inkludert grad 3 hos 3 (1,3 %) av pasientene. Median tid til første hendelse var 85 dager (intervall: 65-321 dager). Fem pasienter fikk systemiske kortikosteroider, inkludert 4 pasienter som fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Bedring forekom hos alle 5 pasienter.

Immunmediert hepatitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert hepatitt hos 120 (2,6 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 70 (1,5 %) pasienter, grad 4 hos 9 (0,2 %) pasienter og grad 5 (fatal) hos 6 (0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 36 dager (intervall: 1-644 dager). 94 av de 120 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Ni pasienter ble også behandlet med andre immunsuppressiva, inkludert mykofenolat. IMFINZI ble seponert hos 30 pasienter. Bedring forekom hos 56 pasienter.

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

Immunmediert hepatitt forekom hos 34 (7,4 %) HCC-pasienter (HCC-pool) (n=462), inkludert grad 3 hos 20 (4,3 %) pasienter, grad 4 hos 1 (0,2 %) pasient og grad 5 (dødelig) hos 3 (0,6 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 29 dager (intervall: 13-313 dager). Alle pasientene fikk systemiske kortikosteroider, og 32 av de 34 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Ni pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 10 pasienter. Bedring forekom hos 13 pasienter.

Immunmediert kolitt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert kolitt eller diaré hos 79 (1,7 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 15 (0,3 %) pasienter og grad 4 hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 72 dager (intervall: 1-920 dager). 55 av de 79 pasientene fikk kortikosteroidbehandling i høye doser (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Fem pasienter ble også behandlet med andre immunsuppressiva, inkludert infliximab og mykofenolat. IMFINZI ble seponert hos 15 pasienter. Bedring forekom hos 54 pasienter.

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

22 pasienter fikk også andre immunsuppressiva. Behandlingen ble seponert hos 54 pasienter. Bedring forekom hos 141 pasienter.

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

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

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

Immunmedierte endokrinopatii

Immunmediert hypotyreose

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert hypotyreose hos 384 (8,3 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 7 (0,2 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 90,5 dager (intervall: 1-951 dager). Av de 384 pasientene fikk 379 pasienter hormonerstatning og 7 pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) mot immunmediert hypotyreose. IMFINZI ble seponert hos én pasient på grunn av immunmediert hypotyreose. Bedring forekom hos 79 pasienter.

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

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

Immunmediert hypertyreose

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert hypertyreose hos 76 (1,6 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 43 dager (intervall: 1-253 dager). 71 av de 76 pasientene fikk medisinsk behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalsiumkanalblokker eller betablokker), 15 pasienter fikk systemiske kortikosteroider, og 8 av de 15 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI ble seponert hos én pasient på grunn av immunmediert hypertyreose. Bedring forekom hos 62 pasienter. 31 pasienter opplevde hypotyreose etter hypertyreose.

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

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

Immunmediert tyreoiditt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert tyreoiditt hos 21 (0,5 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 2 (< 0,1 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 57 dager (intervall: 14-217 dager). Av de 21 pasientene fikk 18 pasienter hormonerstatning og 3 pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI ble seponert hos én pasient på grunn av immunmediert tyreoiditt. Bedring forekom hos 8 pasienter. 5 pasienter opplevde hypotyreose etter tyreoiditt.

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

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

Immunmediert binyrebarksvikt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert binyrebarksvikt hos 24 (0,5 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 8 (0,2 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 157,5 dager (intervall: 20-547 dager). Alle 24 pasienter fikk systemiske kortikosteroider. 8 av de 24 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI ble seponert hos én pasient på grunn av binyrebarksvikt. Bedring forekom hos 6 pasienter.

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab (n=2 280) forekom immunmediert binyrebarksvikt hos 33 (1,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 16 (0,7 %) pasienter og grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 105 dager (intervall: 20-428 dager). 32 pasienter fikk systemiske kortikosteroider, og 10 av de 32 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Behandlingen ble seponert hos én pasient. Bedring forekom hos 11 pasienter.

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

Immunmediert diabetes mellitus type 1

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert diabetes mellitus type 1 hos 5 (0,1 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 3 (0,1 %) pasienter og grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Tid til første hendelse var 43 dager (intervall: 29-631 dager). Alle de

fem pasientene trengte behandling med insulin. IMFINZI ble permanent seponert hos én pasient. Én pasient kom seg igjen, og én pasient kom seg igjen med følgesykdommer.

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

Immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme hos 6 (0,1 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 5 (0,1 %) pasienter. Tid til første hendelse var 85 dager (intervall: 44-225 dager). Tre pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag), IMFINZI ble seponert hos tre pasienter på grunn av immunmediert hypofysitt/hypopituitarisme, og bedring forekom hos 1 pasient.

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

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

Immunmediert nefritt

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert nefritt hos 17 (0,4 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 4 (0,1 %) pasienter og grad 4 hos 1 (< 0,1 %) pasient. Median tid til første hendelse var 84 dager (intervall: 4-393 dager). 12 pasienter fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag) og én pasient fikk også mykofenolat. IMFINZI ble seponert hos 7 pasienter. Bedring forekom hos 8 pasienter.

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

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

Immunmediert utslett

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom immunmediert utslett eller dermatitt (inkludert pemfigoid) hos 74 (1,6 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 20 (0,4 %) pasienter. Median tid til første hendelse var 56 dager (intervall: 4-600 dager). 37 av de 74 pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). IMFINZI ble seponert hos 5 pasienter. Bedring forekom hos 46 pasienter.

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

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

I studien DUO-E, av totalt 238 pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med IMFINZI, etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib (platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib armen) oppsto immunmediert utslett hos 8 (3,4 %) av pasientene, inkludert grad 3 hos 2 (0,8 %) av pasientene. Median tid til første hendelse var 155 dager (intervall: 2-308 dager). Alle pasientene fikk høydose kortikosteroidbehandling (minst 40 mg prednison eller tilsvarende per dag). Bedring forekom hos alle 8 pasienter.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I den kombinerte sikkerhetsdatabasen med IMFINZI som monoterapi forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 70 (1,5 %) pasienter, inkludert grad 3 hos 6 (0,1 %) pasienter. Det var ingen hendelser av grad 4 eller 5.

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

I studien DUO-E, av totalt 238 pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med IMFINZI, etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib (platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib armen) oppsto infusjonsrelaterte reaksjoner hos 13 (5,5 %) av pasientene, inkludert grad 3 hos 1 (0,4 %) av pasientene. Det var ingen hendelser av grad 4 eller 5.

Erytroaplasi

Erytroaplasi (pure red cell aplasia, PRCA) har vært rapportert ved bruk av IMFINZI i kombinasjon med olaparib. I en klinisk studie av pasienter med endometriekreft som ble behandlet med IMFINZI i kombinasjon med olaparib, var forekomsten av PRCA 1,6 %. Alle hendelsene var av CTCAE grad 3 eller 4. Hendelsene var håndterbare etter seponering av både IMFINZI og olaparib. De fleste hendelsene ble håndtert med blodtransfusjon og immunsuppresjon og rettet opp. Det var ingen fatale hendelser. Se pkt. 4.4. for håndtering.

Unormale laboratoriefunn

Hos pasienter behandlet med IMFINZI som monoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til grad 3 eller 4 av unormale laboratoriefunn som følger: 3,7 % for økt alanin-aminotransferase, 5,7 % for økt aspartat-aminotransferase, 0,9 % for økt blodkreatinin, 4,8 % for økt amylase og 8,2 % for økt lipase. Andelen pasienter som opplevde en endring i TSH fra baseline som var $\leq$ ULN, til alle grader $>$ ULN, var 20 %, og en endring i TSH fra baseline som var $\geq$ LLN, til alle grader $<$ LLN, var 18,2 %.

Hos pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til grad 3 eller 4 av unormale laboratoriefunn som følger: 4,2 % for økt alanin-aminotransferase, 3,4 % for økt aspartat-aminotransferase, 4,0 % for økt blodkreatinin, 6,0 % for økt amylase, 12,1 % for økt lipase og 2,3 % for økt bilirubin. Andelen pasienter som

opplevde en endring i TSH fra baseline som var $\leq$ ULN, til alle grader $>$ ULN, var 22,8 %, og en endring i TSH fra baseline som var $\geq$ LLN, til alle grader $<$ LLN, var 22,6 %.

Hos pasienter behandlet med IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab og platinabasert kjemoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til grad 3 eller 4 av unormale laboratoriefunn som følger: 6,2 % for økt alanin-aminotransferase, 5,2 % for økt aspartat-aminotransferase, 4 % for økt blodkreatinin, 9,4 % for økt amylase og 13,6 % for økt lipase. Andelen pasienter som opplevde en endring i TSH fra baseline som var $\leq$ ULN til $>$ ULN var 24,8 % og en endring i TSH fra baseline som var $\geq$ LLN til $<$ LLN var 32,9 %.

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

Hos pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med IMFINZI, etterfulgt av IMFINZI i kombinasjon med olaparib (platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib-armen), var andelen av pasienter som opplevde en endring fra baseline til unormale laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 3,8 % for økt alanin-aminotransferase, 3,4 % for økt aspartat-aminotransferase og 1,7 % for økt blodkreatinin. Andelen av pasienter som opplevde en endring i TSH fra baseline fra $\leq$ ULN til $>$ ULN, var på 28,6 %, mens andelen som opplevde en endring i TSH fra baseline fra $\geq$ LLN til $<$ LLN, var på 20,1 %.

Immunogenitet

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

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

Eldre

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

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

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

Blant pasienter med resektabel NSCLC i AEGEAN-studien ble det rapportert enkelte forskjeller i sikkerhet mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter. Sikkerhetsdataene fra pasienter i alderen 75 år og eldre er begrenset til 86 pasienter i begge behandlingsarmene. Det var høyere forekomst av alvorlige bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år eller eldre som fikk IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med pasienter som fikk kun kjemoterapi (henholdsvis 26,5 % vs. 10,8 %). Det var høyere forekomst av seponering av enhver studiebehandling på grunn av bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år og eldre som fikk IMFINZI i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med pasienter som fikk kun kjemoterapi (henholdsvis 16,3 % vs. 8,1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Durvalumab doser på 10 mg/kg annenhver uke, 1 120 mg hver 3. uke eller 1 500 mg hver 4. uke ble evaluert i kliniske studier med NSCLC, ES-SCLC og endometriekreft. Basert på modell og simulering av eksponering, sammenheng mellom eksponering og sikkerhet og sammenligning av eksponerings- og effektdata, er det ingen forventede kliniske signifikante forskjeller i effekt og sikkerhet mellom durvalumab doser på 10 mg/kg annenhver uke, 1 120 mg hver 3. uke og 1 500 mg hver 4. uke.

Resektabel NSCLC – AEGEAN-studien

AEGEAN var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, fase III-studie utformet for å evaluere effekten av IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, videreført som IMFINZI som monoterapi etter operasjon, hos pasienter med resektabel NSCLC.

Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter som har høy risiko for tilbakefall og er inkludert i den terapeutiske indikasjonen, og gjenspeiler en pasientpopulasjon med stadium IIA til utvalgte stadium IIIB-tilfeller i henhold til stadieinndelingen ifølge AJCC/UICC, 8. utgave:

- alle pasienter med tumorstørrelse ≥ 4 cm
- alle pasienter med N1- eller N2-sykdom (uansett størrelse på primærtumor), inkludert N2-sykdom i flere stasjoner
- pasienter med flere tumorknuter i samme lapp eller tumorer som involverer hovedbronkus, eller tumorer som er invasive i pleura visceralis, thoraxveggen (inkludert tumor i pleura parietalis og sulcus superior-tumor), nervus phrenicus eller parietalt perikard; eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt som omfatter hilusregionen eller involverer deler av eller hele lungen.

Studien inkluderte tidligere ubehandlede pasienter med dokumentert plateepitel eller ikke-plateepitel NSCLC og uten tidligere eksponering for immunmediert behandling, WHO/ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1, og minst én mållesjon i henhold til RECIST 1.1. Før randomisering fikk pasientene tumor PD-L1-ekspresjonsstatus bekreftet ved bruk av VENTANA PD-L1 (SP263)-analysen.

Studien ekskluderte pasienter med aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom, eller bruk av immunsuppressiva innen 14 dager før første dose av durvalumab. Pasienter med kjente EGFR-mutasjoner eller kjent ALK-rearrangering var ekskludert fra studiepopulasjonen for effektanalyse (modifisert intent-to-treat [mITT]). Etter en protokollendring var lokal ALK-testing (bortsett fra ved plateepitel histologi) og sentral EGFR-testing påkrevd. 51 pasienter med EGFR-mutasjoner og 11 pasienter med ALK-rearrangering ble randomisert til og behandlet i studien. Disse pasientene var imidlertid ikke inkludert i mITT-effektanalysen, slik at det ikke kan trekkes robuste konklusjoner vedrørende pasienter med EGFR-mutasjoner eller ALK-rearrangering.

Randomiseringen ble stratifisert etter sykdomsstadium (stadium II vs. stadium III) og etter PD-L1-ekspresjonsstatus (TC < 1 % vs. TC $\geq$ 1 %).

Postoperativ strålebehandling var tillatt for pasienter som hadde indikasjon for slik behandling i henhold til lokale retningslinjer. Postoperativ strålebehandling måtte startes innen 8 uker etter operasjonen, og adjuvant durvalumab/placebo måtte da ha blitt startet innen 3 uker etter at den postoperative strålebehandlingen ble avsluttet.

I AEGEAN-studien ble 802 pasienter randomisert i et 1:1-forhold til å få perioperativ IMFINZI (arm 1) eller placebo (arm 2) i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi. Overkrysning mellom studiearmene var ikke tillatt.

- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg + kjemoterapi hver 3. uke i opptil 4 sykluser før operasjon, etterfulgt av IMFINZI 1 500 mg hver 4. uke i opptil 12 sykluser etter operasjon.
- Arm 2: Placebo + kjemoterapi hver 3. uke i opptil 4 sykluser før operasjon, etterfulgt av placebo hver 4. uke i opptil 12 sykluser etter operasjon.

I de 2 behandlingsarmene fikk pasientene ett av følgende histologibaserte kjemoterapiregimer:

- Plateepitel NSCLC
 - Karboplatin + paklitaksel: karboplatin AUC 6 og paklitaksel 200 mg/m² via i.v. infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus, i 4 sykluser.
- Plateepitel NSCLC
 - Cisplatin + gemcitabin: cisplatin 75 mg/m² via i.v. infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus, i 4 sykluser, og gemcitabin 1 250 mg/m² via i.v. infusjon på dag 1 og dag 8 av hver 3-ukers syklus, i 4 sykluser.
- Ikke-plateepitel NSCLC

- Pemetrexed + cisplatin: pemetrexed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² via i.v. infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus, i 4 sykluser.
- Ikke-plateepitel NSCLC
 - Pemetrexed + karboplatin: pemetrexed 500 mg/m² og karboplatin AUC 5 via i.v. infusjon på dag 1 av hver 3-ukers syklus, i 4 sykluser.

Ved uheldig toleranse kunne pasientene bytte fra cisplatin til behandling med karboplatin når som helst, og hos pasienter som hadde komorbiditeter eller ikke tålte cisplatin etter utprøvers vurdering, kunne karboplatin AUC 5 administreres fra syklus 1.

Tumorstørrelse i henhold til RECIST 1.1 ble utført ved baseline, og ved fullføring av den neoadjuvante perioden (før operasjon). Den første postoperative CT/MRI-undersøkelsen av thorax og abdomen (inkludert hele leveren og begge binyrene) ble utført 5 uker ± 2 uker etter operasjon og før, men så nært opptil oppstart av adjuvant behandling som mulig. Tumorstørrelser ble deretter utført hver 12 uke (fra operasjonsdatoen) frem til uke 48, hver 24. uke (fra operasjonsdatoen) frem til uke 192 (ca. 4 år), og deretter hver 48. uke (fra operasjonsdatoen) inntil RECIST 1.1-definert radiologisk sykdomsprogresjon, tilbaketrekkning av samtykke, eller dødsfall. Overlevelsesvurderinger ble utført ved måned 2, 3 og 4 etter seponering av behandlingen og deretter hver 2. måned frem til måned 12, og deretter hver 3 måned.

De primære endepunktene i studien var patologisk komplett respons (pCR) i henhold til blindet sentral patologisk vurdering, og hendelsesfri overlevelse (EFS) i henhold til blindet uavhengig sentral vurdering (BICR). OS var et viktig sekundært endepunkt.

Effektanalyse ble utført basert på 740 pasienter i mITT-populasjonen: 366 pasienter i arm 1 og 374 pasienter i arm 2. Demografi og sykdoms karakteristika ved baseline for populasjonen var som følger: menn (71,6 %), kvinner (28,4 %), alder ≥ 65 år (51,6 %), median alder 65 år (intervall: 30 til 88), WHO/ECOG PS 0 (68,4 %), WHO/ECOG PS 1 (31,6 %), hvite (53,6 %), asiatiske (41,5 %), afrikanske eller afrikansk-amerikanske (0,9 %), amerikansk indianer eller urbefolkning fra Alaska (1,4 %), annen rase (2,6 %), latinamerikanske (16,1 %), ikke-latinamerikanske (83,9 %), nåværende eller tidligere røykere (85,5 %), aldri-røykere (14,5 %), plateepitel histologi (48,6 %) og ikke-plateepitel histologi (50,7 %), stadium II (28,4 %), stadium III (71,6 %), PD-L1-ekspresjonsstatus TC ≥ 1 % (66,6 %), PD-L1-ekspresjonsstatus TC < 1 % (33,4 %).

I mITT-populasjonen gjennomgikk 295 (80,6 %) pasienter i arm 1 operasjon med kurativ intensjon sammenlignet med 302 (80,7 %) pasienter i arm 2. Antallet pasienter som gjennomgikk postoperativ strålebehandling, var 26 (7,1 %) i arm 1 og 24 (6,4 %) i arm 2.

Ved den primære (forhåndsspesifiserte) EFS-analysen («data-cut-off»: 10. november 2022) viste studien, med en modenhet på 31,9 % og en median oppfølgingstid for EFS hos sensurerte pasienter på 11,7 måneder, en statistisk signifikant forbedring i IMFINZI-armen sammenlignet med placebo-armen [HR = 0,68 (95 % KI: 0,53, 0,88), p = 0,003902].

Ved den oppdaterte (forhåndsspesifiserte) EFS-analysen («data-cut-off»: 10. mai 2024) var median oppfølgingstid for EFS hos sensurerte pasienter 25,9 måneder. Ved denne analysen ble ikke OS formelt testet for statistisk signifikans; HR for OS var 0,89 (95 % KI: 0,70, 1,14) for IMFINZI-armen sammenlignet med placebo-armen.

Tabell 5. Effekresultater for AEGEAN-studien (mITT)

	IMFINZI + kjemoterapi (N = 366)	Placebo + kjemoterapi (N = 374)
EFS^{a,c}		
Antall hendelser, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
Median EFS (95 % KI) (måneder)	NR (42,3, NR)	30 (20,6, NR)
Hazard ratio (95 % KI)	0,69 (0,55, 0,88)	

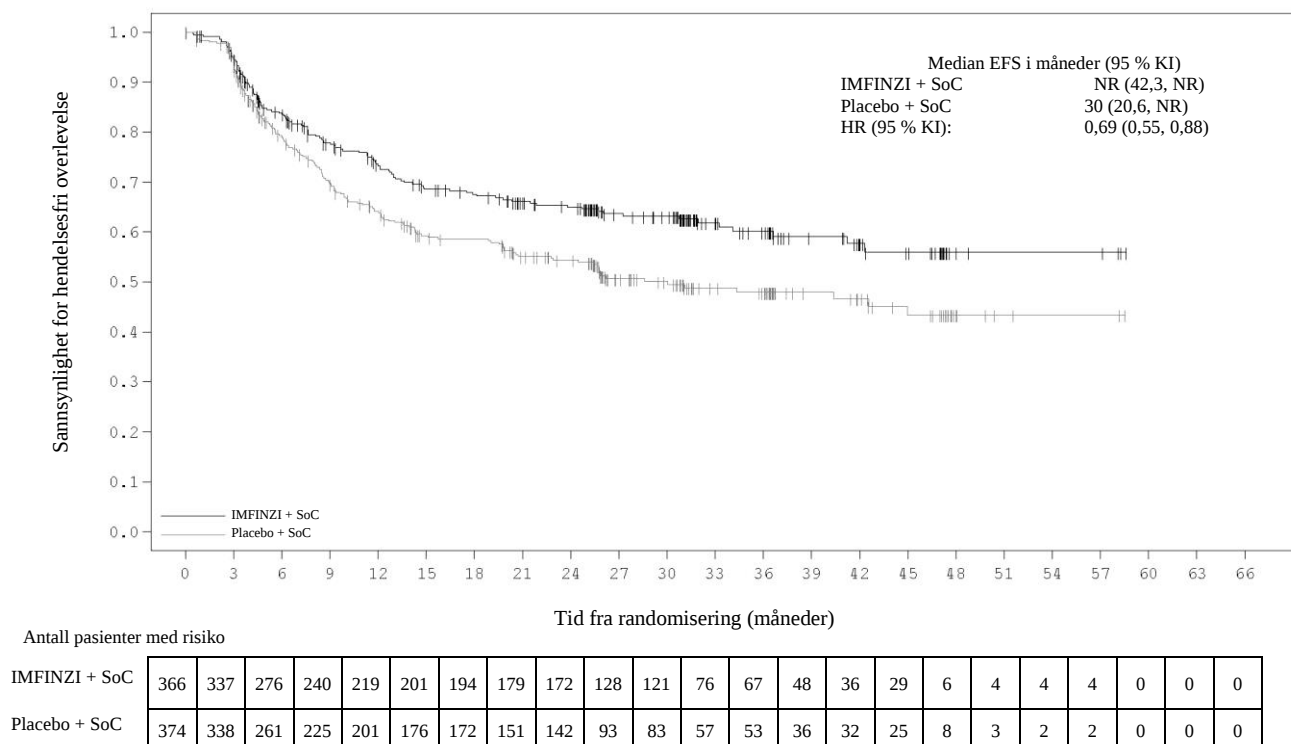
	IMFINZI + kjemoterapi (N = 366)	Placebo + kjemoterapi (N = 374)
pCR^{a,b,c}		
Antall pasienter med respons	63	16
Responstrate, % (95 % KI)	17,21 (13,49, 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Forskjell i proporsjoner, % (95 % KI)	12,96 (8,67, 17,57)	

^a Resultene er basert på den oppdaterte (forhåndsspesifiserte) EFS-analysen («data-cut-off»: 10. mai 2024) og den endelige analysen av pCR («data-cut-off»: 10. november 2022).

^b Basert på en forhåndsspesifisert interimanalyse av pCR («data-cut-off»: 14. januar 2022) hos n = 402 var forekomsten av pCR statistisk signifikant (p = 0,000036) sammenlignet med et signifikansnivå på 0,0082 %.

^c Den 2-sidige p-verdien for pCR ble beregnet basert på en stratifisert CMH-test. Den 2-sidige p-verdien for EFS ble beregnet basert på en stratifisert log-rank-test. Stratifiseringsfaktorene var PD-L1 og sykdomsstadium ved baseline. Grensen for å erklære statistisk signifikans for hvert av effektendepunktene ble bestemt ved en «alpha spending function» av Lan-DeMets med en O'Brien Fleming-tilnærming (EFS = 0,9899 %, pCR = 0,0082 %, 2-sidig).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for den oppdaterte EFS-analysen («data-cut-off»: 10. mai 2024)



NSCLC – PACIFIC-studien

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

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

Demografiske- og sykdomskaraktetika ved baseline var godt balansert mellom studiearmene. Demografien ved baseline til den samlede studiepopulasjonen var som følger: menn (70 %), alder ≥ 65 år (45 %), alder ≥ 75 år (8 %), hvite (69 %), asiatiske (27 %), andre (4 %), nåværende røyker (16 %), tidligere røyker (75 %), aldri-røyker (9 %), ECOG funksjonsstatus 0 (49 %), ECOG funksjonsstatus 1 (51 %). Sykdomskaraktetika var som følger: stadium IIIA (53 %), stadium IIIB (45 %), histologiske undergrupper av plateepitel (46 %), ikke-plateepitel (54 %). Av 451 pasienter

med tilgjengelig PD-L1-ekspresjon, hadde 67 % TC $\geq$ 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD L1 TC $\geq$ 25 % (35 %)] og 33 % hadde TC < 1 %.

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

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

I den 5-årige oppfølgingsanalysen, med median oppfølging i 34,2 måneder, fortsatte IMFINZI å vise bedring i OS og PFS sammenlignet med placebo. OS- og PFS-resultatene fra primæranalysen og oppfølgingsanalysen er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Effekresultater for PACIFIC-studien

	Primæranalyse^a		5-årig oppfølgingsanalyse^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Antall dødsfall (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Median (måneder) (95 % KI)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
HR (95 % KI)	0,68 (0,53, 0,87)		0,72 (0,59, 0,89)	
Tosidig p-verdi	0,00251			
OS ved 24 måneder (%) (95 % KI)	66,3 % (61,7 %, 70,4 %)	55,6 % (48,9 %, 61,3 %)	66,3 % (61,8 %, 70,4 %)	55,3 % (48,6 %, 61,4 %)
p-verdi	0,005			
OS ved 48 måneder (%) (95 % KI)			49,7 % (45,0 %, 54,2 %)	36,3 % (30,1 %, 42,6 %)
OS ved 60 måneder (%) (95 % KI)			42,9 % (38,2 %, 47,4 %)	33,4 % (27,3 %, 39,6 %)
PFS				
Antall hendelser (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13,0, 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
HR (95 % KI)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,45, 0,68)	
p-verdi	$p < 0,0001$			
PFS ved 12 måneder (%) (95 % KI)	55,9 % (51,0 %, 60,4 %)	35,3 % (29,0 %, 41,7 %)	55,7 % (51,0 %, 60,2 %)	34,5 % (28,3 %, 40,8 %)
PFS ved 18 måneder (%) (95 % KI)	44,2 % (37,7 %, 50,5 %)	27,0 % (19,9 %, 34,5 %)	49,1 % (44,2 %, 53,8 %)	27,5 % (21,6 %, 33,6 %)
PFS ved 48 måneder (%) (95 % KI)			35,0 %	19,9 %

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

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

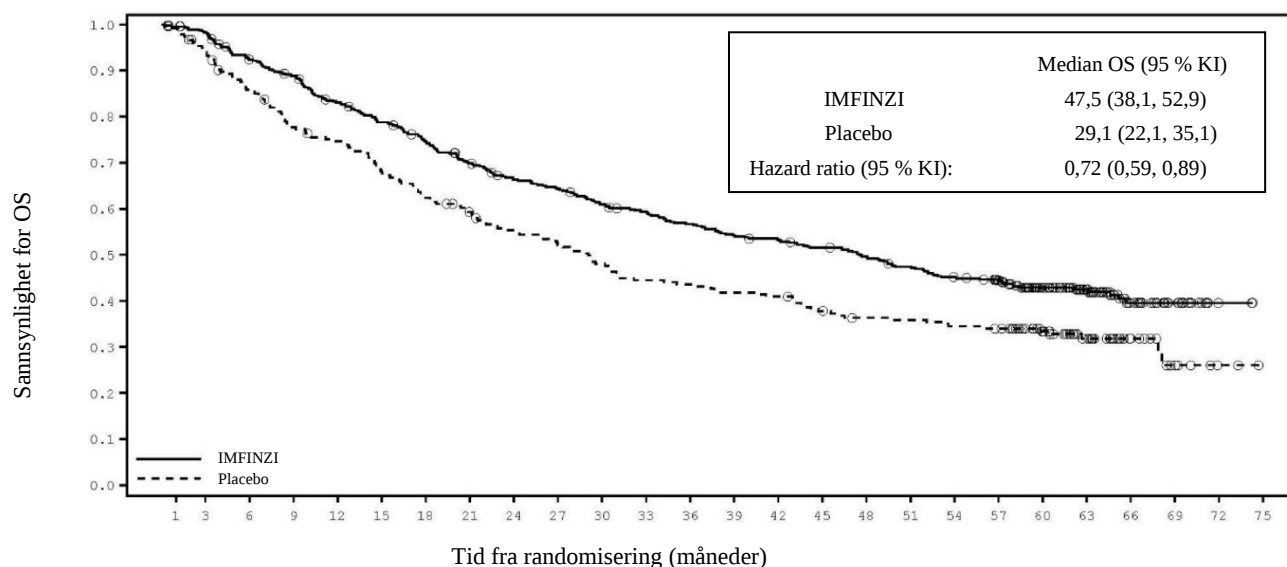
^b Oppfølgingsanalyse av OS og PFS ved «data-cut-off» 11. januar 2021.

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

NR: Ikke oppnådd

Kaplan-Meier-kurver for OS og PFS fra den 5-årige oppfølgingsanalysen er presentert i figur 2 og 3.

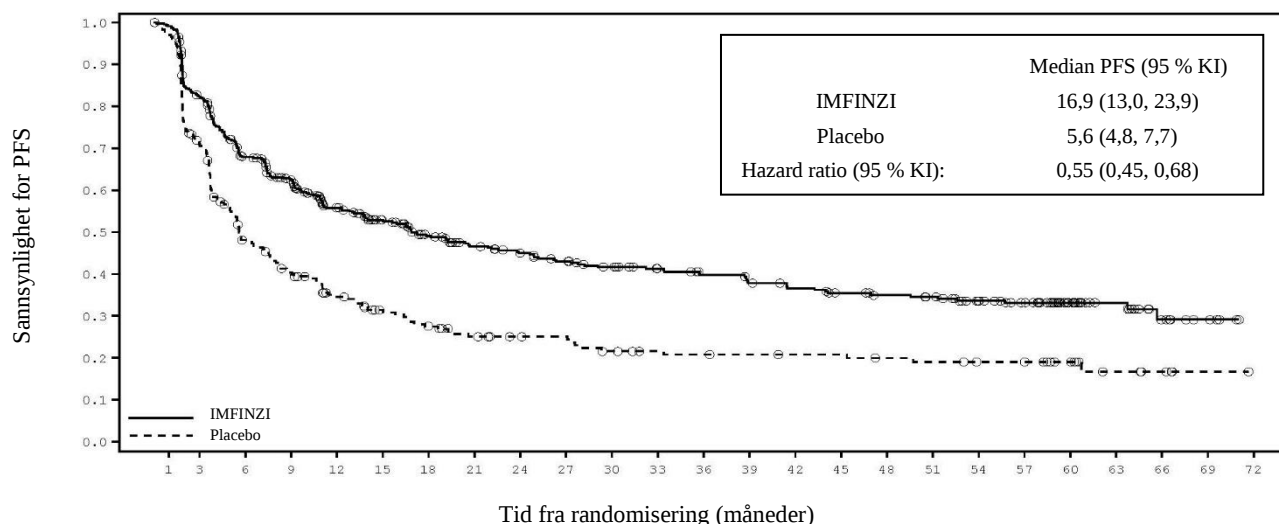
Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko

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

Figur 3 Kaplan-Meier-kurve for PFS



Antall pasienter med risiko

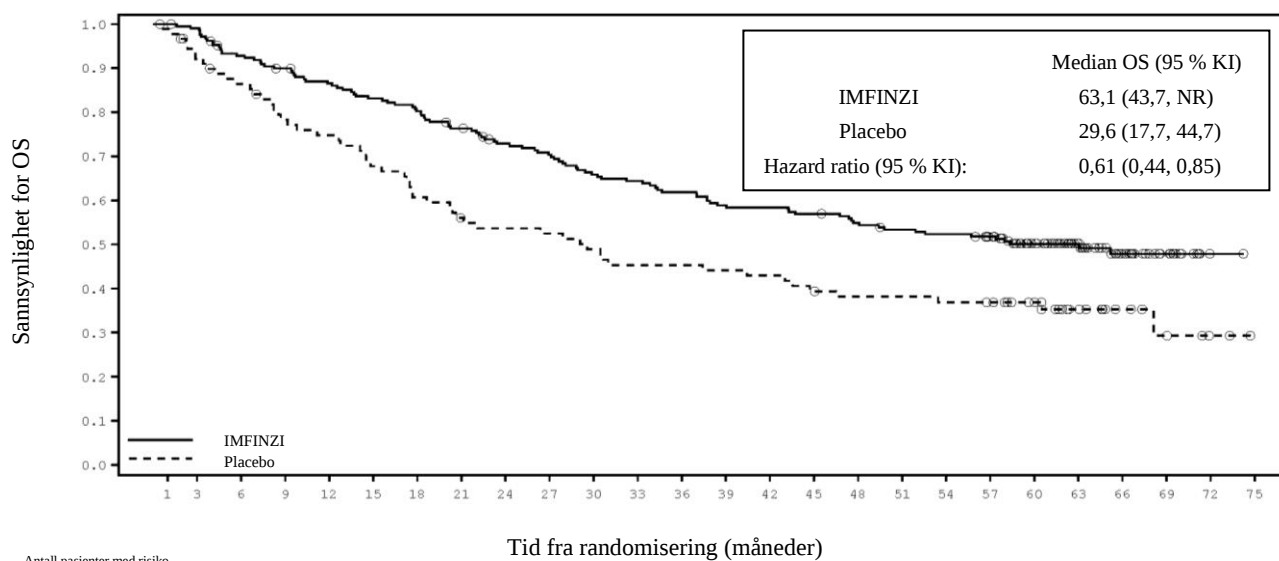
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

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

Post-hoc undergruppeanalyse etter PD-L1-ekspressjon

Ytterligere undergruppeanalyser ble utført for å evaluere effekten etter PD-L1-ekspressjon i tumor ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) og for pasienter hvor PD-L1-status ikke kan fastslås (PD-L1 ukjent). PFS- og OS-resultater fra den 5-årige oppfølgingsanalysen er oppsummert i figur 4, 5, 6 og 7.

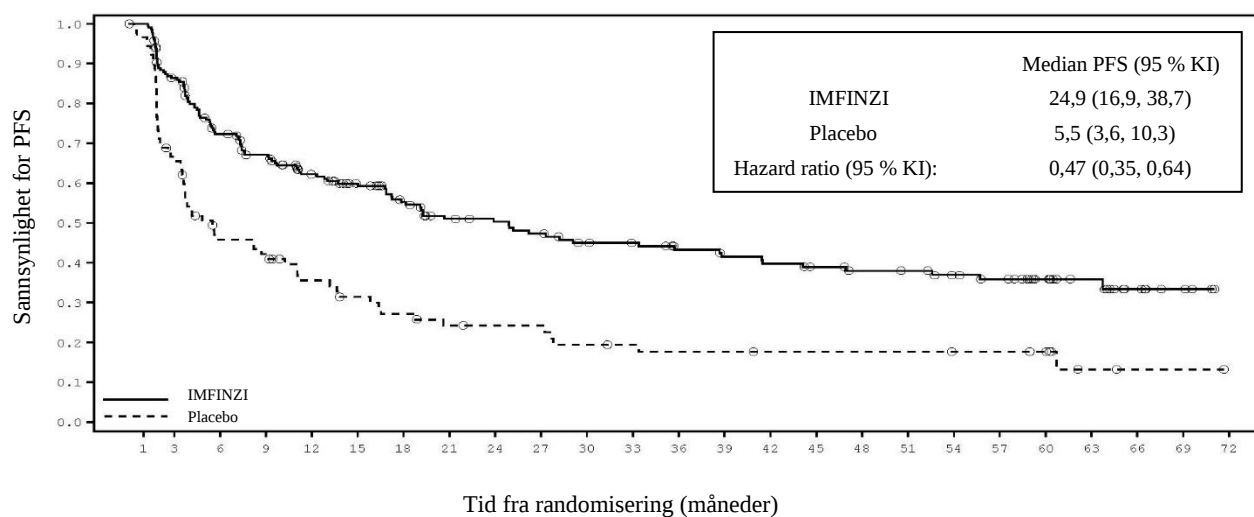
Figur 4. Kaplan-Meier-kurve for OS for PD-L1 TC $\geq 1\%$



Antall pasienter med risiko

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

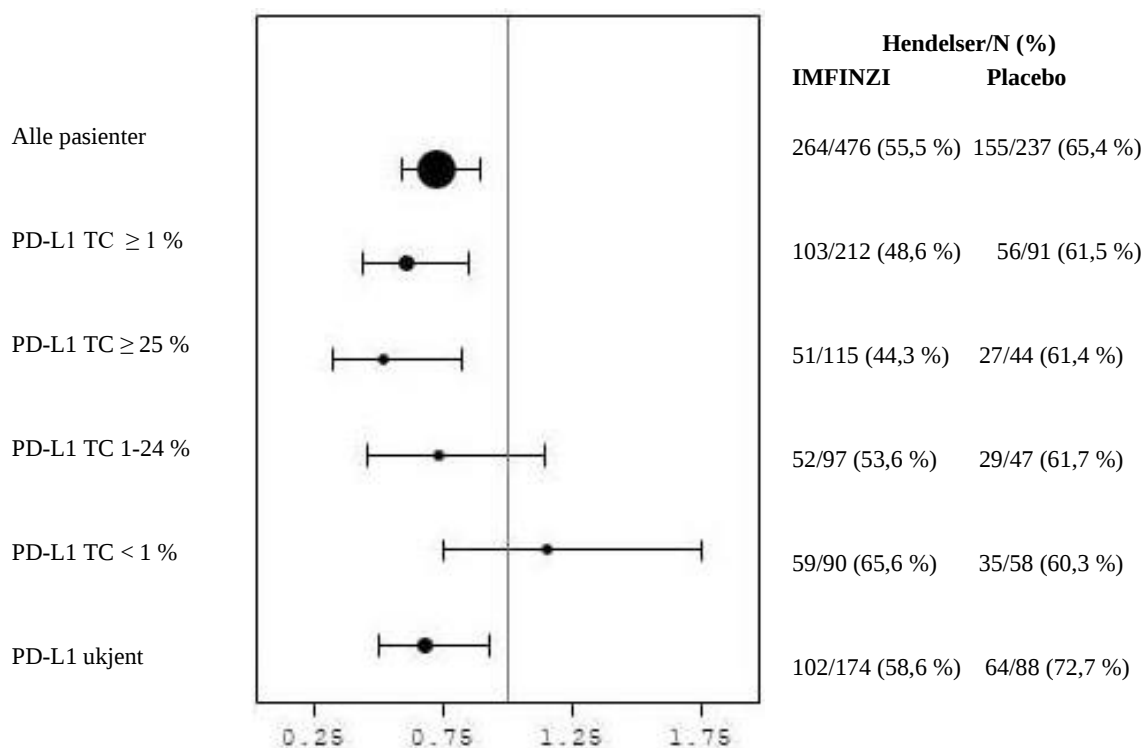
Figur 5. Kaplan-Meier-kurve for PFS for PD-L1 TC ≥ 1 %



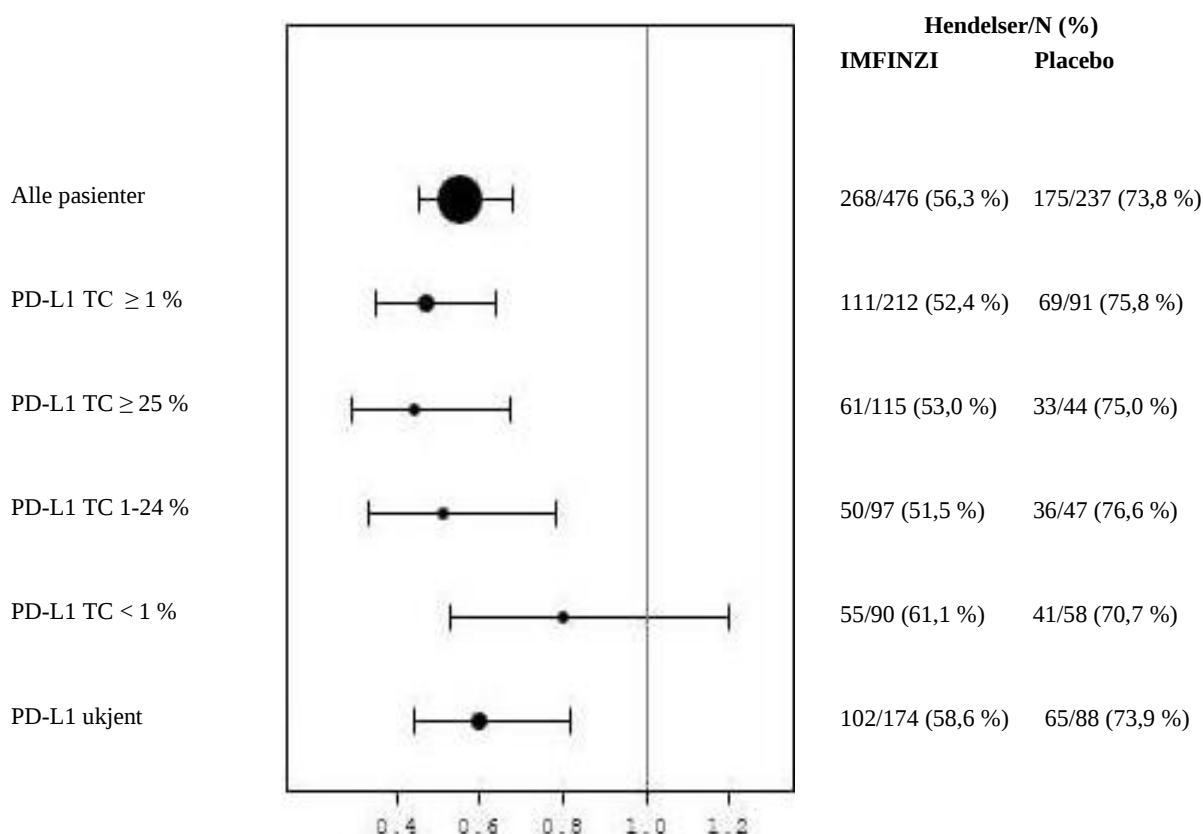
Antall pasienter med risiko

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

Figur 6. Balansediagram (forest plot) av OS etter PD-L1-ekspresjon



Figur 7. Balansediagram (forest plot) av PFS etter PD-L1-ekspressjon



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

Pasientrapporterte data (PRO)

Pasientrapporterte symptomer, funksjon og helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble innsamlet ved bruk av EORTC QLQ-C30 og dennes lungekreftmodul (EORTC QLQ-LC13). LC13 og C30 ble benyttet ved baseline, hver 4. uke de første 8 ukene, og deretter hver 8. uke inntil behandlingsperioden var fullført eller seponering av IMFINZI på grunn av toksisitet eller sykdomsprogresjon. Innrapporteringsgraden var lik mellom gruppene som fikk IMFINZI og placebo (samlet sett ble 83 % vs. 85,1 % av evaluerbare skjemaer fullført).

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

NSCLC – POSEIDON-studien

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var godt balansert mellom studiearmene.

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

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

Tabell 7. Effekresultater for POSEIDON-studien

	Arm 1: IMFINZI + tremelimumab+ platinabasert kjemoterapi (n=338)	Arm 3: Platinabasert kjemoterapi (n=337)
OS^a		
Antall dødsfall (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Median OS (måneder) (95 % KI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95 % KI) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	
p-verdi ^c	0,00304	
PFS^a		
Antall hendelser (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95 % KI) ^b	0,72 (0,600, 0,860)	
p-verdi ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Komplett respons n (%)	2 (0,6)	0
Delvis respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Median DoR (måneder) (95 % KI)^{d,e}	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

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

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

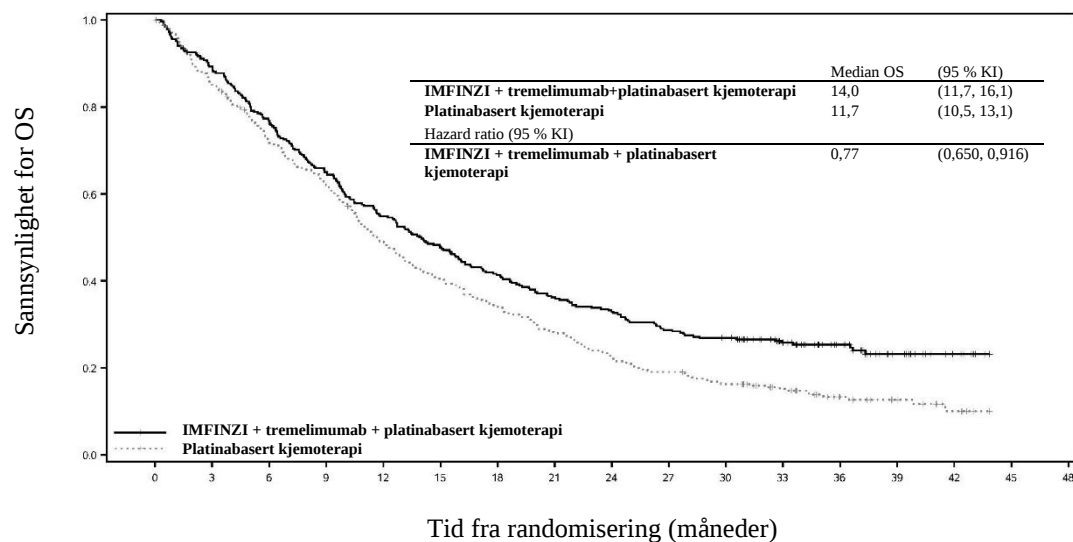
^c 2-sidig p-verdi basert på en log-rank-test stratifisert etter PD-L1, histologi og sykdomsstadium.

^d Bekreftet objektiv respons.

^e Post-hoc-analyse

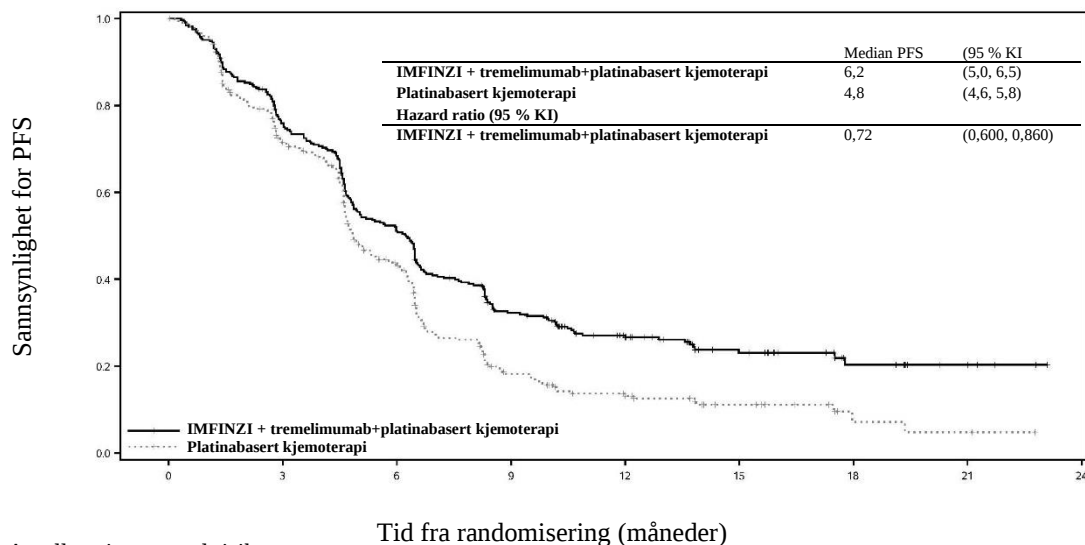
NR = Ikke oppnådd, KI = Konfidensintervall

Figur 8. Kaplan-Meier-kurve for OS



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

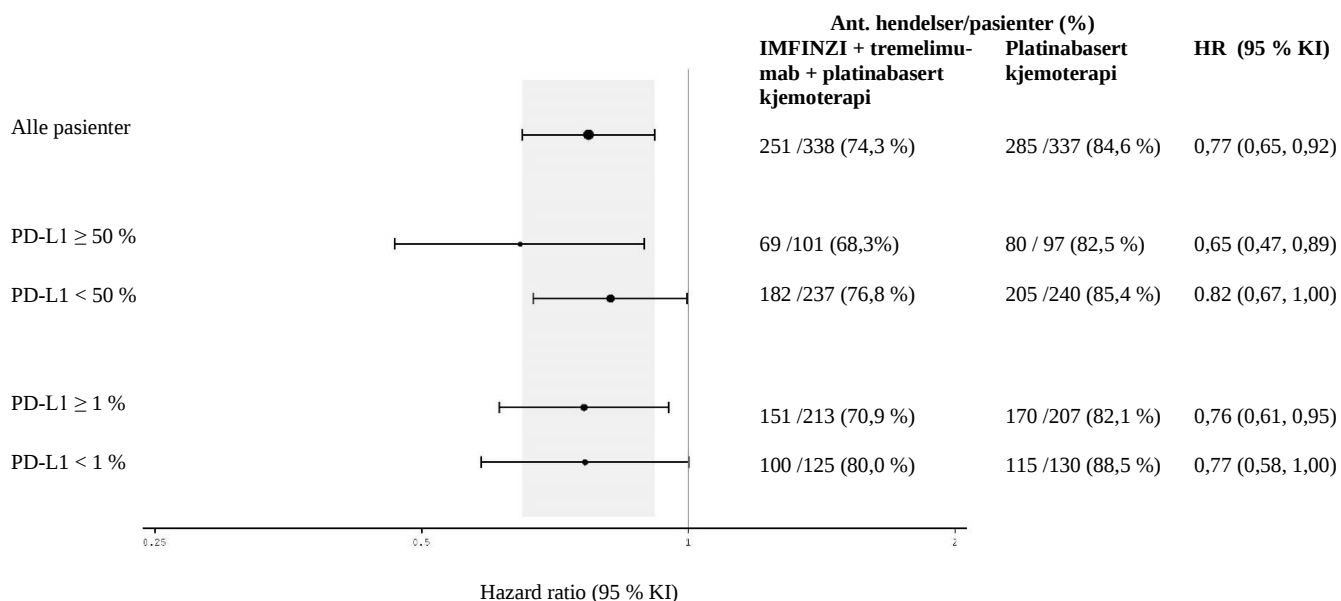
Figur 9. Kaplan-Meier-kurve for PFS



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

I figur 10 oppsummeres effektresultatene for OS etter tumor PD-L1-ekspresjon i forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser.

Figur 10. Balansediagram (forest plot) av OS etter PD-L1-ekspressjon for IMFINZI+tremelimumab+platinabasert kjemoterapi vs. platinabasert kjemoterapi



Eldre

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

SCLC – ADRIATIC-studien

ADRIATIC var en studie som var utformet for å evaluere effekten av IMFINZI med eller uten tremelimumab. ADRIATIC var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie med 730 pasienter som hadde histologisk eller cytologisk dokumentert LS-SCLC (stadium I til III i henhold til AJCC, 8. utgave), og som ikke hadde progrediert etter samtidig kjemoradiasjon. Pasienter med stadium I eller II måtte være medisinsk inoperable, som fastslått av utprøver. Pasientene fullførte 4 sykluser med definitiv platinabasert kjemoradiasjon, 60-66 Gy én gang daglig i 6 uker eller 45 Gy to ganger daglig i 3 uker, innen 1 til 42 dager før første dose med studiebehandling. Profylaktisk hjernebestråling (PCI) kunne utføres basert på utprøvers skjønn etter kjemoradiasjon og innen 1 til 42 dager før første dose med studiebehandling. Pasientene hadde en ytelsesstatus per WHO/ECOG på 0 eller 1 ved registrering.

Studien ekskluderte pasienter med aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom innen 5 år før oppstart av studien, tidligere aktiv primær immunsykdom, tidligere pneumonitt av grad ≥ 2 eller aktiv tuberkulose eller hepatitt B eller C eller hiv-infeksjon, og pasienter med aktiv interstitiell lungesykdom. Pasienter med blandet SCLC- og NSCLC-histologi ble også ekskludert.

Randomiseringen ble stratifisert etter stadium (I/II vs. III) og behandling med PCI (ja vs. nei).

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

- Arm 1: 1 500 mg IMFINZI + placebo hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg IMFINZI hver 4. uke.
- Arm 2: Placebo + et annet placebo hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av et enkelt placebo hver 4. uke.
- Arm 3: 1 500 mg IMFINZI + 75 mg tremelimumab hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg IMFINZI hver 4. uke.

Når 600 pasienter hadde blitt randomisert i alle de tre armene, var randomiseringen til arm 3 fullstendig, og de resterende 130 pasientene ble randomisert 1:1 til enten arm 1 eller 2 og fikk enten 1 500 mg IMFINZI hver 4. uke eller placebo hver 4. uke.

Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, inntil uakseptabel toksisitet, eller i maksimalt 24 måneder. Tumorvurderinger ble utført hver 8. uke de første 72 ukene, og deretter hver 12. uke frem til 96 uker og deretter hver 24. uke.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var godt balansert mellom studiearmene. Demografi og sykdomskarakteristika for IMFINZI-armen og placebo-armen ved baseline var som følger: menn (69,1 %), alder ≥ 65 år (39,2 %), hvite (50,4 %), afrikanske eller afrikansk-amerikanske (0,8 %), asiatiske (47,5%), andre (1,3 %), latinamerikanske (4,2 %), nåværende røyker (22,3 %), tidligere røyker (68,5 %), aldri-røyker (9,2 %), WHO/ECOG PS 0 (48,7 %), WHO/ECOG PS 1 (51,3 %), stadium I (3,6 %), stadium II (9,1 %), stadium III (87,4 %).

Før randomisering fikk alle pasientene platinabasert kjemoterapi (66,2 % cisplatin-etoposid, 33,8 % karboplatin-etoposid). 72,1 % av pasientene fikk strålebehandling én gang daglig (92,4 % av disse fikk $\geq 60\text{--}66$ Gy én gang daglig), 27,9 % fikk strålebehandling to ganger daglig (96,6 % av disse fikk 45 Gy to ganger daglig), og 53,8 % av pasientene fikk PCI. Responsen på kjemoradiasjon var som følger: komplett respons (12,3 %), delvis respons (73,8 %), stabil sykdom (14,0 %).

De doble primære endepunktene i studien var OS og PFS for IMFINZI vs. placebo. Sekundære effektendepunkter inkluderte ORR for IMFINZI vs. placebo. PFS og ORR ble vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

Ved en planlagt interimanalyse viste studien en statistisk signifikant bedring av OS og PFS for IMFINZI sammenlignet med placebo. Se tabell 8 og figur 11 og 12.

Tabell 8. Effekresultater for ADRIATIC-studien

	Arm 1: IMFINZI (n = 264)	Arm 2: Placebo (n = 266)
OS ^a		
Antall dødsfall (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Median OS (måneder) (95 % KI) ^b	55,9 (37,3, NR)	33,4 (25,5, 39,9)
HR (95 % KI) ^c	0,73 (0,569, 0,928)	
p-verdi ^d	0,01042	
PFS ^e		
Antall hendelser (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
Median PFS (måneder) (95 % KI) ^b	16,6 (10,2, 28,2)	9,2 (7,4, 12,9)
HR (95 % KI) ^f	0,76 (0,606, 0,950)	
p-verdi ^d	0,01608	

^a Median oppfølgingstid for OS hos sensurerte pasienter var 37,19 måneder i IMFINZI-armen og 37,24 måneder i placebo-armen.

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

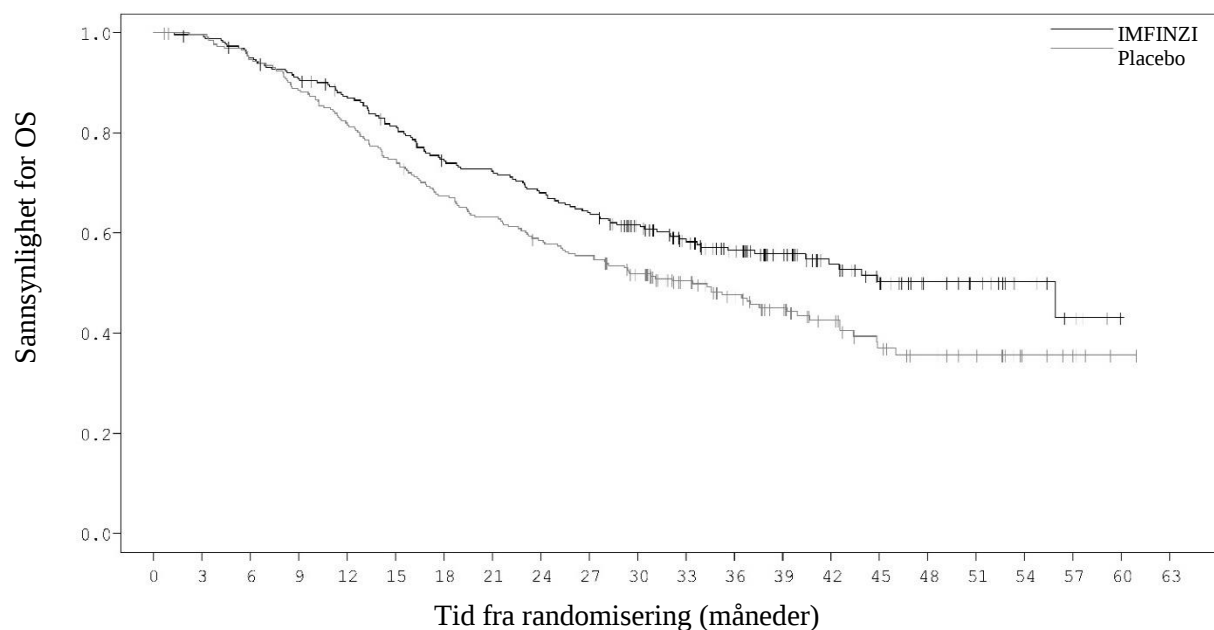
^c Analysen for HR ble utført med en stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell og 2-sidig p-verdi basert på en stratifisert log-rank-test, begge deler er justert for behandling med PCI.

^d p-verdi basert på resultatene av den forhåndsplanlagte interimanalysen. Basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets med en O'Brien-Fleming-type grense med det faktiske antallet observerte hendelser, var grensen for å erklære statistisk signifikans for OS 0,01679 for en 4,5 % total alfa, og for PFS var grensen 0,02805 for en 5 % total alfa (Lan og DeMets 1983).

^e Vurdert ved BICR i henhold til RECIST v1.1.

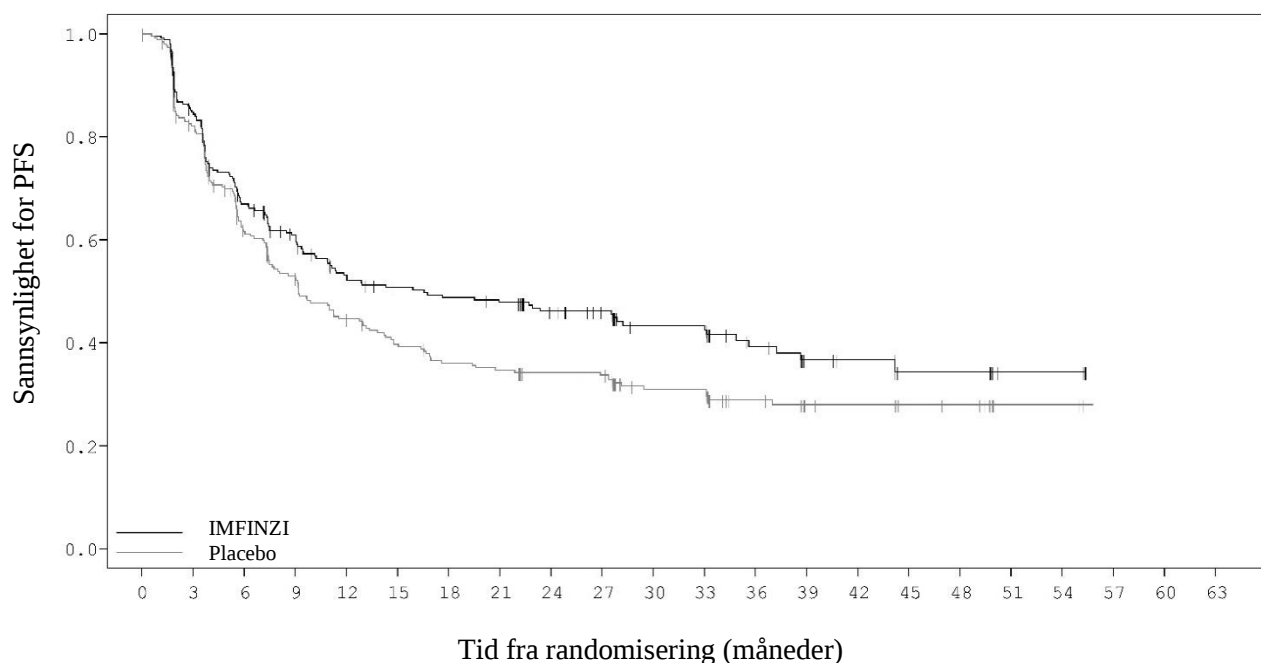
^f Analysen for HR ble utført med en stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell og 2-sidig p-verdi basert på en stratifisert log-rank-test, begge deler er justert for TNM-stadium og behandling med PCI.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko																						
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	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 for PFS



Antall pasienter med 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-studien

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

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

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

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

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

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

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

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

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var godt balansert mellom de to studiearmene (268 pasienter i arm 2 og 269 pasienter i arm 3). Demografien til den samlede studiepopulasjonen ved baseline var som følger: menn (69,6 %), alder ≥ 65 år (39,6 %), median alder 63 år (intervall: 28 til 82 år), hvite (83,8 %), asiatiske (14,5 %), afrikanske eller afrikansk-amerikanske (0,9 %), andre (0,6 %), ikke latinamerikanere («non-hispanic») (96,1 %), nåværende eller tidligere røyker (93,1 %), aldri vært røyker (6,9 %), WHO/ECOG-PS 0 (35,2 %), WHO/ECOG-PS 1 (64,8 %), stadie IV 90,3 %, 24,6 % av pasientene fikk cisplatin og 74,1 % av pasientene fikk karboplatin. I arm 3 fikk 56,8 % av pasientene 6 sykluser med etoposid + platina og 7,8 % av pasienter fikk PCI.

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

PFS-, ORR- og DoR-resultater fra den planlagte endelige analysen («data-cut-off»: 27. januar 2020) er oppsummert i tabell 9. En Kaplan-Meier-kurve for PFS er vist i figur 14.

OS-resultatene fra den planlagte analysen av OS etter langtidsoppfølging («data-cut-off»: 22. mars 2021) (median oppfølging: 39,3 måneder) er vist i tabell 9. IMFINZI + etoposid + platina (arm 2) fortsatte å vise vedvarende bedring av OS sammenlignet med etoposid + platina (arm 3). En Kaplan-Meier-kurve for OS er vist i figur 13.

Tabell 9. Effekresultater for CASPIAN-studien

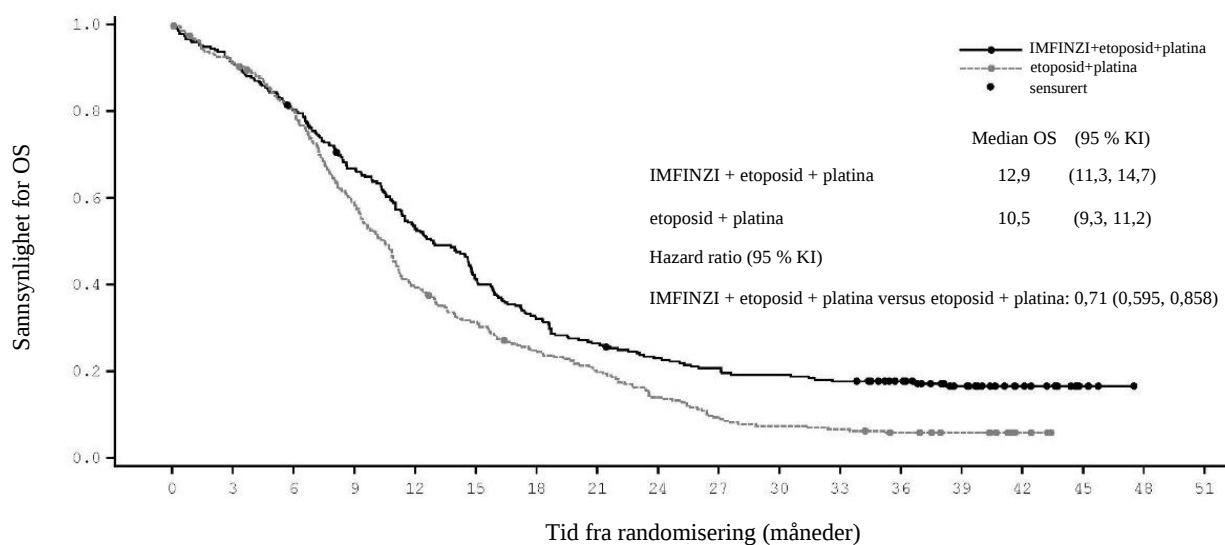
	Endelig analyse^a		Analyse etter langtidsoppfølging^b	
	Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten karboplatin eller cisplatin (n=268)	Arm 3: etoposid + enten karboplatin eller cisplatin (n=269)	Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten karboplatin eller cisplatin (n=268)	Arm 3: etoposid + enten karboplatin eller cisplatin (n=269)
OS				
Antall dødsfall (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Median OS (måneder) (95 % KI)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)
HR (95 % KI) ^{b,c}	0,75 (0,625, 0,910)		0,71 (0,595, 0,858)	
p-verdi ^d	0,0032		0,0003	
OS ved 18 måneder (%) (95 % KI)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
OS ved 36 måneder (%) (95 % KI)			17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
PFS				
Antall hendelser (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Median PFS (måneder) (95 % KI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)		
HR (95 % KI) ^c	0,80 (0,665, 0,959)			
PFS ved 6 måneder (%) (95 % KI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)		
PFS ved 12 måneder (%) (95 % KI)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)		
ORR n (%) (95 % KI)^e	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)		
Fullstendig respons n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Delvis respons n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Median DoR (måneder) (95 % KI)^{e,f}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)		

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

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

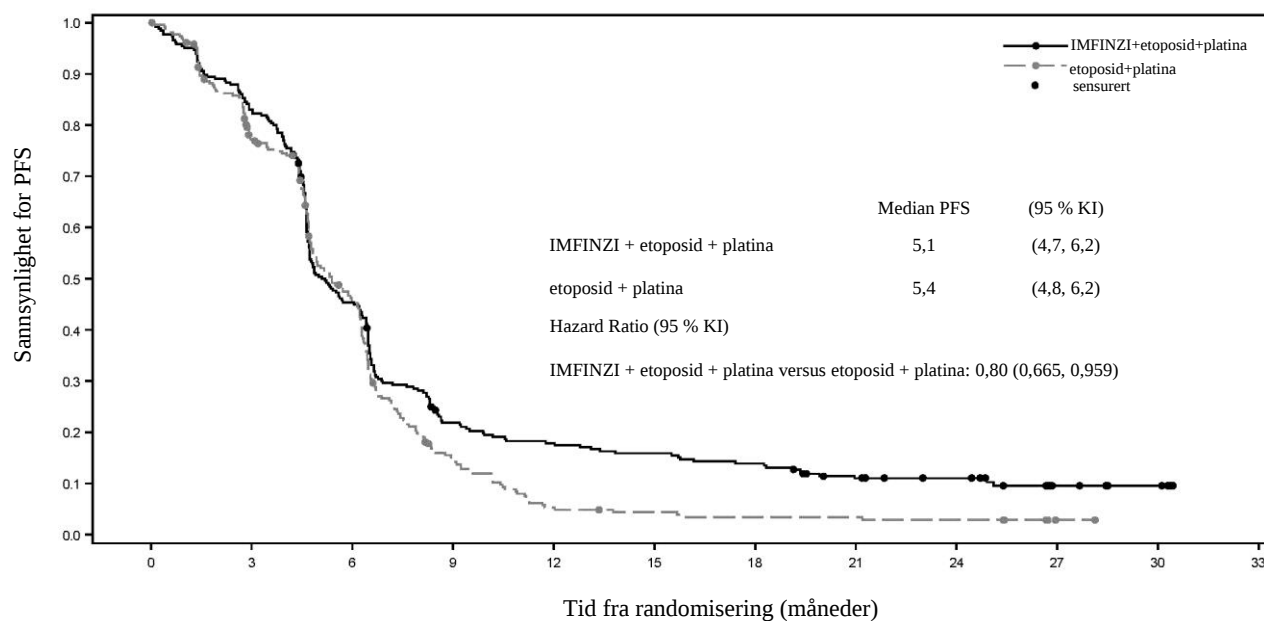
- ^c Analysen ble utført ved bruk av en stratifisert log-rank-test, justert for planlagt platinabehandling i syklus 1 (karboplatin eller cisplatin), og ved bruk av tilnærmingen med rank-tester for sammenheng.
- ^d Ved interimanalysen («data-cut-off» 11. mars 2019) var p-verdien for OS 0,0047, som oppfylte grensen for å erklære statistisk signifikans på 0,0178 for en 4 % total 2-siders alfa, basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets, med en O'Brien-Fleming-type grense med det faktiske antallet observerte hendelser.
- ^e Bekreftet objektiv respons.
- ^f Post-hoc-analyse.

Figur 13. Kaplan-Meier-kurve for OS



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

Figur 14. Kaplan-Meier-kurve for PFS



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

Undergruppeanalyse

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

Galleveiskreft (BTC) – TOPAZ-1-studien

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

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

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

Pasientene ble randomisert 1:1 til å få:

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

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

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

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

OS og PFS ble formelt testet ved en forhåndsplanlagt interimanalyse («data-cut-off» 11. august 2021) etter en median oppfølging på 9,8 måneder. Effekteresultatene vises i tabell 10 og figur 16. Modenhet for OS var 62 %, og modenhet for PFS var 84 %. IMFINZI + kjemoterapi (arm 1) viste en statistisk signifikant forbedring i OS og i PFS sammenlignet med placebo + kjemoterapi (arm 2).

Tabell 10. Effekteresultater for TOPAZ-1-studien^a

	IMFINZI + gemcitabin og cisplatin (n=341)	Placebo + gemcitabin og cisplatin (n=344)
OS		
Antall dødsfall (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Median OS (måneder) (95 % KI)^b	12,8 (11,1, 14,0)	11,5 (10,1, 12,5)
HR (95 % KI) ^c	0,80 (0,66, 0,97)	
p-verdi ^{c,d}	0,021	
Median oppfølging hos alle pasienter (måneder)	10,2	9,5
PFS		
Antall hendelser (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Median PFS (måneder) (95 % KI)^b	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)
HR (95 % KI) ^c	0,75 (0,63, 0,89)	
p-verdi ^{c,e}	0,001	
Median oppfølging hos alle pasienter (måneder)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Komplett respons n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Delvis respons n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Median DoR (måneder) (95 % KI)^b	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)

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

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

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

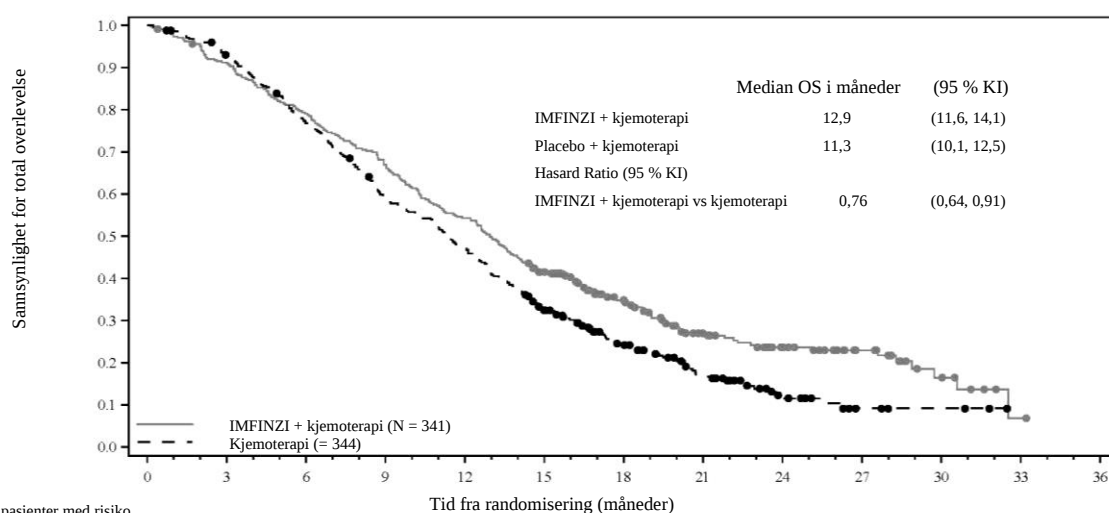
^d Ved interimanalysen («data-cut-off» 11. august 2021) var p-verdien for OS 0,021, som oppfylte grensen for å erklære statistisk signifikans på 0,03 for en 4,9 % total 2-siders alfa, basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets med en O'Brien-Fleming-type grense med det faktiske antallet observerte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

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

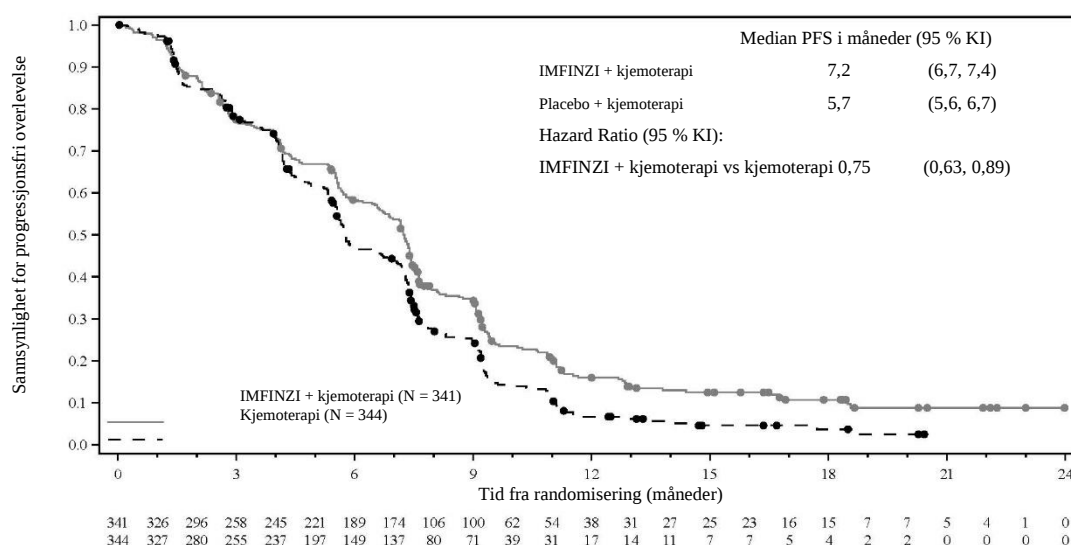
^f Bekreftet objektiv respons.

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

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for OS, oppfølgingsanalyse av OS ved «data-cut-off» 25. februar 2022



Figur 16: Kaplan-Meier kurve for PFS, inferensiell (primær) analyse ved «data-cut-off» 11. august 2021



HCC - HIMALAYA-studien

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

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

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

Randomisering ble stratifisert etter makrovaskulær invasjon (MVI) (ja vs. nei), etiologi av leversykdom (bekreftet hepatitt B-virus vs. bekreftet hepatitt C-virus vs. andre) og ECOG-ytelsesstatus (0 vs. 1). HIMALAYA-studien randomiserte 1 171 pasienter 1:1:1 til å få:

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

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

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

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

Resultatene er presentert i tabell 11, figur 17 og figur 18.

Tabell 11. Effekresultater for HIMALAYA studien for IMFINZI i kombinasjon med én enkeltdose 300 mg tremelimumab og IMFINZI som monoterapi vs. sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Oppfølgingsvarighet			
Median oppfølging (måneder) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Antall dødsfall (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Median OS (måneder)	16,4	13,8	16,6

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
(95 % KI)	(14,2, 19,6)	(12,3, 16,1)	(14,1, 19,1)
HR (95 % KI) ^{b,c}	0,78 (0,66, 0,92)		-
p-verdi ^d	0,0035		-
HR (95 % KI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73, 1,03)	
PFS			
Antall hendelser (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (95 % KI)	0,90 (0,77, 1,05)		-
HR (95 % KI)	-	1,02 (0,88, 1,19)	
ORR			
ORR n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Komplett respons n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Delvis respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Median DoR (måneder)	22,3	18,4	16,8

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

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

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

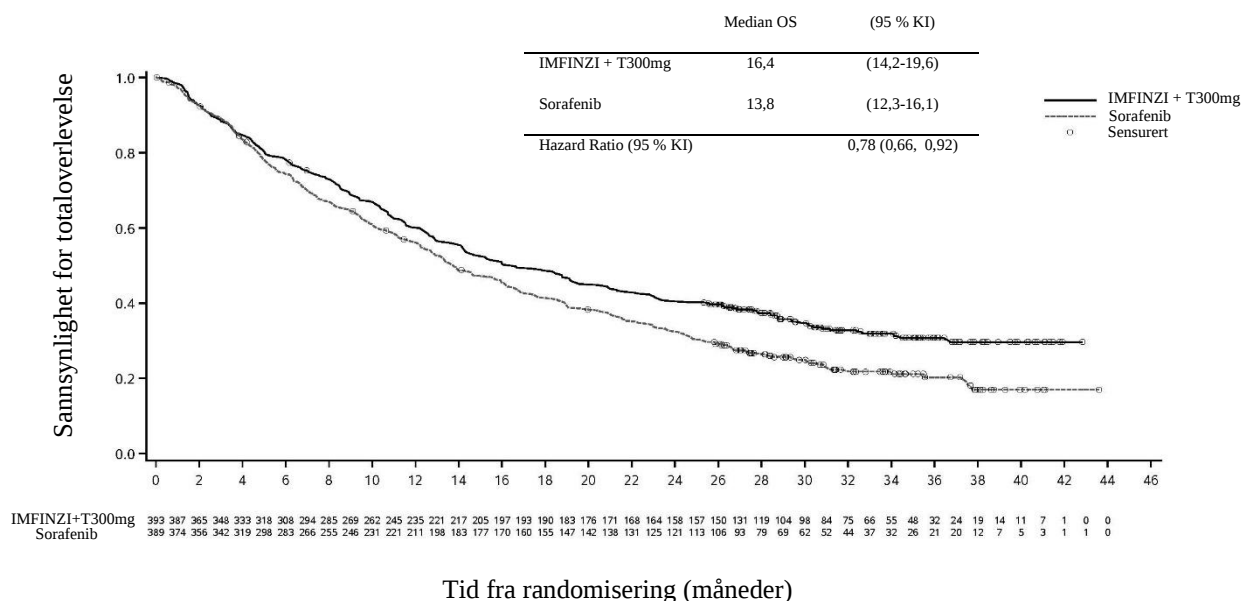
^d Basert på en Lan-DeMets «alpha spending function» med O'Brien Fleming type grense og det faktiske antall hendelser observert, var grensen for erklæring av statistisk signifikans for IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. sorafenib 0,0398 ([Lan and DeMets 1983](#)).

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

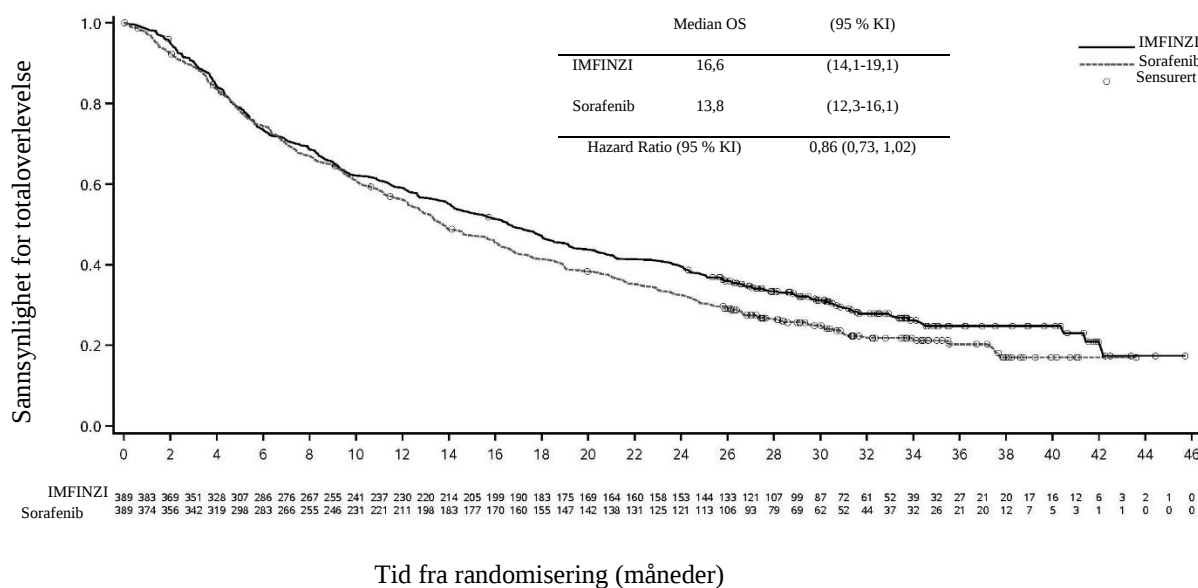
^f Bekreftet objektiv respons.

KI = konfidensintervall

Figur 17. Kaplan-Meier-kurve for OS for IMFINZI i kombinasjon med en enkeltdose 300 mg tremelimumab



Figur 18. Kaplan-Meier-kurve for OS for IMFINZI som monoterapi



Endometriekreft –DUO-E-studien

DUO-E var en randomisert, multisenter, dobbeltblindet placebo-kontrollert fase III-studie av førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med IMFINZI, etterfulgt av IMFINZI med eller uten olaparib hos pasienter med avansert eller tilbakevendt endometriekreft. Pasientene måtte ha endometriekreft i en av følgende kategorier: nylig diagnostisert sykdom i stadium III (målbar sykdom per RECIST v1.1 etter kirurgi eller diagnostisk biopsi), nylig diagnostisert sykdom i stadium IV (med eller uten sykdom etter kirurgi eller diagnostisk biopsi) eller tilbakevendt sykdom (målbar eller ikke-målbar sykdom per RECIST v1.1) der potensialet for helbredelse ved hjelp av kirurgi alene eller i kombinasjon var dårlig. For pasienter med tilbakevendt sykdom, var tidligere kjemoterapi kun tillatt hvis den ble administrert i en adjuvant setting og det hadde gått minst 12 måneder fra datoen for siste administrerte dose kjemoterapi til datoen for det senere tilbakefallet. Studien inkluderte pasienter med

epiteliale endometriekarsinomer av alle typer histologi, inkludert karsinosarkomer. Pasienter med endometriesarkomer ble ekskludert.

Randomiseringen ble stratifisert etter tumorvevets mismatch repair (MMR)-status (proficient (pMMR) vs. deficient (dMMR)), sykdomsstatus (tilbakevendt vs. nylig diagnostisert) og geografisk region (Asia vs. resten av verden). Pasientene ble randomisert 1:1:1 til å motta én av følgende behandlingsarmer:

- Arm 1 (platinabasert kjemoterapi): Platinabasert kjemoterapi (paklitaksel og karboplatin) hver 3. uke i maksimum seks sykluser med durvalumab-placebo hver 3. uke. Etter fullført kjemoterapi mottok pasienter uten objektiv sykdomsprogresjon durvalumab-placebo hver 4. uke og tabletter med olaparib-placebo to ganger daglig som vedlikeholdsbehandling inntil sykdomsprogresjon.
- Arm 2 (platinabasert kjemoterapi + IMFINZI): Platinabasert kjemoterapi (paklitaksel og karboplatin) hver 3. uke i maksimum seks sykluser med 1 120 mg durvalumab hver 3. uke. Etter fullført kjemoterapi mottok pasienter uten objektiv sykdomsprogresjon 1 500 mg durvalumab hver 4. uke og tabletter med olaparib-placebo to ganger daglig som vedlikeholdsbehandling inntil sykdomsprogresjon.
- Arm 3 (platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib): Platinabasert kjemoterapi (paklitaksel og karboplatin) hver 3. uke i maksimum seks sykluser med 1 120 mg durvalumab hver 3. uke. Etter fullført kjemoterapi mottok pasienter uten objektiv sykdomsprogresjon 1 500 mg durvalumab hver 4. uke og tabletter med 300 mg olaparib to ganger daglig som vedlikeholdsbehandling inntil sykdomsprogresjon.

Pasienter som ble seponert fra ett av legemidlene (IMFINZI/placebo eller olaparib/placebo) av andre grunner enn sykdomsprogresjon, kunne fortsette behandlingen med det andre legemidlet dersom dette var hensiktsmessig ut ifra toksisitetshensyn og utprøvers skjønn.

Behandlingen ble fortsatt inntil sykdomsprogresjon som definert av RECIST v1.1 eller uakseptabel toksisitet. Evaluering av tumorstatus ble utført hver 9. uke i løpet av de første 18 ukene i henhold til randomisering og deretter hver 12. uke.

Primærendepunktet var PFS, fastslått etter utprøvervurdering ved bruk av RECIST v1.1. Sekundære effektendepunkter inkluderte OS, ORR og DoR.

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i ITT-populasjonen for pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib, sammenlignet med platinabasert kjemoterapi [HR=0,55 (95 % KI: 0,43, 0,69), $p<0,0001$], og for pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi + IMFINZI, sammenlignet med platinabasert kjemoterapi [HR=0,71 (95 % KI: 0,57, 0,89), $p=0,003$]. På tidspunktet for PFS-analysen viste interim OS-data 28 % modenhet med hendelser hos 199 av 718 pasienter.

Status for mismatch repair (MMR) ble fastslått sentralt ved hjelp av en immunhistokjemisk panel-analyse med MMR. Av totalt 718 pasienter som ble randomisert i studien, hadde 575 (80 %) av pasientene tumorstatus pMMR og 143 (20 %) av pasientene hadde tumorstatus dMMR.

Pasienter med endometriekreft med deficient mismatch repair (dMMR)

Blant pasientene med tumorstatus dMMR, hadde demografiske og baseline karakteristika generelt en godt balansert fordeling mellom behandlingsarmene. Demografiske data ved baseline på tvers av alle de tre armene var som følger: median alder på 62 år (intervall: 34 til 85), 41 % i alderen 65 år og eldre, 1,5 % i alderen 75 år og eldre, 62 % hvite, 29 % asiatiske og 2 % afrikanske eller afrikansk-amerikanske. Sykdomskarakteristika var som følger: ECOG funksjonsstatus på 0 (58 %) eller 1 (42 %), 46 % nylig diagnostisert og 54 % tilbakevendt sykdom. De histologiske undertypene var endometrioid (83 %), blandet epitelial (5 %), serøs (3 %), karsinosarkom (3 %), udifferensiert (2 %) og annet (3 %).

Hos pasienter med tumorstatus dMMR er resultatene oppsummert i tabell 12 og figur 19. Median oppfølgingstid for PFS hos sensurerte pasienter med tumorstatus dMMR var 15,5 måneder i platinabasert kjemoterapi + IMFINZI armen og 10,2 måneder i platinabasert kjemoterapi armen. På tidspunktet for PFS-analysen viste interim OS-data 26 % modenhet med hendelser hos 25 av 95 pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi + IMFINZI eller platinabasert kjemoterapi.

Tabell 12. Effekresultater for studien DUO-E (Pasienter med tumorstatus dMMR)

	Platinabasert kjemoterapi + IMFINZI	Platinabasert kjemoterapi
	N = 46	N = 49
PFS^{a,b}		
Antall hendelser (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
Median PFS (måneder) (95 % KI)^c	NR (NR, NR)	7,0 (6,7, 14,8)
HR (95 % KI)	0,42 (0,22, 0,80)	-
OS^b		
Antall hendelser (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
Median OS (måneder) (95 % KI)^c	NR (NR, NR)	23,7 (16,9, NR)
HR (95 % KI)	0,34 (0,13, 0,79)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR^b		
Median DoR (måneder) (95 % KI)^c	NR (NR, NR)	10,5 (4,3, NR)

^a Utprøvervurdert.

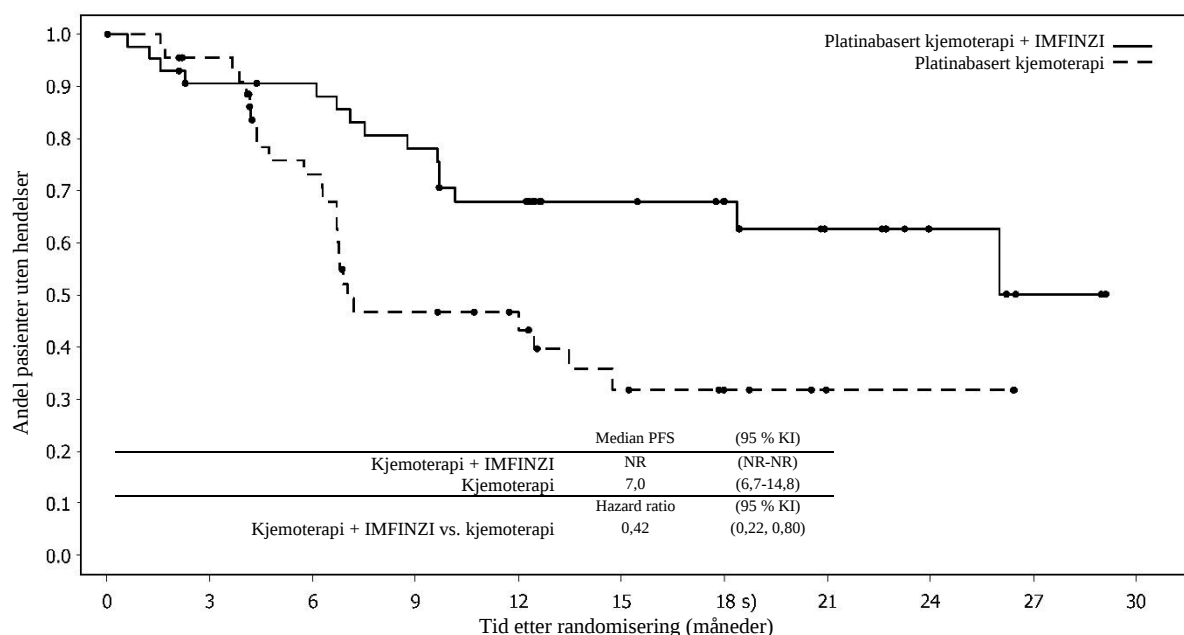
^b Resultater er basert på den første interimanalysen («data cut-off» 12. april 2023).

^c Beregnet ved hjelp av Kaplan-Meier-metoden.

^d Respons: Beste objektive respons i form av bekreftet komplett respons eller delvis respons. Basert på antallet pasienter i behandlingsgruppen med målbar sykdom ved baseline (N = 42 i armen med platinabasert kjemoterapi + IMFINZI, N = 42 i armen med platinabasert kjemoterapi).

KI = konfidensintervall, HR = hazard ratio, NR = ikke nådd

Figur 19. Kaplan-Meier-kurve for PFS i DUO-E (Pasienter med tumorstatus dMMR)



Antall pasienter under risiko:

Platinabasert kjemoterapi + IMFINZI										
46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Platinabasert kjemoterapi										
49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

Pasienter med mismatch repair proficient (pMMR) endometriekreft

Blant pasientene med tumorstatus pMMR, hadde demografiske og baseline karakteristika generelt en godt balansert fordeling mellom behandlingsarmene. Demografiske data ved baseline på tvers av alle de tre armene var som følger: median alder på 64 år (intervall: 22 til 86), 48 % i alderen 65 år og eldre, 8,1 % i alderen 75 år og eldre, 56 % hvite, 30 % asiatiske og 6 % afrikanske eller afrikansk-amerikanske. Sykdomskarakteristika var som følger: ECOG funksjonsstatus på 0 (69 %) eller 1 (31 %), 47 % nylig diagnostisert og 53 % tilbakevendt sykdom. De histologiske undertypene var endometrioid (54 %), serøs (26 %), karsinosarkom (8 %), blandet epitelial (4 %), klarcellet (3 %), uddifferensiert (2 %), mucinøs (< 1 %) og annet (3 %).

Resultater hos pasienter med tumorstatus pMMR er oppsummert i tabell 13 og figur 20. Median oppfølgingstid hos sensurerte pasienter med tumorstatus pMMR var 15,2 måneder i platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib armen og 12,8 måneder i platinabasert kjemoterapi armen.

På tidspunktet for PFS-analysen viste interim OS-data 29 % modenhet med hendelser hos 110 av 383 pasienter behandlet med platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib eller platinabasert kjemoterapi.

Tabell 13. Effekresultater for studien DUO-E (Pasienter med tumorstatus pMMR)

	Platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib	Platinabasert kjemoterapi
	N = 191	N = 192
PFS^{a,b}		
Antall hendelser (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
Median PFS (måneder) (95 % KI)^c	15,0 (12,4, 18,0)	9,7 (9,2, 10,1)
HR (95 % KI)	0,57 (0,44, 0,73)	-
OS^b		

Antall hendelser (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
Median OS (måneder) (95 % KI)^c	NR (NR, NR)	25,9 (25,1, NR)
HR (95 % KI)	0,69 (0,47, 1,00)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR^b		
Median DoR (måneder) (95 % KI)^c	18,7 (10,5, NR)	7,6 (7,1, 10,2)

^a Utprøvervurdert.

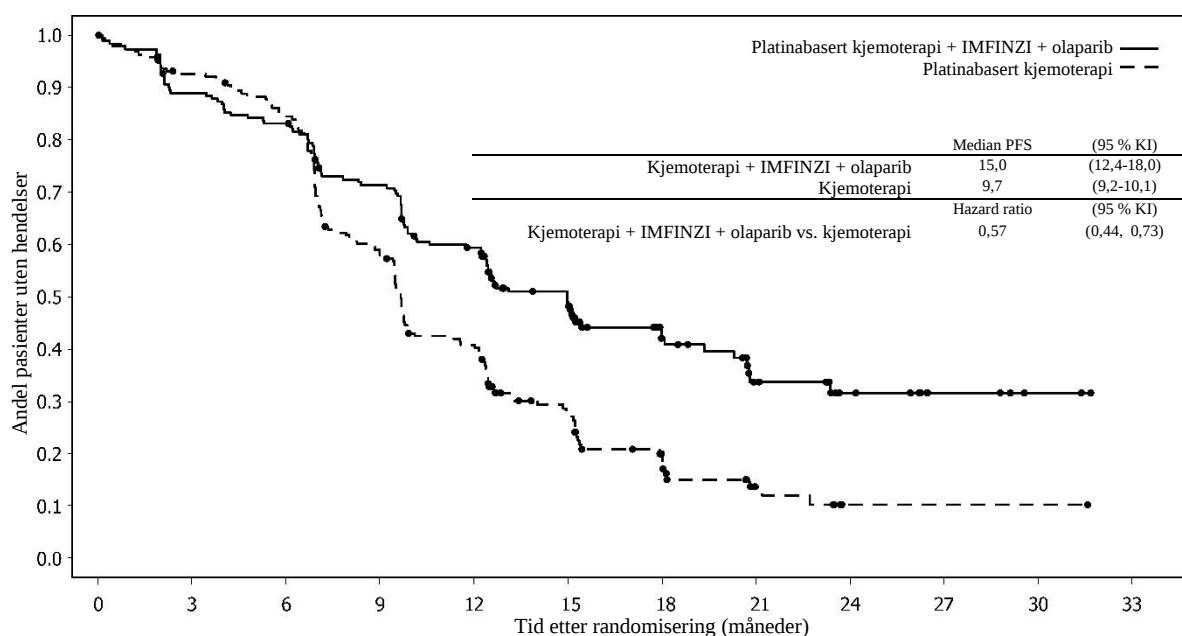
^b Resultater er basert på den første interimanalysen («data cut-off» 12. april 2023).

^c Beregnet ved hjelp av Kaplan-Meier-metoden.

^d Respons: Beste objektive respons i form av bekreftet komplett respons eller delvis respons. Basert på antallet pasienter i behandlingsgruppen med målbar sykdom ved baseline (N = 147 i armen med platinabasert kjemoterapi + IMFINZI, N = 156 i armen med platinabasert kjemoterapi).

KI = konfidensintervall, HR = hazard ratio, NR = ikke nådd

Figur 20. Kaplan-Meier-kurve for PFS i DUO-E (Pasienter med tumorstatus pMMR)



Antall pasienter under risiko:

Platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib

191 168 157 132 107 72 35 20 12 5 2 0

Platinabasert kjemoterapi

192 172 156 108 73 37 21 8 1 1 1 0

Blant pasienter med tumorstatus pMMR var HR for PFS på 0,44 (95 % KI: 0,31, 0,61) hos pasienter med positiv status for PD-L1-uttrykk (236/383; 62 %) og 0,87 (95 % KI: 0,59, 1,28) hos pasienter med negativ status for PD-L1-uttrykk (14/383; 37 %), for platinabasert kjemoterapi + IMFINZI + olaparib armen sammenlignet med platinabasert kjemoterapi armen. Positivt PD-L1-uttrykk ble definert som tumorarealpositivitet (TAP) ≥ 1 %.

Muskelinvasiv blærekreft (MIBC) – NIAGARA-studien

NIAGARA var en randomisert, åpen, multisenter, fase III-studie utformet for å evaluere effekten av neoadjuvant IMFINZI i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin etterfulgt av adjuvant IMFINZI som monoterapi hos pasienter med MIBC. Studien randomiserte 1 063 pasienter som var kandidater for radikal cystektomi og ikke hadde fått tidligere systemisk kjemoterapi eller immunmediert behandling for MIBC med klinisk tumorstadium T2–T4aNO/1M0. Studien ekskluderte pasienter med ren ikke-urotelial histologi, enhver småcellet histologi og primær urotelkreft som ikke involverte blæren (dvs. urotelkreft i ureter, uretra eller nrybekken), aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun sykdom,

aktiv tuberkulose eller hepatitt B- eller C- eller hiv-infeksjon, eller bruk av immunsuppressiva i løpet av de siste 14 dagene før den første dosen med durvalumab, med unntak av systemiske kortikosteroider brukt i fysiologiske doser eller som premedisinering.

Randomiseringen ble stratifisert etter klinisk tumorstadium T2N0 vs. > T2N0 (inkludert T2N1, T3 og T4a), nyrefunksjon (adekvat nyrefunksjon: kreatininclearance [CrCl] $\geq$ 60 ml/min vs. borderline nyrefunksjon: CrCl $\geq$ 40 ml/min til < 60 ml/min), og PD-L1-ekspresjonsstatus (høy vs. lav/negativ). Pasientene ble randomisert 1:1 til å få perioperativ IMFINZI med neoadjuvant kjemoterapi (arm 1) eller neoadjuvant kjemoterapi alene (arm 2):

- Arm 1 (IMFINZI + kjemoterapi): IMFINZI 1 500 mg + gemcitabin 1 000 mg/m² og cisplatin 70 mg/m² hver 3. uke i 4 sykluser før operasjon, etterfulgt av IMFINZI 1 500 mg hver 4. uke i opptil 8 sykluser etter operasjon, eller
- Arm 2 (kjemoterapi): gemcitabin 1 000 mg/m² og cisplatin 70 mg/m² hver 3. uke i 4 sykluser før operasjon, uten behandling etter operasjon.

Pasienter med borderline nyrefunksjon fikk delt dose cisplatin på 35 mg/m² på dag 1 og 8 i hver syklus.

Tumurvurdering i henhold til RECIST 1.1 ble utført ved baseline og ved fullføring av den neoadjuvante behandlingen (før operasjon). Etter operasjon ble det utført tumurvurderinger i henhold til RECIST 1.1 hver 12. uke de første 24 månedene, deretter hver 24. uke i 36 måneder, og deretter hver 52. uke inntil progresjon, studieavslutning eller dødsfall.

De primære endepunktene var patologisk komplett respons (pCR) i henhold til blindet sentral patologisk vurdering, og hendelsesfri overlevelse (EFS) i henhold til blindet uavhengig sentral vurdering (BICR). Total overlevelse (OS) var et viktig sekundært endepunkt.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var generelt godt balansert blant de 533 pasientene i arm 1 og de 530 pasientene i arm 2. Demografien ved baseline var som følger: menn (81,8 %), alder < 65 år (46,9 %), hvite (67 %), asiatiske (27,9 %), afrikanske eller afrikansk-amerikanske (0,9 %), andre (0,8 %), latinamerikanske (8,0 %), og ECOG funksjonsstatus 0 (78 %) vs. ECOG funksjonsstatus 1 (22 %). Sykdomskarakteristika var som følger: tumorstadium T2N0 (40,3 %) og > T2N0a (59,7%), regionale lymfeknuter N0 (94,5 %) og N1 (5,5 %), adekvat nyrefunksjon (81,1 %) og borderline nyrefunksjon (18,9 %), og PD-L1-ekspresjonsstatus høy (73,1 %) og lav/negativ (26,9 %). De histologiske undertypene inkluderte urotelialt karsinom (84,5 %), urotelialt karsinom med plateepiteldifferensiering (8,2 %), urotelialt karsinom med variant histologi (5,0 %) og urotelialt karsinom med glandulær differensiering (2,4 %).

I den samlede populasjonen gjennomgikk 469 (88,0 %) pasienter i arm 1 og 441 (83,2 %) pasienter i arm 2 radikal cystektomi.

Resultatene er presentert i tabell 14, figur 21 og figur 22.

Tabell 14: Effekresultater for NIAGARA-studien

	IMFINZI + kjemoterapi (N = 533)	Kjemoterapi (N = 530)
EFS ^a		
Antall hendelser (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
Median EFS (måneder) (95 % KI) ^b	NR (NR, NR)	46,1 (32,2, NR)
HR (95 % KI) ^c	0,68 (0,56, 0,82)	
2-sidig p-verdi ^{d,e}	< 0,0001	
pCR ^f		
Antall pasienter med respons	180	137

	IMFINZI + kjemoterapi (N = 533)	Kjemoterapi (N = 530)
Responsrate, % (95 % KI) ^g	33,8 (29,8, 38,0)	25,8 (22,2, 29,8)
Odds ratio (95 % KI) ^h	1,49 (1,14, 1,96)	
2-sidig p-verdi ^h	0,0038	
OS ^a		
Antall hendelser (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Median OS (måneder) (95 % KI) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95 % KI) ^c	0,75 (0,59, 0,93)	
2-sidig p-verdi ^{d,e}	0,0106	

^a Resultatene er basert på en forhåndsplanlagt interimanalyse («data-cut-off»: 29. april 2024) som fant sted 68 måneder etter studiestart.

^b Beregnet ved hjelp av Kaplan-Meier-metoden.

^c Basert på stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell med tumorstadium [T2N0 vs. > T2N0], nyrefunksjon [adekvat vs. borderline] og PD-L1-status [høy vs. lav/negativ] som stratifiseringsfaktorer.

^d Basert på stratifisert log-rank-test med tumorstadium [T2N0 vs. > T2N0], nyrefunksjon [adekvat vs. borderline] og PD-L1-status [høy vs. lav/negativ] som stratifiseringsfaktorer.

^e Grensen for å erklære statistisk signifikans for de primære effektendepunktene pCR-frekvens, EFS og det viktige sekundære endepunktet OS ble bestemt ved en metode for multippel testing med en «alpha-exhaustive recycling»-strategi. Alpha-fordelingen mellom EFS og OS ved interimanalysen var basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets med en O'Brien Fleming-tilnærming (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, 2-sidig).

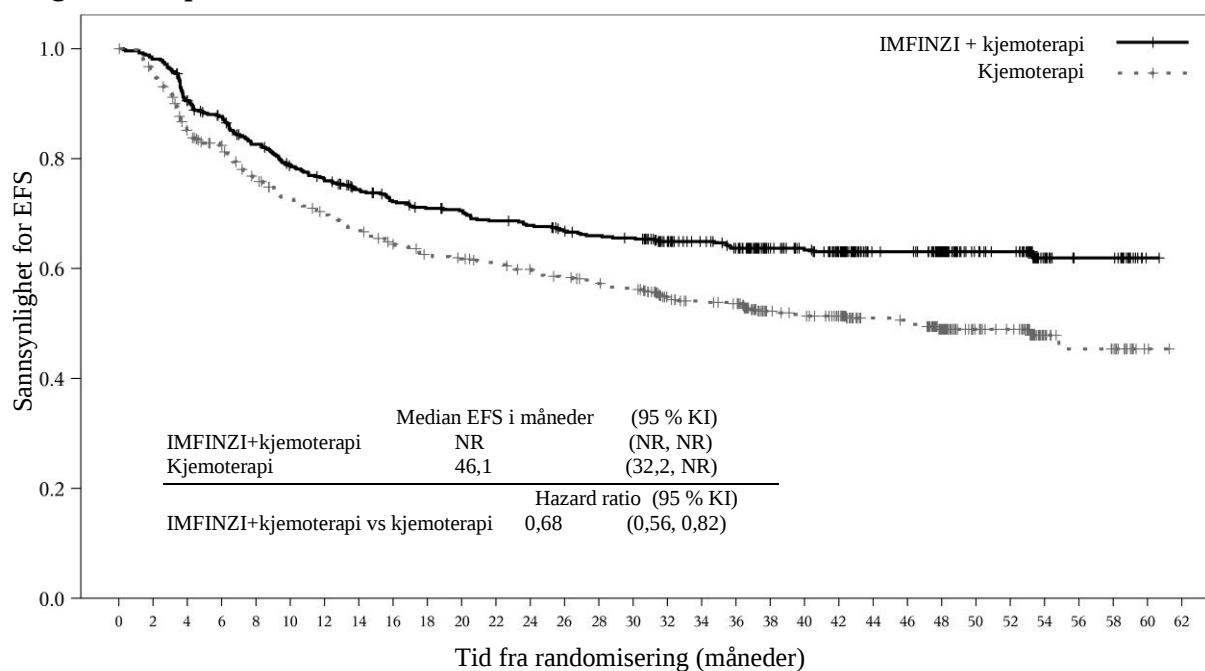
^f Basert på den endelige analysen av pCR («data-cut-off»: 14. jan. 2022).

^g KI ble beregnet med Clopper Pearson-metoden.

^h Basert på logistisk regresjon justert for stratifiseringsfaktorene (nyrefunksjon [adekvat vs. borderline], tumorstadium [T2N0 vs. > T2N0] og PD-L1-status [høy vs. lav/negativ] ved bruk av IVRS).

KI = konfidensintervall, HR = hazard ratio, NR = ikke nådd

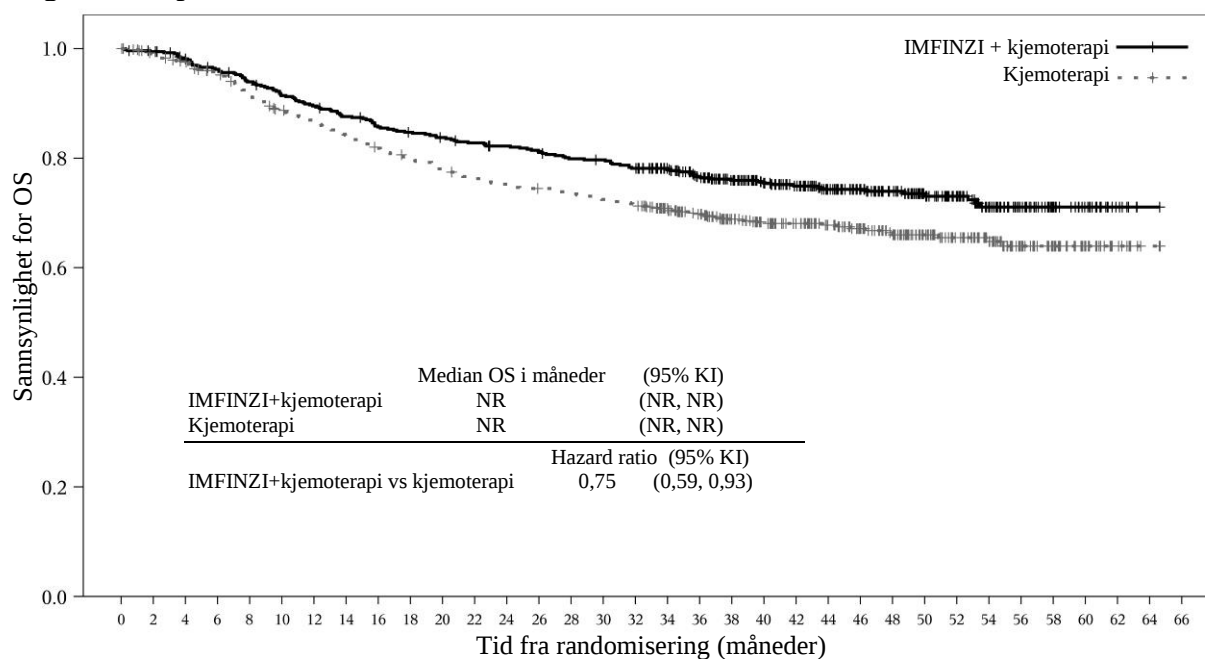
Figur 21. Kaplan-Meier-kurve for EFS



Antall pasienter med risiko:

IMFINZI+kjemoterapi	533	519	475	454	424	401	386	370	356	348	344	335	330	321	315	312	282	269	255	214	202	180	141	140	115	86	81	32	20	20	1	0
Kjemoterapi	530	498	437	416	381	358	343	328	313	300	296	288	281	273	264	259	228	219	214	177	172	159	132	129	94	69	62	24	18	16	2	0

Figur 22. Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko:

IMFINZI+kjemoterapi	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	423	418	410	408	400	375	349	321	295	271	238	207	182	152	125	96	68	34	21	7	1	0
Kjemoterapi	530	516	507	490	467	450	438	425	413	402	392	383	378	373	368	363	358	334	311	281	259	239	215	194	174	141	113	90	60	38	21	10	2	0

Undergruppeanalyse

I en eksplorativ analyse etter tumorstadium var HR for EFS 0,61 (95 % KI: 0,48, 0,78) i undergruppen av pasienter med klinisk stadium > T2N0 (N = 635) og 0,81 (95 % KI: 0,60, 1,10) i undergruppen av pasienter med klinisk stadium T2N0 (N = 428). HR for OS var 0,67 (95 % KI: 0,50, 0,89) i undergruppen av pasienter med klinisk stadium > T2N0 og 0,89 (95 % KI: 0,62, 1,29) hos pasienter med klinisk stadium T2N0.

Operabel GC/GEJC – MATTERHORN-studien

MATTERHORN var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter, fase III-studie for å evaluere effekten av IMFINZI i kombinasjon med FLOT-kjemoterapi (5-FU, leukovorin (kalsiumfolinat), oksaliplatin, docetaxel) som neoadjuvant og adjuvant behandling, etterfulgt av adjuvant IMFINZI-som monoterapi, hos pasienter med operabelt ventrikkelen adenokarsinom eller adenokarsinom i den gastroøsofageale overgangen (stadium IIA til stadium IVA [AJCC, 8. utgave]). Studien inkluderte tidligere ubehandlede pasienter med dokumentert GC/GEJC, uten tidligere eksponering for immunmediert behandling, og WHO/ECOG-ytelsesstatus 0 eller 1. Pasientene ble inkludert uavhengig av PD-L1-ekspressionsnivå. Før randomisering fikk pasientene tumor PD-L1-ekspressionsnivå bekreftet ved bruk av TAP-skåringsmetoden, definert som den totale prosentandelen av tumorområdet (tumor og eventuelt desmoplastisk stroma) som er dekket med tumorceller med PD-L1-membranfarging av en hvilken som helst intensitet og tumorassosierte immunceller med PD-L1-farging av en hvilken som helst intensitet, visuelt estimert ved bruk av Ventana PD-L1 (SP263)-analysen. Studien ekskluderte pasienter med aktiv eller tidligere dokumentert autoimmun eller inflammatorisk sykdom, eller bruk av immunsuppressiva innen 14 dager før første dose av durvalumab.

Randomiseringen ble stratifisert etter geografisk region (Asia vs. ikke-Asia), klinisk lymfeknutestatus (positiv vs. negativ) og PD-L1-ekspressjon (TAP < 1 % vs. TAP ≥ 1 %).

Pasientene ble randomisert i et 1:1-forhold til en av de følgende behandlingsarmene. Overkrysning mellom studiearmene var ikke tillatt.

- Arm 1: IMFINZI 1 500 mg på dag 1 + FLOT-kjemoterapi (2 600 mg/m² 5-FU, 200 mg/m² leukovorin (kalsiumfolinat), 85 mg/m² oksaliplatin, 50 mg/m² docetaxel) på dag 1 og 15 hver 4. uke i 4 sykluser (1 dose med IMFINZI og 2 doser med FLOT per syklus; 2 sykluser i den neoadjuvante fasen + 2 sykluser i den adjuvante fasen), etterfulgt av IMFINZI 1 500 mg på dag 1 hver 4. uke i opptil 10 ytterligere sykluser etter operasjon i totalt 12 sykluser (1 dose per syklus)
- Arm 2: Placebo på dag 1 + FLOT-kjemoterapi (2 600 mg/m² 5-FU, 200 mg/m² leukovorin (kalsiumfolinat), 85 mg/m² oksaliplatin, 50 mg/m² docetaxel) på dag 1 og 15 hver 4. uke i 4 sykluser (1 dose med placebo og 2 doser med FLOT per syklus; 2 sykluser i den neoadjuvante fasen + 2 sykluser i den adjuvante fasen), etterfulgt av placebo på dag 1 hver 4. uke i opptil 10 ytterligere sykluser etter operasjon i totalt 12 sykluser (1 dose per syklus)

Pasienter i enten den neoadjuvante eller adjuvante fasen, som seponerte FLOT-kjemoterapi av andre grunner enn sykdomsprogresjon eller tilbakefall, kunne etter utprøvers vurdering fortsette behandling med IMFINZI som monoterapi som beskrevet over.

Tumurvurdering i henhold til RECIST 1.1 ble utført ved baseline, før oppstart av neoadjuvant behandling, og det ble utført en oppfølgingsskanning før operasjon innen 4 uker etter den siste kjemoterapidosen. En adjuvant baselineskanning ble utført minst 4 uker etter operasjon og før oppstart av adjuvant behandling. Tumurvurderinger ble utført hver 12. uke (fra den adjuvante baselineskanningen) i 2 år og deretter hver 24. uke inntil RECIST 1.1-definert radiologisk progresjon, tilbaketrekking av samtykke eller dødsfall.

Det primære endepunktet i studien var EFS i henhold til BICR-vurdering, definert som tid fra randomisering til datoen for en av følgende hendelser (det som inntraff først): sykdomsprogresjon i henhold til RECIST, versjon 1.1, vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR), som utelukket operasjon, eller som krevde behandling utenom protokollen i den neoadjuvante behandlingsperioden, progresjon eller tilbakefall i henhold til RECIST, versjon 1.1, i den adjuvante behandlingsperioden, progresjon i henhold til annet enn RECIST (etter utprøvers vurdering eller bekreftet med biopsi) som utelukket operasjon, eller som krevde behandling utenom protokollen i den neoadjuvante behandlingsperioden, eller som ble oppdaget under operasjon,; progresjon eller

tilbakefall bekreftet med biopsi etter operasjon eller dødsfall uansett årsak. De viktigste sekundære endepunktene var OS og pCR-frekvens i henhold til blindet sentral patologisk vurdering.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var generelt godt balansert mellom de to studiearmene (474 pasienter i arm 1 og 474 pasienter i arm 2). Demografien for populasjonen ved baseline var som følger: menn (71,9 %), alder ≥ 65 år (41,4 %), median alder 62 år (intervall: 26 til 84), hvite (67,8 %), asiatiske (20,4 %), svarte eller afrikansk-amerikanske (1,1 %), amerikansk urbefolkning eller urbefolkning fra Alaska (4,0 %), annen etnisitet (1,7 %), ikke-latinamerikanske («non-hispanic») (80,0 %), WHO/ECOG PS 0 (74,2 %) versus PS 1 (25,8 %). Sykdomskarakteristika var som følger: stadium II (29,4 %), stadium III (61,7 %), stadium IVA (8,8 %), lokalisert i magesekk (67,5 %), lokalisert i gastroøsofageal overgang (32,5 %), Siewert type 1 (10,4 %), Siewert type 2 (14,8 %), Siewert type 3 (7,3 %), intestinal type (50,9 %), diffus type (26,3 %), uavklart type (22,8 %), positiv klinisk lymfeknutestatus (70,4 %), negativ klinisk lymfeknutestatus (29,2 %), PD-L1-ekspressjonsstatus TAP ≥ 1 % (90,0 %), PD-L1-ekspressjonsstatus TAP < 1 % (10,0 %).

I arm 1 ble operasjon med kurativ intensjon forsøkt for 431 (90,9 %) pasienter sammenlignet med 428 (90,3 %) pasienter i arm 2. I arm 1 ble operasjon med kurativ intensjon gjennomført for 412 (86,9 %) pasienter sammenlignet med 400 (84,4 %) pasienter i arm 2.

Tabell 15: Effekresultater for MATTERHORN-studien

	IMFINZI + FLOT-kjemoterapi (N = 474)	Placebo + FLOT-kjemoterapi (N = 474)
EFS^a		
Antall hendelser, n (%)	167 (35,2 %)	218 (46 %)
Median EFS (måneder) (95 % KI) ^b	NR (40,7, NR)	32,8 (27,9, NR)
HR (95 % KI) ^c	0,71 (0,58, 0,86)	
2-sidig p-verdi ^{d,e}	$< 0,001$	
EFS ved 24 måneder, % (95 % KI) ^b	67,4 (62,9, 71,6)	58,5 (53,8, 63,0)
OS^f		
Antall dødsfall (%)	160 (33,8 %)	192 (40,5 %)
Median OS (95 % KI) (måneder) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95 % KI) ^c	0,78 (0,63, 0,96)	
2-sidig p-verdi ^{d,g}	0,021	
OS ved 24 måneder, % (95 % KI) ^b	75,5 (71,4, 79,1)	70,4 (66,0, 74,3)
OS ved 36 måneder, % (95 % KI) ^b	68,6 (64,2, 72,6)	61,9 (57,3, 66,2)

^a Resultatene er basert på en forhåndsspesifisert interimanalyse av EFS («data-cut-off»: 20. desember 2024).

^b Beregnet ved hjelp av Kaplan-Meier-metoden.

^c Basert på stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell stratifisert etter geografisk region, klinisk lymfeknutestatus og PD-L1-ekspressjonsstatus ved randomisering. En HR < 1 er i favør av IMFINZI. KI beregnet med metoden for profilsannsynlighet.

^d Basert på stratifisert log-rank-test justert for geografisk region, klinisk lymfeknutestatus og PD-L1-ekspressjonsstatus ved randomisering.

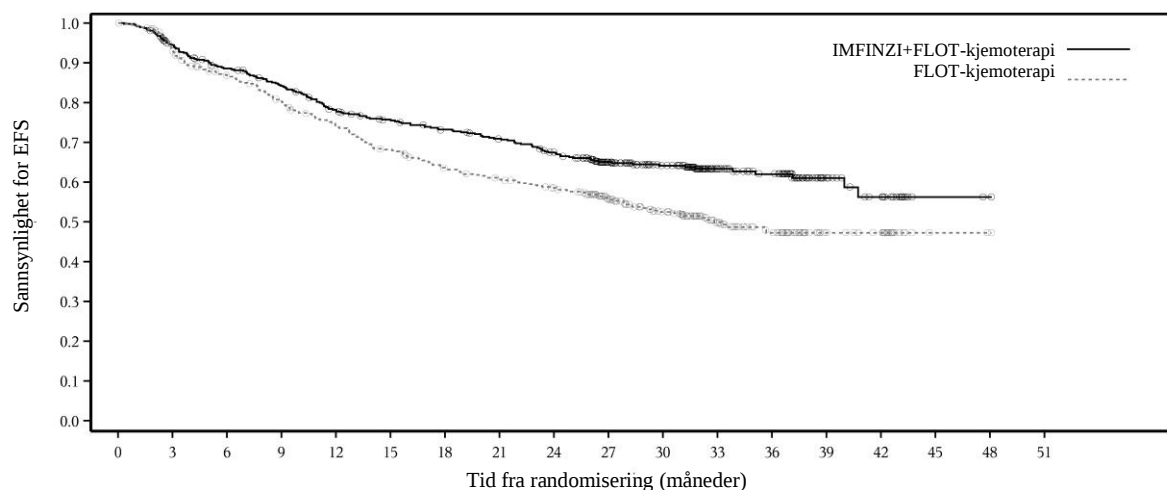
^e Basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets med en O'Brien-Fleming-type grense beregnet ved bruk av det faktiske antallet hendelser ved «data-cut-off», var grensen for å erklære statistisk signifikans for EFS 0,0239 for en 5 % total alfa (2-sidig).

^f Resultatene er basert på en forhåndsspesifisert endelig analyse av OS («data-cut-off»: 1. september 2025).

^g En alfa på 4,99 % (2-sidig) ble tildelt den endelige analysen av OS, tilsvarende en grense for å erklære statistisk signifikans på 0,0499.

KI = Konfidensintervall, HR = hazard ratio, NR = ikke nådd

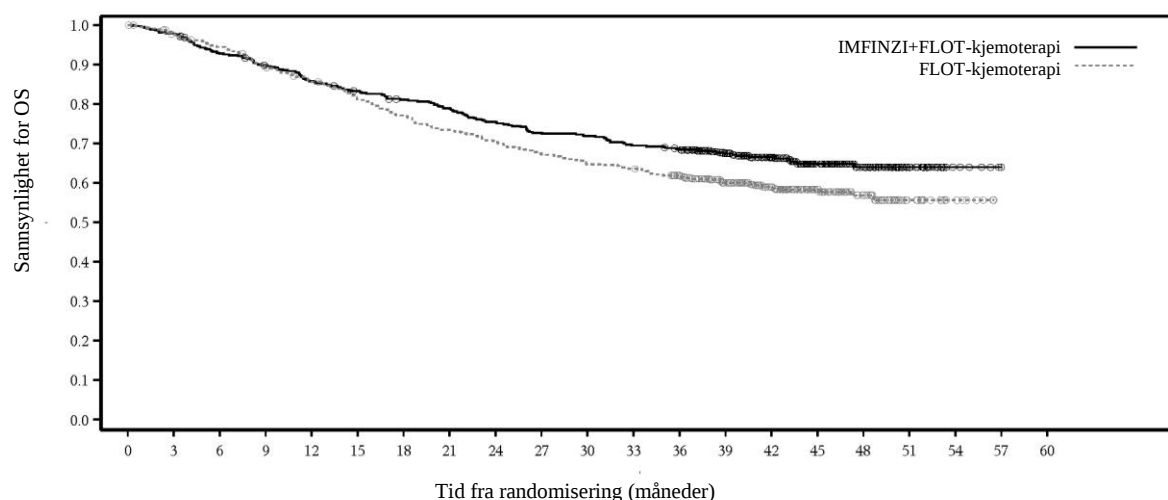
Figur 23: Kaplan-Meier-kurve for EFS



Antall pasienter med risiko

IMFINZI+FLOT-kjemoterapi	474	436	404	381	351	334	320	307	288	234	187	107	88	33	20	2	1	0	474/167
FLOT-kjemoterapi	474	429	392	360	329	302	278	264	249	202	160	89	65	26	21	2	1	0	474/218

Figur 24: Kaplan-Meier-kurve for OS



Antall pasienter med risiko

IMFINZI+FLOT-kjemoterapi	474	464	438	422	403	389	377	367	351	338	334	323	316	255	182	112	71	29	6	1	0	474/160
FLOT-kjemoterapi	474	457	439	414	395	374	355	338	324	310	298	293	278	221	167	99	61	23	7	0	0	474/192

Undergruppeanalyse

I en forhåndsdefinert eksplorativ analyse etter klinisk lymfeknutestatus var HR for EFS 0,67 (95 % KI: 0,53, 0,84) i undergruppen med positiv klinisk lymfeknutestatus (N = 667) og 0,85 (95 % KI: 0,57, 1,27) i undergruppen med negativ klinisk lymfeknutestatus (N = 277). HR for OS var 0,73 (95 % KI: 0,57, 0,94) i undergruppen med positiv klinisk lymfeknutestatus og 1,01 (95 % KI: 0,67, 1,51) i undergruppen med negativ klinisk lymfeknutestatus.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Studien D419EC00001 var en åpen dosefinnende og dose-ekspanderende multisenterstudie der sikkerheten, den foreløpige effekten og farmakokinetikken til IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab etterfulgt av IMFINZI som monoterapi ble evaluert hos pediatriske pasienter som hadde avanserte maligne solide tumorer (unntatt primærtumorer i sentralnervesystemet) med sykdomsprogresjon, og som det ikke forelå noen standardbehandling for.

50 pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år ble inkludert i studien og hadde følgende kategorier av primærtumorer: nevroblastom, solid tumor og sarkom. Pasientene fikk enten IMFINZI 20 mg/kg i kombinasjon med tremelimumab 1 mg/kg eller IMFINZI 30 mg/kg i kombinasjon med tremelimumab 1 mg/kg intravenøst hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av IMFINZI som monoterapi hver 4. uke. I den dosefinnende fasen ble det gitt en enkelt syklus med IMFINZI som monoterapi før IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab. 8 pasienter i denne fasen avbrøt imidlertid behandlingen før de fikk tremelimumab. Av de 50 pasientene som ble inkludert i studien, fikk 42 IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab, og 8 fikk IMFINZI alene. I den dose-ekspanderende fasen ble det rapportert en ORR på 5,0 % (1/20 pasienter) i det respons-evaluerbare analysesettet. Det ble ikke observert noen nye sikkerhetssignaler i forhold til den kjente sikkerhetsprofilen for IMFINZI og tremelimumab hos voksne. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Spesielle populasjoner

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til durvalumab i kombinasjon med tremelimumab ble evaluert i en undersøkelse av 50 pediatriske pasienter i alderen 1 til 17 år i studien D419EC00001. Pasientene fikk enten

durvalumab 20 mg/kg i kombinasjon med tremelimumab 1 mg/kg eller durvalumab 30 mg/kg i kombinasjon med tremelimumab 1 mg/kg intravenøst hver 4. uke i 4 sykluser, etterfulgt av durvalumab som monoterapi hver 4. uke. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var den systemiske eksponeringen for durvalumab hos pediatriske pasienter ≥ 35 kg som fikk durvalumab 20 mg/kg hver 4. uke, lik eksponeringen hos voksne som fikk durvalumab 20 mg/kg hver 4. uke, mens hos pediatriske pasienter (≥ 35 kg) som fikk durvalumab 30 mg/kg hver 4. uke, var eksponeringen ca. 1,5 ganger høyere enn eksponeringen hos voksne som fikk durvalumab 20 mg/kg hver 4. uke. Hos pediatriske pasienter < 35 kg som fikk durvalumab 30 mg/kg hver 4. uke, var den systemiske eksponeringen lik eksponeringen hos voksne som fikk durvalumab 20 mg/kg hver 4. uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet og mutagenitet

Karsinogen og gentoksisk potensial for durvalumab har ikke blitt evaluert.

Reproduksjonstoksikologi

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

Trehalosedihydrat

Polysorbat 80 (E 433)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Fortynnet oppløsning

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

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

To pakningsstørrelser av IMFINZI er tilgjengelige:

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av oppløsningen

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

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

Administrering

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2018

Dato for siste fornyelse: 24. april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

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

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach An Der Riss
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere bestemmelse av langtidseffekten av durvalumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel for førstelinjebehandling av voksne med primær avansert eller tilbakevendende endometriekreft som er kandidater for systemisk behandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med durvalumab som monoterapi ved endometriekreft som er mismatch repair deficient (dMMR) eller i kombinasjon med olaparib ved endometriekreft som er mismatch repair proficient (pMMR), skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultater fra den andre interim OS-analysen og den endelige OS-analysen fra studien D9311C00001 (DUO-E), en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter fase III-studie.	Andre interim OS-analyse: Mars 2027 Endelig OS-analyse: November 2028
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere bestemmelse av langtidseffekten av IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av IMFINZI som monoterapi som adjuvant behandling, til behandling av operabel NSCLC hos voksne med høy risiko for tilbakefall, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultater fra den endelige OS-analysen fra studien D9106C00001 (AEGEAN), en dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter internasjonal fase III-studie.	Endelig OS-analyse: Q2 2029

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IMFINZI 50 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
durvalumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

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

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

AstraZeneca AB

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

IMFINZI 50 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning durvalumab

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva IMFINZI er og hva det brukes mot

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

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

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

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

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

Det brukes i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi før operasjon (neoadjuvant behandling) og alene etter operasjon (adjuvant behandling) når din NSCLC:

- har spredt seg i lungene dine og kan fjernes ved kirurgi.

IMFINZI brukes til å behandle en type lungekreft som kalles begrenset småcellet lungekreft (LS-SCLC) hos voksne. Det brukes når småcellet lungekreft (SCLC):

- ikke har blitt fjernet ved kirurgi, og
- har respondert eller stabilisert seg etter innledende cellegift- og strålebehandling.

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

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

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

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

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

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

IMFINZI brukes til å behandle en type livmorkreft (endometriekreft) som har spredd seg fra den opprinnelige svulsten eller kommet tilbake (tilbakevendt kreft) hos voksne. Det brukes i kombinasjon med kjemoterapi (karboplatin og paklitaksel), etterfulgt av:

- IMFINZI brukt alene når svulsten din mangler en reparasjonsmekanisme for DNA-replikasjonsfeil (dMMR – «mismatch repair deficient»), eller
- IMFINZI i kombinasjon med olaparib når svulsten din har en fungerende reparasjonsmekanisme for DNA-replikasjonsfeil (pMMR – «mismatch repair proficient»)

En test benyttes for å finne MMR-statusen for livmorkreften din.

IMFINZI brukes til å behandle en type blærekreft som kalles muskelinvasiv blærekreft (MIBC), som vil si at blærekreften har spredt seg til blærens muskellag, men ikke til andre deler av kroppen. Det brukes i kombinasjon med kjemoterapi (neoadjuvant behandling) før kirurgisk fjerning av blæren, etterfulgt av IMFINZI alene etter operasjon (adjuvant behandling).

IMFINZI brukes til å behandle en type magekreft som kalles adenokarsinom i magesekk eller overgang mellom spiserør og magesekk (GC/GEJC), som kan fjernes ved kirurgi. Det brukes i kombinasjon med kjemoterapi før og etter operasjon, etterfulgt av IMFINZI alene.

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

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

2. Hva du må vite før du gis IMFINZI

Du skal ikke bli gitt IMFINZI

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du gis IMFINZI dersom:

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

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

Når du gis IMFINZI kan du få noen alvorlige bivirkninger.

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

- **betennelse i lungene:** symptomer kan være nylig oppstått eller forverret hoste, kortpustethet eller brystmerter.
- **betennelse i leveren:** symptomer kan være kvalme eller oppkast, nedsatt sultfølelse, smerter på høyre siden av magen, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, søvnighet, mørk urin eller blødninger og blåmerker som oppstår lettere enn normalt.
- **betennelse i tarmene:** symptomer kan være diaré eller avføring hyppigere enn normalt eller avføring som er svart, tjæret eller klissete med blod eller slim, kraftige magesmerter eller ømhet, tarmperforasjon.
- **betennelse i kjertler** (særlig skjoldbruskkjertelen, binyrene, hypofysen og bukspyttkjertelen): symptomer kan være rask hjerterytme, ekstrem trøtthet, vektøkning eller vekttap, svimmelhet eller besvimelse, håravfall, kuldefølelse, forstoppelse, hodepine som ikke går over eller uvanlige hodepiner, buksmerter, kvalme og oppkast.
- **diabetes type 1:** symptomer kan være høyt blodsukker, økt sult eller tørste, urinering hyppigere enn normalt, rask og dyp pust, forvirring, eller en søtlig lukt av pusten, søtlig eller metallsmak i munnen, eller endret lukt av urin eller svette.
- **betennelse i nyrene:** symptomer kan være redusert urinmengde.
- **betennelse i huden:** symptomer kan være utslett, kløe, blemmer i huden eller sår i munnen eller på andre fuktige overflater.
- **betennelse i hjertemuskulaturen:** symptomer kan være brystmerter, kortpustethet eller uregelmessig hjerterytme.
- **betennelse eller plager i muskulaturen:** symptomer kan være muskelsmerter, -stivhet eller -svakhet eller rask utmattelse av muskulaturen.
- **betennelse i ryggmargen** (transvers myelitt): symptomer kan være smerter, nummenhet, kribling eller svakhet i armer eller ben, blåre- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, ufrivillig vannlating, vannlatingsvansker og forstoppelse.
- **infusjonsrelaterte reaksjoner:** symptomer kan være frysninger eller skjelvninger, kløe eller utslett, rødme, kortpustethet eller hvesende pust, svimmelhet eller feber.
- **hjernebetennelse** (encefalitt) **eller betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen** (meningitt): symptomer kan være krampeanfall, nakkestivhet, hodepine, feber, frysninger, oppkast, lyssensitivitet, forvirring og søvnighet.
- **betennelse i nervene:** symptomer kan være smerter, svakhet og lammelser i armer og ben (Guillain-Barré syndrom).
- **betennelse i leddene:** tegn og symptomer kan være smerter, hevelse og/eller stivhet i leddene (immunmediert artritt).
- **betennelse i øyet:** tegn og symptomer kan være rødhet i øyet, øyesmerter, lysfølsomhet og/eller synsendringer (uveitt).
- **lavt antall blodplater:** symptomer kan inkludere blødning (neseblod eller blødning i tannkjøttet) og/eller blåmerker.
- **lavt antall røde blodceller i blodprøver:** symptomer kan inkludere kortpustethet, utmattelse, blek hud og/eller rask hjerterytme. Når IMFINZI brukes i kombinasjon med et annet legemiddel mot kreft (olaparib), kan et lavt antall røde blodceller være et tegn på erytroaplasi (PRCA), en tilstand der det ikke produseres røde blodceller, eller autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), en for høy nedbrytning av røde blodceller.

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

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

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og IMFINZI

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

Graviditet

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

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

IMFINZI inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 2 mg polysorbat 80 i hver 10 ml konsentrat. Dette tilsvarer 0,2 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du blir gitt IMFINZI

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

- Den anbefalte dosen av IMFINZI er 10 mg per kg kroppsvekt annenhver uke, 20 mg per kg hver 4. uke, 1 120 mg hver 3. uke eller 1 500 mg hver 3. eller 4. uke.
- Legen vil gi deg IMFINZI via en infusjon (drypp) i en blodåre i omtrent 1 time.
- Legen din bestemmer hvor mange behandlinger du trenger.
- Avhengig av krefttype du har, kan IMFINZI gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft.
- Når IMFINZI gis i kombinasjon med tremelimumab og kjemoterapi mot lungekreft, vil du først få tremelimumab etterfulgt av IMFINZI og deretter kjemoterapi.
- Når IMFINZI gis i kombinasjon med kjemoterapi mot lungekreft, livmorkreft eller magekreft (GC/GEJC), vil du først få IMFINZI etterfulgt av kjemoterapi.
- Når IMFINZI gis i kombinasjon med tremelimumab mot leverkreft, vil du først få tremelimumab etterfulgt av IMFINZI.
- Les pakningsvedlegget til de andre legemidlene mot kreft for å forstå bruken av disse andre legemidlene. Snakk med legen hvis du har spørsmål om disse medisinene.

Dersom du glemmer en legetime for å få IMFINZI

- Kontakt legen din umiddelbart for å avtale et nytt tidspunkt.
 - Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemidlet.
- Spør lege dersom du har noen spørsmål om behandlingen din.

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

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

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

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

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

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

- lavt antall blodplater forårsaket av en immunreaksjon (immunologisk trombocytopeni)
- betennelse i skjoldbruskkjertelen (tyreoiditt)
- nedsatt utskillelse av hormoner som produseres av binyrene, som kan føre til trøtthet
- underaktiv hypofyse, betennelse i hypofysen
- en tilstand som fører til høye blodsukknivåer (diabetes type 1)
- en tilstand der muskulaturen blir svak og det er en rask utmattelse av muskulaturen (myasthenia gravis)
- betennelse i hjernen (encefalitt)
- betennelse i hjertet (myokarditt)
- arrdannelse i lungevevet
- betennelse i mage eller tarm (kolitt)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- betennelse i huden (dermatitt)
- røde, kløende, tørre, skjellaktige flekker av fortykket hud (psoriasis)
- blemmedannelse i huden (pemfigoid)
- betennelse i muskulaturen (myositt)
- betennelse i leddene (immunmediert artritt)
- betennelse i nyrene (nefritt), som kan redusere urinmengden
- blærekatarr (cystitt). Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen.

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

- diabetes insipidus

- betennelse i øyet (uveitt)
- betennelse i hinnen rundt ryggmargen og hjernen (meningitt)
- cøliaki (typiske symptomer er magesmerter, diaré, og oppblåsthet etter inntak av glutenholdig mat)
- betennelse i musklene, som forårsaker smerter eller stivhet (polymyalgia rheumatica)
- betennelse i musklene og blodårene (polymyositt)
- mangel på eller reduksjon av fordøyelsesenzymer produsert i bukspyttkjertelen (eksokrin pankreasinsuffisiens)

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

- betennelse i nervene: (Guillain-Barré syndrom)
- betennelse i en del av ryggmargen (transvers myelitt)

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

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

- lavt antall hvite blodceller
- lavt antall røde blodceller
- lavt antall blodplater
- kvalme, oppkast, forstoppelse
- hårtap
- føle seg mindre sulten
- føle seg trøtt eller svak
- betennelse i nervene, som forårsaker nummenhet, svakhet, prikkende eller brennende følelse i armer og ben (perifer nevropati)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lavt antall hvite blodceller med tegn på feber (febril nøyтроpeni)
- betennelse i munnen eller leppene (stomatitt)

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

- lavt antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (pancytopeni)
- hjerteinfarkt (akutt myokardinfarkt), som kan forårsake smerter eller ubehag i brystet (som kan stråle ut i armene, kjeven, halsen, ryggen), kortpustethet, kaldsvette, kvalme/oppkast, svimmelhet eller besvimelsesfølelse
- blodpropp i lungene (lungeemboli), som kan gi symptomer som kortpustethet, brystmerter, raskere pust enn normalt, eller raskere hjerteslag enn normalt (ved bruk i kombinasjon med kjemoterapi hos pasienter med kreft i magesekk eller overgang mellom spiserør og magesekk)

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

- blodpropp i stor blodåre (dyp venetrombose), vanligvis i beinet, som kan gi symptomer som rødhet/varme, smerter eller hevelse i beina

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

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

- lavt antall røde blodceller
- lavt antall hvite blodceller
- lavt antall blodplater

- føle seg mindre sulten
- kvalme, oppkast, forstoppelse
- hårtap
- føle seg trøtt eller svak

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lavt antall hvite blodceller med tegn på feber (febril nøyтроpeni)
- lavt antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (pancytopeni)
- betennelse i nervene, som forårsaker nummenhet, svakhet, en pirrende følelse eller sviende smerte i armene og beina (perifer nevropati)
- betennelse i munnen eller leppene (stomatitt)
- unormale funksjonstester av bukspyttkjertel

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

- hull i tarmen (tarmperforasjon)

Følgende ytterligere bivirkninger etter administrering av IMFINZI alene har blitt rapportert i kliniske studier blant pasienter som tar IMFINZI i kombinasjon med tremelimumab:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- unormale funksjonstester av bukspyttkjertel

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

- hull i tarmen (tarmperforasjon)

Følgende ytterligere bivirkninger etter administrering av IMFINZI alene har blitt rapportert i kliniske studier blant pasienter som tar IMFINZI i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi, etterfulgt av IMFINZI med olaparib:

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

- lavt antall røde blodceller
- lavt antall hvite blodceller (nøyтроpeni og leukopeni)
- lavt antall blodplater
- føle seg mindre sulten
- betennelse i nervene, som forårsaker nummenhet, svakhet, prikkende eller brennende følelse i armer og ben (perifer nevropati)
- kvalme, oppkast, forstoppelse
- svimmelhet
- hodepine
- mat smaker annerledes (dysgeusi)
- kortpustethet (dyspné)
- betennelse i munn eller lepper (stomatitt)
- hårtap
- føle seg trøtt eller svak

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lavt antall hvite blodceller med feber (febril nøyтроpeni)
- lavt antall lymfocytter (en type hvite blodceller)
- allergiske reaksjoner
- fordøyelsesproblemer eller halsbrann (dyspepsi)
- blodpropp i en dyp vene, vanligvis i benet (venøs trombose) som kan gi symptomer som smerte eller hevelse i beina

- manglende produksjon av røde blodceller (erytroaplasti) som kan gi symptomer som kortpustethet, utmattelse, blek hud eller raske hjerteslag

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

- lavt antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (pancytopeni)

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer IMFINZI

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IMFINZI

Virkestoff er durvalumab.

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

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

Andre innholdsstoffer er: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 80 (E 433), vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan IMFINZI ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

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
Tfn: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrering av infusjonen

- Parenterale legemidler bør undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller partikler er synlige.
- Ikke rist hetteglasset.
- Trekk opp det nødvendige volumet fra hetteglasset(ene) og overfør til en intravenøs pose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å klargjøre en fortynnet oppløsning med en sluttkonsentrasjon fra 1 til 15 mg/ml. Bland den fortynnete oppløsningen ved å forsiktig snu den opp-ned.
- Etter fortynning skal legemidlet brukes umiddelbart. Den fortynnete oppløsningen skal ikke fryses. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i opptil 30 dager ved 2 °C til 8 °C og i opptil 24 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C) fra tidspunktet for klargjøring.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser frem til bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 12 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C), med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Ved oppbevaring av intravenøse poser i kjøleskap, må de oppnå romtemperatur før de kan tas i bruk. Administrer infusjonsoppløsningen intravenøst i løpet av 1 time med et sterilt 0,2 eller 0,22 mikron in-line-filter med lav proteinbindingsgrad.
- Ikke administrer andre legemidler gjennom samme infusjonsslange.
- IMFINZI er en engangsdose. Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.

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