Detta dokument är den godkända produktinformationen för IMFINZI. De ändringar som gjorts sedan det tidigare förfarandet och som rör produktinformationen (EMEA/H/C/004771/II/0069**)** har markerats.

Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>

**BILAGA I**

PRODUKTRESUMÉ

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg durvalumab.

En injektionsflaska med 2,4 ml koncentrat innehåller 120 mg durvalumab.

En injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 500 mg durvalumab.

Durvalumab framställs i mammalieceller (äggstocksceller från kinesisk hamster) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till opaliserande, färglös till svagt gulaktig lösning, fri från synliga partiklar. Lösningen har ett pH på cirka 6,0 och en osmolalitet på cirka 400 mOsm/kg.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling som neoadjuvant behandling, följt av IMFINZI som monoterapi som adjuvant behandling, är avsett för behandling av vuxna med resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med hög risk för recidiv och inga EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang (för urvalskriterier, se avsnitt 5.1).

IMFINZI som monoterapi är avsett för behandling av lokalt avancerad, icke-resektabel icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vilkas tumörer uttrycker PD-L1 på ≥ 1 % av tumörceller och vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT) (se avsnitt 5.1).

IMFINZI i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling är avsett för första linjens behandling av vuxna med metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) utan sensibiliserande EGFR-mutationer eller ALK-positiva mutationer.

Småcellig lungcancer (SCLC)

IMFINZI som monoterapi är avsett för behandling av småcellig lungcancer i begränsat stadium (LS-SCLC) hos vuxna vilkas sjukdom inte har progredierat efter platinabaserad radiokemoterapi (CRT).

IMFINZI i kombination med etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin är avsett för första linjens behandling av vuxna med avancerad småcellig lungcancer (ES-SCLC).

Gallvägscancer (BTC)

IMFINZI i kombination med gemcitabin och cisplatin är avsett för första linjens behandling av vuxna med icke-resektabel eller metastaserad gallvägscancer (BTC).

Hepatocellulärt karcinom (HCC)

IMFINZI som monoterapi är avsett för första linjens behandling av vuxna med avancerad eller icke-resektabelt hepatocellulärt karcinom (HCC).

IMFINZI i kombination med tremelimumab är avsett för första linjens behandling av vuxna med avancerad eller icke-resektabelt hepatocellulärt karcinom (HCC).

Endometriecancer

IMFINZI i kombination med karboplatin och paklitaxel är avsett för första linjens behandling av vuxna med primär avancerad eller recidiverande endometriecancer som är aktuella för systemisk behandling, följt av underhållsbehandling med:

* IMFINZI som monoterapi vid endometriecancer med defekt mismatch repair (dMMR)
* IMFINZI i kombination med olaparib vid endometriecancer med bevarad mismatch repair (pMMR).

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Behandling måste sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

PD-L1-analys för patienter med lokalt avancerad NSCLC

Patienter med lokalt avancerad NSCLC ska utvärderas för behandling baserat på tumöruttryck av PD-L1 som bekräftats med en validerad analysmetod (se avsnitt 5.1).

MMR-analys för patienter med endometriecancer

Patienter med endometriecancer ska utvärderas för behandling baserat på tumörens MMR-status som bekräftats med en validerad analysmetod (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad dos av IMFINZI som monoterapi och IMFINZI-kombinationsbehandling presenteras i tabell 1. IMFINZI administreras som en intravenös infusion under 1 timme.

När IMFINZI administreras i kombination med andra läkemedel, se produktresumén för läkemedlen i fråga för ytterligare information.

**Tabell 1. Rekommenderad dos av IMFINZI som monoterapi och kombinationsbehandling**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Rekommenderad dos av IMFINZI** | **Varaktighet av behandlingen** | |
| **Monoterapi** | | | |
| Lokalt avancerad NSCLC | 10 mg/kg varannan vecka eller 1 500 mg var fjärde veckaa | Fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller i högst 12 månaderb | |
| Småcellig lungcancer i begränsat stadium (LS-SCLC) | 1 500 mg var fjärde veckaa | Fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller i högst 24 månader | |
| HCC | 1 500 mg var fjärde veckaa | Fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet | |
| Resektabel NSCLC | 1 500 mgc i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling var tredje vecka i upp till 4 cykler före operation,  följt av 1 500 mg som monoterapi var fjärde vecka i upp till 12 cykler efter operation. | Neoadjuvant fas: fram till sjukdomsprogression som utesluter komplett resektion eller fram till oacceptabel toxicitet.  Adjuvant fas: fram till recidiv, oacceptabel toxicitet, eller i högst 12 cykler efter operation. |
| **Kombinationsbehandling** | | | |
| Metastaserad NSCLC | Under platinabaserad cytostatikabehandling:  1 500 mgd i kombination med tremelimumab 75 mgd och platinabaserad cytostatikabehandling var tredje vecka (21 dagar) i 4 cykler (12 veckor)  Efter platinabaserad cytostatikabehandling:  1 500 mg var 4:e vecka som monoterapi och histologibaserad underhållsbehandling med pemetrexede var 4:e vecka  En femte dos av tremelimumab 75 mgf,g ges vecka 16 tillsammans med IMFINZI | Fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet | |
| ES-SCLC | 1 500 mgh i kombination med cytostatika var tredje vecka (21 dagar) i 4 cykler, följt av 1 500 mg var fjärde vecka som monoterapi | Fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet | |
| BTC | 1 500 mgi i kombination med cytostatika var tredje vecka (21 dagar) i upp till 8 cykler, följt av 1 500 mg var fjärde vecka som monoterapi | Fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet | |
| HCC | IMFINZI 1 500 mgj administrerat i kombination med 300 mgj tremelimumab som en engångsdos i cykel 1 under dag 1, följt av IMFINZI var fjärde vecka som monoterapi | Fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet | |
| Endometriecancer | 1 120 mgi kombination med karboplatin och paklitaxel var tredje vecka (21 dagar) i minst 4 och upp till 6 cykler,  följt av IMFINZI 1 500 mgk var fjärde vecka som monoterapi (dMMR-patienter) eller i kombination med olaparib 300 mg två gånger dagligen (pMMR-patienter) | Fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet | |

a Patienter med en kroppsvikt på 30 kg eller lägre måste få viktbaserad dos, motsvarande IMFINZI 10 mg/kg varannan vecka eller 20 mg/kg var fjärde vecka som monoterapi tills vikten ökat till över 30 kg.

b Det rekommenderas att man fortsätter med behandlingen hos kliniskt stabila patienter med begynnande tecken på sjukdomsprogression tills sjukdomsprogression är bekräftad.

c Patienter med resektabel NSCLC med en kroppsvikt på 30 kg eller lägre måste få viktbaserad dos av IMFINZI (20 mg/kg). I kombination med platinabaserad cytostatikados vid en dos på 20 mg/kg var tredje vecka (21 dagar) före operation, följt av monoterapi vid en dos på 20 mg/kg var fjärde vecka efter operation tills vikten ökar till över 30 kg.

d Patienter med metastaserad NSCLC med en kroppsvikt på 30 kg eller lägre måste få viktbaserad dos, motsvarande IMFINZI 20 mg/kg tills vikten ökar till över 30 kg. Patienter med en kroppsvikt på 34 kg eller lägre måste få viktbaserad dos, motsvarande tremelimumab 1 mg/kg tills vikten ökar till över 34 kg.

e Överväg underhållsadministrering av pemetrexed för patienter med icke-skvamösa tumörer som fick behandling med pemetrexed och karboplatin/cisplatin under stadiet med platinabaserad cytostatikabehandling.

f Vid dosfördröjning(ar) kan en femte dos av tremelimumab ges efter vecka 16 tillsammans med IMFINZI.

g Om patienter får färre än 4 cykler platinabaserad cytostatikabehandling ska de återstående cyklerna av tremelimumab (upp till totalt 5) tillsammans med IMFINZI ges under fasen efter platinabaserad cytostatikabehandling.

h ES-SCLC-patienter med en kroppsvikt på 30 kg eller lägre måste få viktbaserad dos av IMFINZI motsvarande 20 mg/kg. I kombination med cytostatikados var tredje vecka (21 dagar), följt av 20 mg/kg var fjärde vecka som monoterapi tills vikten ökat till över 30 kg.

i BTC-patienter med en kroppsvikt på 36 kg eller lägre måste få viktbaserad dos av IMFINZI motsvarande 20 mg/kg. I kombination med cytostatikados var tredje vecka (21 dagar), följt av 20 mg/kg var fjärde vecka som monoterapi tills vikten ökat till över 36 kg.

j HCC-patienter med en kroppsvikt på 30 kg eller lägre måste få viktbaserad dos, motsvarande IMFINZI 20 mg/kg tills vikten ökar till över 30 kg. Patienter med en kroppsvikt på 40 kg eller lägre måste få viktbaserad dos, motsvarande tremelimumab 4 mg/kg tills vikten ökar till över 40 kg.

k Patienter med endometriecancer och en kroppsvikt på 30 kg eller lägre under underhållsfasen måste få viktbaserad dos, motsvarande IMFINZI 20 mg/kg, tills vikten ökar till över 30 kg.

Doseskalering eller -reduktion rekommenderas inte. Behandlingssuppehåll eller utsättning kan krävas baserat på individens säkerhet och tolerans, se tabell 2.

Riktlinjer för hantering av immunmedierade och icke-immunmedierade biverkningar beskrivs i tabell 2 (se avsnitt 4.4, för ytterligare hanteringsrekommendationer, information om övervakning och utvärdering).

**Tabell 2. Behandlingsmodifieringar för IMFINZI eller IMFINZI i kombination med andra läkemedel**

| **Biverkningar** | **Svårighets-grad**a | **Behandlingsmodifiering** |
| --- | --- | --- |
| **Immunmedierade biverkningar** | | |
| Immunmedierad pneumonit/interstitiell lungsjukdom | Grad 2 | Doseringsuppehåll |
| Grad 3 eller 4 | Sätt ut behandlingen permanent |
| Immunmedierad hepatit | ALAT eller ASAT > 3 ‑ ≤ 5 x ULN eller totalt bilirubin > 1,5 ‑ ≤ 3 x ULN | Doseringsuppehåll |
| ALAT eller ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN | Uppehåll i doseringen av IMFINZI och permanent utsättning av tremelimumab (i tillämpliga fall) |
| Samtidig ALAT eller ASAT > 3 x ULN och totalt bilirubin > 2 x ULNb | Sätt ut behandlingen permanent |
| ALAT eller ASAT > 10 x ULN eller totalt bilirubin > 3 x ULN |
| Immunmedierad hepatit vid HCC (eller sekundärt tumörengagemang i levern med avvikande baslinjevärden)c | ALAT eller ASAT > 2,5 – ≤ 5 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN | Doseringsuppehåll |
| ALAT eller ASAT > 5 – 7 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN  eller  samtidig ALAT eller ASAT 2,5 – 5 x baslinjevärde och ≤ 20 x ULN och totalt bilirubin > 1,5 – < 2 x ULNb | Uppehåll i doseringen av IMFINZI och permanent utsättning av tremelimumab (i tillämpliga fall). |
| ALAT eller ASAT > 7 x baslinjevärde eller > 20 ULN, beroende på vilket som inträffar först  eller bilirubin > 3 x ULN | Sätt ut behandlingen permanent |
| Immunmedierad kolit eller diarré | Grad 2 | Doseringsuppehåll |
| Grad 3 för IMFINZI monoterapi | Doseringsuppehåll |
| Grad 3 för IMFINZI + tremelimumab | Sätt ut behandlingen med tremelimumab permanentd |
| Grad 4 | Sätt ut behandlingen permanent |
| Tarmperforatione | Alla grader | Sätt ut behandlingen permanent |
| Immunmedierad hypertyreoidism, tyreoidit | Grad 2‑4 | Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåtts |
| Immunmedierad  hypotyreoidism | Grad 2‑4 | Ingen förändring |
| Immunmedierad  binjurebarksvikt eller hypofysit/hypopituitarism | Grad 2‑4 | Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåtts |
| Immunmedierad diabetes mellitus typ 1 | Grad 2‑4 | Ingen förändring |
| Immunmedierad nefrit | Grad 2 med serumkreatinin > 1,5‑3 x (ULN eller baslinje) | Doseringsuppehåll |
| Grad 3 med serumkreatinin > 3 x baslinje eller > 3‑6 x ULN; Grad 4 med serumkreatinin > 6 x ULN | Sätt ut permanent |
| Immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid) | Grad 2 i > 1 vecka | Doseringsuppehåll |
| Grad 3 |
| Grad 4 | Sätt ut permanent |
| Immunmedierad myokardit | Grad 2‑4 | Sätt ut permanent |
| Immunmedierad myosit/polymyosit/rabdomyolys | Grad 2 eller 3 | Doseringsuppehållf |
| Grad 4 | Sätt ut permanent |
| Infusionsrelaterade reaktioner | Grad 1 eller 2 | Avbryt eller sakta ned infusionshastigheten |
| Grad 3 eller 4 | Sätt ut permanent |
| Infektion | Grad 3 eller 4 | Doseringsuppehåll tills klinisk stabilitet uppnåtts |
| Immunmedierad myastenia gravis | Grad 2-4 | Sätt ut permanent |
| Immunmedierad transversell myelit | Alla grader | Sätt ut permanent |
| Immunmedierad meningit | Grad 2 | Doseringsuppehåll |
| Grad 3 eller 4 | Sätt ut permanent |
| Immunmedierad encefalit | Grad 2-4 | Sätt ut permanent |
| Immunmedierad Guillain-Barrés syndrom | Grad 2-4 | Sätt ut permanent |
| Övriga immunmedierade biverkningarg | Grad 2 eller 3 | Doseringsuppehåll |
| Grad 4 | Sätt ut permanent |
| **Icke-immunmedierade biverkningar** | | |
| Erytroblastopeni (PRCA)h | Alla grader | Sätt ut permanent |
| Övriga icke-immunmedierade biverkningar | Grad 2 och 3 | Doseringsuppehåll tills ≤ grad 1 eller återgång till baslinjen |
|  | Grad 4 | Sätt ut permanenti |

a Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALAT: alaninaminotransferas; ASAT: aspartataminotransferas; ULN: övre normalgräns.

b För patienter med annan orsak, följ rekommendationerna för ASAT- eller ALAT-ökningar utan samtidiga bilirubinförhöjningar.

c Om ASAT och ALAT är lägre än eller lika med ULN vid baslinjen hos patienter med leverengagemang; gör ett uppehåll i doseringen eller sätt ut durvalumab permanent baserat på rekommendationer för hepatit utan leverengagemang.

d Sätt ut tremelimumab permanent vid grad 3. Behandlingen kan dock återinsättas efter utläkning.

e Biverkningen är endast förknippad med IMFINZI i kombination med tremelimumab.

f Sätt ut IMFINZI permanent om biverkningar inte mildrats till ≤ grad 1 inom 30 dagar eller om det finns tecken på andningssvikt.

g Inkluderar immunologisk trombocytopeni, pankreatit, immunmedierad artrit, uveit, icke-infektiös cystit och polymyalgia reumatika.

h Biverkningen förknippas enbart med när underhållsbehandling med olaparib används i kombination med IMFINZI, efter behandling med IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling.

i Med undantag av avvikelser i laboratorievärden av grad 4, för vilka beslutet att sätta ut behandlingen ska baseras på kliniska tecken/symtom som förekommer i samband med dessa och på klinisk bedömning.

Baserat på svårighetsgraden av biverkningen ska dosuppehåll med IMFINZI och/eller tremelimumab göras och kortikosteroider administreras (se avsnitt 4.4). Efter uppehållet kan IMFINZI och/eller tremelimumab sättas in igen inom 12 veckor, om biverkningarna mildrats till ≤ grad 1 och kortikosteroiddosen har reducerats till ≤ 10 mg prednison eller motsvarande per dag. IMFINZI och tremelimumab bör utsättas permanent vid återkommande grad 3 (svåra) immunmedierade biverkningar och vid alla immunmedierade biverkningar av grad 4 (livshotande) med undantag av endokrinopatier som kontrolleras med hormonersättning.

*Särskilda populationer*

*Äldre*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.1).

*Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av IMFINZI rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion är alltför begränsade för att man ska kunna dra några slutsatser om denna population (se avsnitt 5.2).

*Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av IMFINZI rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion är för begränsade för att kunna dra slutsatser från denna population (se avsnitt 5.2).

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för IMFINZI för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts avseende NSCLC, SCLC, BTC och HCC. Inga data finns tillgängliga. Utanför de godkända indikationerna för IMFINZI, har IMFINZI i kombination med tremelimumab studerats hos barn i åldern 1–17 år med neuroblastom, solid tumör och sarkom, men inga slutsatser om att fördelarna med sådan användning överväger riskerna kunde dras från resultaten av studien. För närvarande tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

IMFINZI är avsett för intravenös användning. Det ska administreras som en intravenös infusion under 1 timme (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

*IMFINZI i kombination med cytostatikabehandling*

Vid NSCLC, ES-SCLC och BTC, när IMFINZI ges i kombination med cytostatikabehandling, ges IMFINZI först följt av cytostatikabehandling på samma dag.

*IMFINZI i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling*

När IMFINZI ges i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling, ges tremelimumab först, följt av IMFINZI och sedan platinabaserad cytostatikabehandling på samma doseringsdag.

När IMFINZI administreras i kombination med en femte dos av tremelimumab och underhållsbehandling med pemetrexed i vecka 16, ges tremelimumab först, följt av IMFINZI och sedan underhållsbehandling med pemetrexed på samma doseringsdag.

IMFINZI, tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling administreras som separata intravenösa infusioner. IMFINZI och tremelimumab ges under loppet av 1 timme vardera. För platinabaserad cytostatikabehandling, se produktresumén för information om administrering. För underhållsbehandling med pemetrexed, se produktresumén för information om administrering. Separata infusionspåsar och filter ska användas för varje infusion.

Under cykel 1 ska tremelimumab ges först, följt av IMFINZI med start cirka 1 timme (max 2 timmar) efter avslutad infusion av tremelimumab. Infusion av platinabaserad cytostatikabehandling ska påbörjas cirka 1 timme (max 2 timmar) efter avslutad infusion av IMFINZI. Om det inte finns några kliniskt signifikanta problem under cykel 1 kan efterföljande cykler av IMFINZI enligt läkarens bedömning ges omedelbart efter tremelimumab och tidsperioden mellan avslutad infusion av IMFINZI och start av cytostatikabehandling kan förkortas till 30 minuter.

*IMFINZI i kombination med tremelimumab*

Vid icke-resektabel HCC, när IMFINZI administreras i kombination med tremelimumab ska tremelimumab administreras före IMFINZI på samma dag. IMFINZI och tremelimumab administreras som separata intravenösa infusioner. Se produktresumén för information om administrering av tremelimumab.

**4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

**4.4 Varningar och försiktighet**

Se avsnitt 4.2, tabell 2 för rekommenderade behandlingsmodifieringar.

Biverkningar som misstänks vara immunmedierade bör utvärderas adekvat för att bekräfta etiologi eller utesluta alternativa etiologier. Baserat på svårighetsgraden av biverkningen ska dosuppehåll med IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab göras eller behandlingen permanent utsättas. Behandling med kortikosteroider eller endokrin behandling ska inledas. Vid biverkningar som kräver behandling med kortikosteroider och vid förbättring till ≤ grad 1 ska nedtrappning av kortikosteroider inledas och fortsättas under minst en månad. Ökning av dosen av kortikosteroider och/eller användning av ytterligare systemiska immunsuppressiva läkemedel ska övervägas vid försämring eller utebliven förbättring.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Immunmedierad pneumonit

Immunmedierad pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, definierad som att användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick IMFINZI, IMFINZI i kombination med tremelimumab, IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling följt av IMFINZI i kombination med olaparib, eller

i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Vid biverkningar av grad 2 ska en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande inledas följt av en nedtrappning. Vid biverkningar av grad 3 eller 4 ska en initial dos på 2–4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande inledas följt av en nedtrappning.

*Pneumonit och strålningspneumonit*

Strålningspneumonit ses frekvent hos patienter som får strålbehandling av lungorna och den kliniska bilden för pneumonit respektive strålningspneumonit är mycket likartad. I PACIFIC-studien med patienter som hade slutfört behandling med minst 2 cykler samtidig radiokemoterapi inom 1 till 42 dagar innan studiebehandlingen inleddes, uppkom pneumonit eller strålningspneumonit hos 161 (33,9 %) av patienterna i den IMFINZI‑behandlade gruppen och hos 58 (24,8 %) i placebogruppen inklusive grad 3 (3,4 % mot 3,0 %) och grad 5 (1,1 % mot 1,7 %). I AEGEAN-studien med patienter som fått postoperativ strålbehandling (PORT, post-operative radiotherapy), uppkom pneumonit eller strålningspneumonit hos 10 (33,3 %) av patienterna i den IMFINZI-behandlade gruppen och hos 3 (11,1 %) av patienterna i placebogruppen. Den IMFINZI-behandlade gruppen inkluderade 2 patienter med högst grad 3 (6,7 %).

I ADRIATIC-studien med patienter som hade slutfört behandling med radiokemoterapi inom 1 till 42 dagar innan studiebehandlingen inleddes, uppkom pneumonit eller strålningspneumonit hos 100 (38,2 %) av patienterna i den IMFINZI-behandlade gruppen och hos 80 (30,2 %) i placebogruppen inklusive grad 3 (3,1 % mot 2,3 %) och grad 5 (0,4 % mot 0,0 %).

Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit eller strålpneumonit. Misstänkt pneumonit bör bekräftas med röntgenavbildning och andra infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier uteslutas, och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Immunmedierad hepatit

Immunmedierad hepatit, definierad som användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Nivåerna av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, totalt bilirubin och alkaliskt fosfatas ska kontrolleras innan behandlingen sätts in och före varje efterföljande infusion. Utökad övervakning ska övervägas baserat på klinisk utvärdering. Immunmedierad hepatit bör behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid alla grader ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning.

Immunmedierad kolit

Immunmedierad kolit eller diarré, definierad som användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Tarmperforation och tjocktarmsperforation rapporterades som biverkningar hos patienter som fick IMFINZI i kombination med tremelimumab. Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på kolit/ diarré och tarmperforation och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning. En kirurg ska omedelbart konsulteras vid misstanke om tarmperforation av ALLA grader.

Immunmedierade endokrinopatier

*Immunmedierad hypotyreoidism, hypertyreoidism och tyreoidit*

Immunmedierad hypotyreoidism, hypertyreoidism och tyreoidit uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab eller i kombination med cytostatikabehandling, och hypotyreoidism kan följa på hypertyreoidism (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende avvikande tyreoideafunktionstester före och regelbundet under behandling och såsom är indikerat baserat på klinisk utvärdering. Immunmedierad hypotyreoidism, hypertyreoidism och tyreoidit bör behandlas såsom rekommenderasi avsnitt 4.2. Vid immunmedierad hypotyreoidism av grad 2–4 ska tyreoideahormonersättning sättas in enligt klinisk indikation. Vid immunmedierad hypertyreoidism/tyreoidit av grad 2–4 kan symtomatisk behandling ges.

*Immunmedierad binjurebarksvikt*

Immunmedierad binjurebarksvikt uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende kliniska tecken och symtom på binjurebarksvikt. Vid symtomatisk binjurebarksvikt bör patienter behandlas såsom anges i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning. Hormonersättning ges enligt klinisk indikation.

*Immunmedierad diabetes mellitus typ 1*

Immunmedierad diabetes mellitus typ 1, vilken först kan visa sig som diabetesketoacidos som kan vara fatal om den inte upptäcks tidigt, uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende kliniska tecken och symtom på diabetes mellitus typ 1. Vid symtomatisk diabetes mellitus typ 1 bör patienter behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 kan behandling med insulin inledas enligt klinisk indikation.

*Immunmedierad hypofysit/hypopituitarism*

Immunmedierad hypofysit eller hypopituitarism uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende kliniska tecken och symtom på hypofysit eller hypopituitarism. Vid symtomatisk hypofysit eller hypopituitarism bör patienter behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning. Hormonersättning ges enligt klinisk indikation.

Immunmedierad nefrit

Immunmedierad nefrit, definierad som användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende avvikande njurfunktionstester före och regelbundet under behandling med IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning.

Immunmedierat hudutslag

Immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid), definierat som användning av systemiska kortikosteroider är nödvändig, och utan tydlig alternativ etiologi, uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Fall av Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats hos patienter som behandlats med PD-1-hämmare. Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på hudutslag eller dermatit och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grad 2 > 1 vecka eller grad 3 och 4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning.

Immunmedierad myokardit

Immunmedierad myokardit, som kan vara fatal, uppkom hos patienter som fick IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på immunmedierad myokardit och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 2–4 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning. Om ingen förbättring sker inom 2 till 3 dagar trots kortikosteroider, ska ytterligare immunsuppressiv behandling inledas omedelbart. Efter utläkning (grad 0) ska nedtrappning av kortikosteroider inledas och fortsättas under minst en månad.

Immunmedierad pankreatit

Immunmedierad pankreatit uppkom hos patienter som fick IMFINZI i kombination med tremelimumab och cytostatikabehandling, eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på immunmedierad pankreatit och behandlas såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Övriga immunmedierade biverkningar

Med tanke på verkningsmekanismen hos IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab kan andra potentiella immunmedierade biverkningar uppkomma. Följande immunrelaterade biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med IMFINZI-monoterapi eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, eller i kombination med cytostatikabehandling: myastenia gravis, transversell myelit, myosit, polymyosit, rabdomyolys, meningit, encefalit, Guillain-Barrés syndrom, immunologisk trombocytopeni, immunmedierad artrit, uveit, icke-infektiös cystit och polymyalgia reumatika (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom och behandlas enligt rekommendationerna som ges i avsnitt 4.2. Vid grader 2–4 ska kortikosteroider administreras med en initial dos på 1–2 mg/kg/dag av prednison eller motsvarande följt av en nedtrappning.

Infusionsrelaterade reaktioner

Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Svåra infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats för patienter som fått IMFINZI eller IMFINZI i kombination med tremelimumab, eller i kombination med cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8). Infusionsrelaterade reaktioner ska behandlas enligt rekommendationerna i avsnitt 4.2. Vid svårighetsgrad av 1 eller 2 ska eventuell premedicinering för profylax av påföljande infusionsreaktioner övervägas. Svåra infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller 4 ska hanteras enligt institutionell standard, lämpliga riktlinjer för klinisk praxis och/eller samhällsriktlinjer.

Patienter med redan existerande autoimmun sjukdom

Data från observationsstudier tyder på att patienter med existerande autoimmun sjukdom har en ökad risk för immunrelaterade biverkningar efter behandling med checkpointhämmare jämfört med patienter utan existerande autoimmun sjukdom. Därtill var skov av bakomliggande autoimmun sjukdom frekventa, men majoriteten var milda och hanterbara.

Sjukdomsspecifik försiktighetsåtgärd (BTC)

*Kolangit och gallvägsinfektioner*

Kolangit och gallvägsinfektioner är inte ovanliga hos patienter med avancerad BTC. Kolangitfall rapporterades i TOPAZ-1 i båda behandlingsgruperna (14,5 % [IMFINZI + cytostatika] vs. 8,2 % [placebo + cytostatika]); dessa förekom mest i samband med gallstenter och deras etiologi var inte immunmedierad. Patienter med BTC (särskilt patienter med gallstenter) ska övervakas noga för utveckling av kolangit eller gallvägsinfektioner innan behandlingen inleds och regelbundet därefter.

Behandlingsspecifik försiktighetsåtgärd (IMFINZI i kombination med olaparib videndometriecancer)

*Hematologisk toxicitet*

Erytroblastopeni (PRCA) (se avsnitt 4.8) rapporterades när underhållsbehandling med olaparib användes i kombination med IMFINZI, efter behandling med IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling. Om PRCA bekräftas ska behandlingen med IMFINZI och olaparib sättas ut.

Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA) rapporterades när underhållsbehandling med olaparib användes i kombination med IMFINZI, efter behandling med IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling. Om AIHA bekräftas ska behandlingen med IMFINZI och olaparib sättas ut.

*Metastaserad NSCLC*

Begränsade data finns tillgängliga från äldre patienter (≥ 75 år) som behandlats med IMFINZI i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling (se avsnitt 4.8 och 5.1). Noggrant övervägande av den potentiella nyttan/risken med denna behandling för den enskilda patienten rekommenderas.

Patienter som exkluderats från kliniska studier

Patienter med följande exkluderades från kliniska studier: ett ECOG-funktionsstatus vid inklusion ≥ 2; aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun sjukdom inom 2 år från studiens början; immunbrist i anamnesen; svåra immunmedierade biverkningar i anamnesen; medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression, förutom fysiologisk dos av systemiska kortikosteroider (≤ 10 mg/dag av prednison eller motsvarande); okontrollerad, samtidig sjukdom; aktiv tuberkulos eller hepatit B eller C eller hivinfektion eller patienter som fått levande försvagat vaccin inom 30 dagar före eller efter behandlingsstart med IMFINZI. I avsaknad av data bör durvalumab användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrant övervägande av den potentiella nyttan/risken för den enskilda patienten.

Säkerheten för samtidig profylaktisk kraniell bestrålning (PCI) med IMFINZI hos patienter med ES‑SCLC är inte känd.

För mer information om exkluderingskriterierna för varje studie se avsnitt 5.1.

**4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Användningen av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före insättning av durvalumab, förutom fysiologisk dos av systemiska kortikosteroider (≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande), rekommenderas inte, på grund av deras potentiella interferens med den farmakodynamiska aktiviteten och effekten av durvalumab. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva läkemedel kan dock användas efter insättningen av durvalumab, för att behandla immunrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4).

Inga formella farmakokinetiska (PK) läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med durvalumab. Eftersom de primära elimineringsvägarna för durvalumab är proteinkatabolism via retikuloendoteliala systemet eller målmedierad disposition, förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner mellan durvalumab och cytostatika utvärderades i CASPIAN-studien och visade att samtidig behandling med durvalumab inte påverkade PK för etoposid, karboplatin eller cisplatin. Baserat på PK-populationsanalys påverkades inte heller PK för durvalumab betydelsefyllt av samtidig cytostatikabehandling. Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner mellan durvalumab i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling utvärderades i POSEIDON-studien och visade inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetrexed, karboplatin eller cisplatin vid samtidig behandling. Dessutom var exponeringen för durvalumab i DUO‑E-studien likartad i båda behandlingsgrupperna, vilket tyder på att det inte fanns några kliniskt betydande farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner mellan durvalumab och olaparib, även om exponeringen för olaparib inte mättes under hela studien.

**4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Fertila kvinnor/graviditetsprevention

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med durvalumab och i minst 3 månader efter den sista dosen av durvalumab.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av durvalumab hos gravida kvinnor. Baserat på dess verkningsmekanism har durvalumab potential att påverka graviditetens fortskridande och i en allogen dräktighetsmodell hos mus visades att störning av PD‑L1-signalering ledde till en ökad fosterförlust. Data från djurstudier med durvalumab tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att humant IgG1 korsar placentabarriären och det har bekräftats i djurstudier att durvalumab passerar över placenta. Durvalumab kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna och rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektiv preventivmetod under behandling och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Amning

Det är okänt om durvalumab utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga toxikologiska data för cynomolgusapor har visat låga nivåer av durvalumab i bröstmjölk dag 28 efter födsel (se avsnitt 5.3). Hos människa kan antikroppar överföras till bröstmjölk, men potentialen för absorption och skada på det nyfödda barnet är okänd. En möjlig risk för det ammade barnet kan dock inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med durvalumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om potentiella effekter av durvalumab på fertilitet hos människa eller djur.

**4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Durvalumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

**4.8 Biverkningar**

Sammanställning av säkerhetsprofilen

*IMFINZI monoterapi*

Säkerhetsprofilen för IMFINZI som monoterapi är baserad på poolade data från 4 642 patienter med olika tumörtyper. IMFINZI administerades med en dos på 10 mg/kg varannan vecka, 20 mg/kg var fjärde vecka eller 1 500 mg var fjärde vecka. De vanligaste (> 10 %) biverkningarna var hosta/produktiv hosta (18,1 %), diarré (15,1 %), utslag (15,0 %), artralgi (12,4 %), pyrexi (12,5 %), buksmärta (11,8 %). övre luftvägsinfektioner (11,8 %), pruritus (11,1 %) och hypotyreoidism (11,6 %). De vanligaste (> 2 %) biverkningarna av grad ≥ 3 enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) var pneumoni (3,4 %) och förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (2,5 %).

IMFINZI sattes ut på grund av biverkningar hos 3,9 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till att behandlingen sattes ut var pneumonit (1,1 %), och pneumoni (0,8 %).

IMFINZI fördröjdes eller avbröts på grund av biverkningar hos 13,1 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosfördröjning eller doseringsavbrott var pneumoni (2,3 %) och förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (2,0 %).

Säkerheten av IMFINZI som monoterapi hos patienter som behandlats för HCC baseras på data från 492 patienter och överensstämde med den övergripande säkerhetsprofilen i IMFINZI-monoterapipoolen (N = 4 642). De vanligaste (> 10 %) biverkningarna var förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (20,3 %), buksmärta (17,9 %), diarré (15,9 %), pruritus (15,4 %) och utslag (15,2 %). De vanligaste (> 2 %) biverkningarna av grad ≥ 3 var förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (8,1 %) och buksmärta (2,2 %).

IMFINZI sattes ut på grund av biverkningar hos 3,7 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till att behandlingen sattes ut var förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (0,8 %) och hepatit (0,6 %).

IMFINZI fördröjdes eller avbröts på grund av biverkningar hos 11,6 % av patienterna. Den vanligaste biverkningen som ledde till dosfördröjning eller doseringsavbrott var förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (5,9 %).

*IMFINZI i kombination med cytostatikabehandling*

Säkerheten av IMFINZI i kombination med cytostatika baseras på poolade data från 1 239 patienter från 4 studier (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO‑E och AEGEAN). De vanligaste (> 10 %) biverkningarna var neutropeni (42,3 %), anemi (41,6 %), trötthet (34,5 %), illamående (34,4 %), förstoppning (25,9 %), alopeci (24,1 %), trombocytopeni (23,4 %), minskad aptit (20,3 %), hudutslag (19,2 %), perifer neuropati (18 %), diarré (17,2 %), leukopeni (16,5 %), kräkningar (15,8 %), buksmärta (15,2 %), hosta/produktiv hosta (12,2 %), pruritus (12,1 %), artralgi (12 %), hypotyreoidism (11,5 %), feber (11,1 %) och förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (10,9 %). De vanligaste (> 2 %) biverkningarna av grad ≥ 3 enligt NCI CTCAE var neutropeni (26,9 %), anemi (13,6 %), trombocytopeni (7,8 %), leukopeni (5,5 %), trötthet (3,1 %), pneumoni (2,3 %) och febril neutropeni (2,2 %).

IMFINZI sattes ut på grund av biverkningar hos 5 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till att behandlingen sattes ut var pneumonit (0,8 %) och hudutslag (0,7 %).

IMFINZI fördröjdes eller avbröts på grund av biverkningar hos 30,8 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosfördröjning eller dosavbrott var neutropeni (14,0 %), trombocytopeni (5,4 %), anemi (4,7 %), leukopeni (2,4 %), förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (2,0 %), trötthet (1,6 %), hudutslag (1,5 %) och pneumonit (1,3 %).

*IMFINZI i kombination med tremelimumab 75 mg och platinabaserad cytostatikabehandling*

Säkerhetsprofilen för IMFINZI som ges i kombination med tremelimumab 75 mg och cytostatikabehandling är baserad på data från 330 patienter med metastaserad NSCLC. De vanligaste (> 20 %) biverkningarna var anemi (49,7 %), illamående (41,5 %), neutropeni (41,2 %), trötthet (36,1 %), hudutslag (25,8 %), trombocytopeni (24,5 %) och diarré (21,5 %). De vanligaste (> 2 %) biverkningarna av grad ≥ 3 enligt NCI CTCAE var neutropeni (23,9 %), anemi (20,6 %), pneumoni (9,4 %), trombocytopeni (8,2 %), leukopeni (5,5 %), trötthet (5,2 %), ökat lipas (3,9 %), ökat amylas (3,6 %), febril neutropeni (2,4 %), kolit (2,1 %) och förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (2,1 %).

IMFINZI sattes ut på grund av biverkningar hos 8,5 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till att behandlingen sattes ut var pneumoni (2,1 %), och kolit (1,2 %).

IMFINZI avbröts på grund av biverkningar hos 49,4 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till doseringsavbrott var neutropeni (16,1 %), anemi (10,3 %), trombocytopeni (7,3 %), leukopeni (5,8 %), pneumoni (5,2 %), förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (4,8 %), kolit (3,3 %) och pneumonit (3,3 %).

*IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg*

Säkerheten för IMFINZI som ges i kombination med tremelimumab 300 mg som en engångsdos baseras på poolade data (HCC-pool) från 462 HCC-patienter från HIMALAYA-studien och en annan studie på HCC-patienter, studie 22. De vanligaste (> 10 %) biverkningarna var hudutslag (32,5 %), pruritus (25,5 %), diarré (25,3 %), buksmärta (19,7 %), förhöjt aspartataminotransferas/ alaninaminotransferas (18,0 %), pyrexi (13,9 %), hypotyreoidism (13,0 %), hosta/produktiv hosta (10,8 %), perifert ödem (10,4 %) och förhöjt lipas (10,0 %) (se tabell 4). De vanligaste svåra biverkningarna (NCI CTCAE grad ≥ 3) var förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (8,9 %), förhöjt lipas (7,1 %), förhöjt amylas (4,3 %) och diarré (3,9 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna var kolit (2,6 %), diarré (2,4 %), pneumoni (2,2 %) och hepatit (1,7 %).

Frekvensen av utsättning av behandlingen på grund av biverkningar var 6,5 %. De vanligaste biverkningarna som leder till att behandlingen sätts ut var hepatit (1,5 %) och förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (1,3 %).

Svårighetsgraden av biverkningar bedömdes baserat på CTCAE, som definierade grad 1 = lindrig, grad 2 = måttlig, grad 3 = svår, grad 4 = livshotande och grad 5 = död

*IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling följt av IMFINZI i kombination med olaparib 300 mg två gånger dagligen*

Säkerheten för IMFINZI som ges i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling, följt av IMFINZI i kombination med olaparib 300 mg två gånger dagligen är baserad på data från 238 patienter med endometriecancer. De vanligaste (> 20 %) biverkningarna var anemi (61,8 %), illamående (54,6 %), trötthet (54,2 %), perifer neuropati (51,7 %), alopeci (50,8 %), neutropeni (39,5 %), förstoppning (32,8 %), trombocytopeni (29,8 %), diarré (28,2 %), kräkningar (25,6 %), artralgi (24,4 %), hudutslag (23,5 %), buksmärta (23,5 %), minskad aptit (23,1 %) och leukopeni (20,2 %).

De vanligaste (> 2 %) biverkningarna av grad ≥ 3 enligt NCI CTCAE var neutropeni (25,2 %), anemi (23,5 %), leukopeni (6,7 %), trombocytopeni (5,9 %), trötthet (5,5 %), febril neutropeni (3,4 %), illamående (2,9 %), förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas (2,9 %) och perifer neuropati (2,5 %).

IMFINZI sattes ut hos 4,6 % av patienterna. Den vanligaste biverkningen som ledde till att behandlingen sattes ut var pneumonit (1,7 %).

IMFINZI avbröts hos 38,2 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till doseringsavbrott var anemi (13,4 %), trombocytopeni (11,8 %), neutropeni (10,1 %), leukopeni (2,9 %), hypotyreoidism (2,1 %) och övre luftvägsinfektion (2,1 %).

Förteckning över biverkningar i tabellform

Tabell 3 visar incidensen av biverkningar enligt poolade säkerhetsdata från monoterapi med IMFINZI (N = 4 642), hos patienter som behandlats med IMFINZI i kombination med cytostatika (N = 1 239) och hos patienter som behandlats med IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling, följt av IMFINZI i kombination med olaparib (platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib) (N = 238). Om inte annat anges visar tabell 4 incidensen av biverkningar hos patienter som behandlats med IMFINZI i kombination med tremelimumab 75 mg och platinabaserad cytostatikabehandling i POSEIDON-studien (N = 330) och hos patienter behandlade med IMFINZI i kombination med en engångsdos tremelimumab 300 mg i HCC-poolen (N = 462). Biverkningar visas enligt organsystemklass i MedDRA. Inom varje organsystemklass redovisas biverkningarna med minskande frekvens. Frekvenskategorierna definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvenskategori redovisas biverkningarna enligt minskande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3. Biverkningar hos patienter behandlade med IMFINZI**

|  | **IMFINZI monoterapi** | **IMFINZI i kombination med cytostatika** | **Platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib**\* | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** | | | | | |
| Mycket vanliga | Övre luftvägsinfektionera |  | Övre luftvägsinfektionera | |
| Vanliga | Pneumonib,c, influensa, oral candidiasis, infektioner i dental och oral mjukvävnadd | Pneumonib,c, övre luftvägsinfektionera, infektioner i dental och oral mjukvävnadd | Pneumoni, oral candidiasis, infektioner i dental och oral mjukvävnadd | |
| Mindre vanliga |  | Oral candidiasis, influensa | Influensa | |
| **Blodet och lymfsystemet** | | | | | |
| Mycket vanliga |  | Anemi, leukopenie, neutropenif, trombocytopenig | Anemih, leukopenih, neutropenih, trombocytopenih | |
| Vanliga |  | Febril neutropeni | Erytroblastopeni, febril neutropenih, lymfopenii | |
| Mindre vanliga | Immunologisk trombocytopenic | Pancytopenic | Pancytopenih | |
| Sällsynta |  | Immunologisk trombocytopeni | |  | |
| **Immunsystemet** | | | | | |
| Vanliga |  |  | Överkänsligheti,j | |
| **Endokrina systemet** | | | | | |
| Mycket vanliga | Hypotyreoidismk | Hypotyreoidismk | Hypotyreoidism | |
| Vanliga | Hypertyreoidisml | Hypertyreoidisml | Hypertyreoidism, tyreoidit | |
| Mindre vanliga | Tyreoiditm, binjurebarksvikt, hypofysit/hypopituitarism, typ 1 diabetes mellitus | Binjurebarksvikt, typ 1 diabetes mellitus, hypofysit/hypopituitarism, tyreoiditm |  | |
| Sällsynta | Diabetes insipidus |  |  | |
| **Ögon** | | | |  | |
| Mindre vanliga |  | Uveit | Uveit | |
| Sällsynta | Uveit |  |  | |
| **Metabolism och nutrition** | | | | | |
| Mycket vanliga |  | Minskad aptit | Minskad aptith | |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | | | | | |
| Mycket vanliga |  | Perifer neuropatin | Perifer neuropati, yrseli, huvudvärki, dysgeusii,o | |
| Mindre vanliga | Myasthenia gravis, encefalitc,p | Myasthenia gravis |  | |
| Sällsynta | Meningit | Icke-infektiös encefalitp |  | |
| Ingen känd frekvens | Guillain-Barrés syndrom, transversell myelitq |  |  | |
| **Blodkärl** | | | | | |
| Vanliga |  |  | Venösa tromboemboliska händelseri,r | |
| **Hjärtat** | | | | | |
| Mindre vanliga | Myokardit |  |  | |
| Sällsynta |  | Myokarditc | |  | |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** | | | | | |
| Mycket vanliga | Hosta/produktiv hosta | Hosta/produktiv hosta | Hosta/produktiv hosta, dyspnéi,s | |
| Vanliga | Pneumonitc,t, dysfoni | Pneumonitc,t, dysfoni | Pneumonit, dysfoni | |
| Mindre vanliga | Interstitiell lungsjukdom | Interstitiell lungsjukdomc | Interstitiell lungsjukdom | |
| **Magtarmkanalen** | | | | | |
| Mycket vanliga | Diarré, buksmärtau | Diarré, buksmärtau, förstoppning, illamående, kräkningar | Diarré, buksmärtau, förstoppningh, illamåendeh, kräkningarh, stomatith | |
| Vanliga |  | Stomatitv, kolitw | Dyspepsii, kolitw | |
| Mindre vanliga | Kolitc,w, pankreatitx | Pankreatitx |  | |
| Sällsynta | Celiakiq | Celiakiq | |  | |
| **Lever och gallvägar** | | | | | |
| Mycket vanliga |  | Förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferasy | Förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferas | |
| Vanliga | Hepatitc,z, förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferasc,y | Hepatitc,z |  | |
| Mindre vanliga |  |  | Hepatitz | |
| **Hud och subkutan vävnad** | | | | | |
| Mycket vanliga | Utslagaa, pruritus | Utslagaa, alopeci, pruritus | Utslagaa, alopecih, pruritus | |
| Vanliga | Nattliga svettningar | Dermatit | Dermatitbb | |
| Mindre vanliga | Dermatit, psoriasis, pemfigoidcc | Pemfigoidcc, nattliga svettningar, psoriasis | Nattliga svettningar | |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** | | | | | |
| Mycket vanliga | Artralgi | Artralgi | Artralgih, myalgi | |
| Vanliga | Myalgi | Myalgi |  | |
| Mindre vanliga | Myositdd, immunmedierad artritee | Immunmedierad artritee, myosit | Myosit | |
| Sällsynta | Polymyositff,polymyalgia reumatika | Polymyalgia reumatikagg | Polymyalgia reumatikagg | |
| **Njurar och urinvägar** | | | | | |
| Mycket vanliga |  |  | Förhöjt blodkreatinin | |
| Vanliga | Förhöjt blodkreatinin, dysuri | Förhöjt blodkreatinin, dysuri | Dysuri | |
| Mindre vanliga | Nefrithh, icke-infektiös cystit | Icke-infektiös cystit, nefrithh | Icke-infektiös cystith | |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | | | | | |
| Mycket vanliga | Feber | Feber, trötthetii | Feber, tröttheth, perifert ödemjj | |
| Vanliga | Perifert ödemjj | Perifert ödemjj |  | |
| **Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer** | | | | | |
| Vanliga | Infusionsrelaterad reaktionkk | Infusionsrelaterad reaktionkk | Infusionsrelaterad reaktion | |

Biverkningsfrekvenserna kan inte helt hänföras till enbart durvalumab, men de kan vara relaterade till den underliggande sjukdomen eller andra läkemedel som används i en kombination.

\* genomgående studie av behandling med upp till sex 21-dagars cykler med platinabaserad cytostatikabehandling i kombination med IMFINZI, följt av IMFINZI i kombination med olaparib.

a inkluderar laryngit, nasofaryngit, peritonsillär abscess, faryngit, rinit, sinusit, tonsillit, trakeobronkit och övre luftvägsinfektion.

b inkluderar pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni, adenoviral pneumoni, bakteriell pneumoni, cytomegalovirus-pneumoni, pneumonia haemophilus, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, candida-pneumoni och legionella-pneumoni.

c inklusive med dödlig utgång.

d inkluderar gingivit, oral infektion, periodontit, inflammation i pulpan, tandabscess och tandinfektion.

e inkluderar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar.

f inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofiler.

g inkluderar trombocytopeni och minskat antal trombocyter.

h biverkningen gäller enbart biverkningar av cytostatika i DUO-E-studien.

i biverkningen gäller enbart biverkningar av olaparib i DUO-E-studien.

j inkluderar läkemedelsöverkänslighet och överkänslighet.

k inkluderar autoimmun hypotyreoidism, hypotyreoidism, immunmedierad hypotyreoidism, förhöjt tyreoideastimulerande hormon i blodet.

l inkluderar hypertyreoidism, Graves sjukdom, immunmedierad hypertyreoidism och sänkt tyreoideastimulerande hormon i blodet.

m inkluderar autoimmun tyreoidit, immunmedierad tyreoidit, tyreoidit och subakut tyreoidit.

n inkluderar perifer neuropati, parestesi och perifer sensorisk neuropati.

o inkluderar dysgeusi och smakstörning.

p inkluderar encefalit, autoimmun encefalit, immunmedierad encefalit och icke-infektiös encefalit.

q händelser rapporterade efter godkännandet för försäljning.

r inkluderar djup ventrombos, emboli, venös emboli, ventrombos i bäckenet, ytlig ventrombos och trombos.

s inkluderar dyspné och dyspné vid ansträngning.

t inkluderar pneumonit och immunmedierad lungsjukdom.

u inkluderar buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken och flanksmärta.

v inkluderar stomatit och mukosal inflammation.

w inkluderar kolit, enterit, enterokolit, immunmedierad enterokolit och proktit.

x inkluderar pankreatit, akut pankreatit och immunmedierad pankreatit.

y inkluderar förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda leverenzymer och förhöjda transaminaser.

z inkluderar hepatit, autoimmun hepatit, toxisk hepatit, akut hepatit, levertoxicitet, immunmedierad hepatit och hepatisk cytolys.

aa inkluderar erytematöst hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag, pruritiskt hudutslag, pustulärt hudutslag, erytem, eksem och hudutslag.

bb inkluderar dermatit och immunmedierad dermatit.

cc inkluderar pemfigoid, bullös dermatit och pemfigus. Frekvensen i slutförda och pågående kliniska studier rapporterades som mindre vanliga.

dd inkluderar myosit och rabdomyolys.

ee inkluderar autoimmun artrit, immunmedierad artrit, polyartrit och reumatoid artrit.

ff polymyosit (dödlig) observerades hos en patient som behandlats med IMFINZI i en pågående sponsrad klinisk studie utanför poolade data.

gg observerades inte i IMFINZI+cytostatikabehandlingspoolen eller i data från platinabaserad cytostatikabehandling+IMFINZI+olaparib men observerades i andra AstraZeneca-sponsrade kliniska studier.

hh inkluderar autoimmun nefrit, tubulointerstitiell nefrit, nefrit, glomerulonefrit, membranös glomerulonefrit och immunmedierad nefrit.

ii inkluderar trötthet och asteni.

jj inkluderar perifert ödem och perifer svullnad.

kk inkluderar infusionsrelaterad reaktion och urtikaria med debut doseringsdagen eller 1 dag efter dosering.

**Tabell 4. Biverkningar hos patienter behandlade med IMFINZI i kombination med tremelimumab**

|  | **IMFINZI i kombination med tremelimumab 75 mg och platinabaserad cytostatikabehandling** | | **IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner och infestationer** | | | |
| Mycket vanliga | Övre luftvägsinfektionera, pneumonib | |  |
| Vanliga | Influensa, oral candidos | | Övre luftvägsinfektionera, pneumonib, influensa, infektioner i dental och oral mjukvävnadc |
| Mindre vanliga | Infektioner i dental och oral mjukvävnadc | | Oral candidos |
| **Blodet och lymfsystemet** | | | |
| Mycket vanliga | Anemid, neutropenid,e, trombocytopenid,f, leukopenid,g | |  |
| Vanliga | Febril neutropenid, pancytopenid | |  |
| Mindre vanliga | Immunologisk trombocytopeni | |  |
| Ingen känd frekvens |  | | Immunologisk trombocytopenih |
| **Endokrina systemet** | | | |
| Mycket vanliga | Hypotyreoidismi | | Hypotyreoidismi |
| Vanliga | Hypertyreoidismj, binjurebarksvikt, hypopituitarism/ hypofysit, tyreoiditk | | Hypertyreoidismj, tyreoiditk, binjurebarksvikt |
| Mindre vanliga | Diabetes insipidus, typ 1 diabetes mellitus | | Hypopituitarism/hypofysit |
| Ingen känd frekvens |  | | Diabetes insipidush, typ 1 diabetes mellitush |
| **Ögon** | | | |
| Mindre vanliga | Uveit | |  |
| Sällsynta |  | | Uveith |
| **Metabolism och nutrition** | | | |
| Mycket vanliga | Minskad aptitd | |  |
| **Centrala och perifera nervsystemet** | | | |
| Vanliga | Perifer neuropatid,l | |  |
| Mindre vanliga | Encefalitm, | | Myasthenia gravis, meningit |
| Ingen känd frekvens | Myasthenia gravisn, Guillain-Barrés syndromn, meningitn, transversell myelito | | Guillain-Barrés syndromh, encefalith, transversell myelito |
| **Hjärtat** | | | |
| Mindre vanliga | Myokarditp | | Myokardit |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** | | | |
| Mycket vanliga | Hosta/produktiv hosta | | Hosta/produktiv hosta |
| Vanliga | Pneumonitq, dysfoni | | Pneumonitq |
| Mindre vanliga | Interstitiell lungsjukdom | | Dysfoni, interstitiell lungsjukdom |
| **Magtarmkanalen** | | | |
| Mycket vanliga | Illamåended, diarré, förstoppningd, kräkningard | | Diarré, buksmärtar |
| Vanliga | Stomatitd,s, förhöjt amylas, buksmärtar, förhöjt lipas, kolitt, pankreatitu | | Förhöjt lipas, förhöjt amylas, kolitt, pankreatitu |
| Sällsynta | Celiakin | Celiakih |
| Ingen känd frekvens | Tarmperforationn, tjocktarmsperforationn | | Tarmperforationh, tjocktarmsperforationh |
| **Lever och gallvägar** | | | |
| Mycket vanliga | Förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferasv | | Förhöjt aspartataminotransferas/alaninaminotransferasv |
| Vanliga | Hepatitw | | Hepatitw |
| **Hud och subkutan vävnad** | | | |
| Mycket vanliga | Alopecid, hudutslagx, pruritus | | Hudutslagx, pruritus |
| Vanliga |  | | Dermatity, nattliga svettningar, |
| Mindre vanliga | Dermatit, nattliga svettningar, pemfigoid | | Pemfigoid |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** | | | |
| Mycket vanliga | Artralgi | |  |
| Vanliga | Myalgi | | Myalgi |
| Mindre vanliga | Myositz, polymyosit z, immunmedierad artritn | | Myosit z, polymyosit z, immunmedierad artrit, polymyalgia reumatika |
| Ingen känd frekvens | Polymyalgia reumatikan | |  |
| **Njurar och urinvägar** | | | |
| Vanliga | Förhöjt blodkreatinin, dysuri | | Förhöjt blodkreatinin, dysuri |
| Mindre vanliga | Nefrit,icke-infektiös cystit | | Nefritaa |
| Ingen känd frekvens |  | | Icke-infektiös cystith |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** | | | |
| Mycket vanliga | Trötthetd, pyrexi | | Pyrexi, perifert ödembb |
| Vanliga | Perifert ödembb | |  |
| **Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer** | | | |
| Vanliga | Infusionsrelaterad reaktioncc | | Infusionsrelaterad reaktioncc |

a Inkluderar laryngit, nasofaryngit, faryngit, rinit, sinusit, tonsillit, trakeobronkit och övre luftvägsinfektion.

b Inkluderar pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni och bakteriell pneumoni.

c Inkluderar periodontit, inflammation i pulpan, tandabscess och tandinfektion.

d Biverkningen förknippas enbart med biverkningar av cytostatika i Poseidon-studien.

e Inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofiler.

f Inkluderar minskat antal trombocyter och trombocytopeni.

g Inkluderar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar.

h Biverkningar observerades inte i HCC-poolen, men rapporterades hos patienter som behandlades med IMFINZI eller IMFINZI + tremelimumab i AstraZeneca-sponsrade kliniska studier.

i Inkluderar förhöjt tyreoideastimulerande hormon i blodet, hypotyreoidism samt immunmedierad hypotyreoidism.

j Inkluderar minskat tyreoideastimulerande hormon i blodet samt hypertyreoidism.

k Inkluderar autoimmun tyreoidit, immunmedierad tyreoidit, tyreoidit och subakut tyreoidit.

l Inkluderar perifer neuropati, parestesi och perifer sensorisk neuropati.

m Inkluderar encefalit och autoimmun encefalit.

n Biverkning observerades inte i POSEIDON-studien men rapporterades hos patienter som behandlats med IMFINZI eller IMFINZI + tremelimumab i kliniska studier utanför POSEIDON-datasetet.

o Rapporterades i studier utanför POSEIDON-studien och HCC-poolen.

p Inkluderar autoimmun myokardit.

q Inkluderar immunmedierad pneumonit och pneumonit.

r Inkluderar buksmärta, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken och flanksmärta.

s Inkluderar mukosal inflammation och stomatit.

t Inkluderar kolit, enterit och enterokolit.

u Inkluderar autoimmun pankreatit, pankreatit och akut pankreatit.

v Inkluderar förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjda leverenzymer och förhöjda transaminaser.

w Inkluderar autoimmun hepatit, hepatit, hepatocellulär skada, levertoxicitet, akut hepatit och immunmedierad hepatit.

x Inkluderar eksem, erytem, hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag, pruritiskt hudutslag och pustulärt hudutslag.

y Inkluderar dermatit och immunmedierad dermatit.

z inkluderar rabdomyolys, myosit och polymyosit.

aa Inkluderar autoimmun nefrit och immunmedierad nefrit.

bb Inkluderar perifert ödem och perifer svullnad.

cc Inkluderar infusionsrelaterad reaktion och urtikaria.

Beskrivning av utvalda biverkningar

IMFINZI associeras med immunmedierade biverkningar. De flesta av dessa, inklusive svåra reaktioner, gick över efter insättning av lämplig medicinsk behandling och/eller behandlingsmodifieringar. Data för nedanstående immunmedierade biverkningar kommer från den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi som inkluderar 4 642 patienter från studierna PACIFIC, HIMALAYA, ADRIATIC och ytterligare studier på patienter med olika solida tumörer, vid indikationer för vilka durvalumab inte är godkänt. I samtliga studier administrerades IMFINZI vid en dos på 10 mg/kg varannan vecka, 20 mg/kg var fjärde vecka eller 1 500 mg var tredje eller fjärde vecka. Detaljer för signifikanta biverkningar för IMFINZI givet i kombination med cytostatika presenteras om klinskt relevanta skillnader observerades jämfört med IMFINZI-monoterapi.

Data för följande immunmedierade biverkningar är även baserade på 2 280 patienter som fick IMFINZI 20 mg/kg var fjärde vecka i kombination med tremelimumab 1 mg/kg eller IMFINZI 1 500 mg i kombination med tremelimumab 75 mg var fjärde vecka. Detaljer för de signifikanta biverkningarna för IMFINZI i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling presenteras om kliniskt relevanta skillnader noterades i jämförelse med IMFINZI i kombination med tremelimumab.

Data för följande immunmedierade biverkningar återspeglar också den kombinerade säkerhetsdatabasen för IMFINZI i kombination med tremelimumab 300 mg, vilken inkluderar 462 patienter med HCC (HCC-poolen). I dessa två studier administrerades IMFINZI vid en dos på 1 500 mg i kombination med tremelimumab 300 mg var fjärde vecka.

Riktlinjerna för behandling av dessa biverkningar beskrivs i avsnitt 4.2 och 4.4.

*Immunmedierad pneumonit*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi (n = 4 642 multipla tumörtyper) uppkom immunmedierad pneumonit hos 147 (3,2 %) patienter, inklusive grad 3 hos 37 (0,8 %) patienter, grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter och grad 5 hos 10 (0,2 %) patienter. Mediantiden till debut var 56 dagar (intervall: 1‑1 308 dagar). Etthundrafjorton av de 147 patienterna behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag) och 4 patienter fick även andra immunsuppressiva medel inklusive infliximab och cyklosporin. IMFINZI sattes ut hos 60 patienter. Utläkning skedde för 85 patienter.

Immunmedierad pneumonit uppkom mer frekvent hos patienter i PACIFIC-studien som hade slutfört behandling med samtidig radiokemoterapi inom 1 till 42 dagar före studiebehandling inleddes (10,7 %), än hos övriga patienter i den kombinerade säkerhetsdatabasen (1,0 %).

I PACIFIC-studien, (n = 475 i IMFINZI-armen, och n = 234 i placeboarmen) uppkom immunmedierad pneumonit hos 47 (9,9 %) patienter i gruppen som behandlades med IMFINZI och 14 (6,0 %) patienter i placebogruppen, inklusive grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter som fick IMFINZI mot 6 (2,6 %) patienter som fick placebo och grad 5 (dödlig) hos 4 (0,8 %) patienter som fick IMFINZI mot 3 (1,3 %) patienter som fick placebo. Mediantiden till debut i gruppen som fick IMFINZI var 46 dagar (intervall: 2‑342 dagar) mot 57 dagar (intervall: 26‑253 dagar) i placebogruppen. I gruppen som fick IMFINZI behandlades alla patienter med systemiska kortikosteroider, inklusive 30 patienter som behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag) och 2 patienter fick dessutom infliximab. I placebogruppen behandlades alla patienter med systemiska kortikosteroider, inklusive 12 patienter som behandlades med höga doser kortikosteroider och 1 patient fick dessutom cyklofosfamid och takrolimus. Utläkning skedde för 29 patienter i gruppen som fick IMFINZI mot 6 i placebogruppen.

I ADRIATIC-studien med patienter med LS-SCLC (n = 262 i IMFINZI-armen och n = 265 i placeboarmen) uppkom immunmedierad pneumonit hos 31 (11,8 %) av patienterna i den IMFINZI‑behandlade gruppen och hos 8 (3,0 %) av patienterna i placebogruppen inklusive grad 3 hos 5 (1,9 %) av patienterna som fick IMFINZI jämfört med 1 (0,4 %) av patienterna som fick placebo och grad 5 (dödlig) hos 1 (0,4 %) av patienterna som fick IMFINZI. Mediantiden till debut i gruppen som fick IMFINZI var 55 dagar (intervall: 1–375 dagar) mot 65,5 dagar (intervall: 24‑124 dagar) i placebogruppen. I gruppen som fick IMFINZI behandlades alla patienter med systemiska kortikosteroider, inklusive 25 patienter som behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag) och 1 patient fick dessutom infliximab. I placebogruppen behandlades alla patienter med systemiska kortikosteroider, inklusive 7 patienter som behandlades med höga doser kortikosteroider. Utläkning skedde för 18 patienter i gruppen som fick IMFINZI mot 3 i placebogruppen.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad pneumonit hos 86 (3,8 %) patienter, inklusive grad 3 hos 30 (1,3 %) patienter, grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient och grad 5 (med dödlig utgång) hos 7 (0,3 %) patienter. Mediantiden för debut var 57 dagar (intervall: 8–912 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 79 av de 86 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Sju patienter fick även andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 39 patienter. Utläkning inträffade hos 51 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad pneumonit hos 6 (1,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (0,2 %) patient och grad 5 (med dödlig utgång) hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 29 dagar (intervall: 5–774 dagar). Sex patienter fick systemiska kortikosteroider och 5 av de 6 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). En patient fick även andra immunsuppressiva läkemedel. Behandlingen avbröts hos 2 patienter. Utläkning inträffade hos 3 patienter.

I DUO-E-studien inträffade immunmedierad pneumonit hos 5 (2,1 %) av 238 patienter som behandlades med platinabaserad cytostatikabehandling i kombination med IMFINZI, följt av IMFINZI i kombination med olaparib (armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib), inklusive grad 3 hos 3 (1,3 %) patienter. Mediantiden till debut var 85 dagar (intervall: 65–321 dagar). Fem patienter fick systemiska kortikosteroider, inklusive 4 patienter som fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Utläkning inträffade hos alla 5 patienterna.

*Immunmedierad hepatit*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad hepatit hos 120 (2,6 %) patienter, inklusive grad 3 hos 70 (1,5 %) patienter, grad 4 hos 9 (0,2 %) patient och grad 5 (dödlig) hos 6 (0,1 %) patienter. Mediantiden till debut var 36 dagar (intervall: 1‑644 dagar). Nittiofyra av de 120 patienterna behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Nio patienter fick dessutom andra immunsuppressiva medel inklusive mykofenolat. IMFINZI sattes ut hos 30 patienter. Utläkning skedde för 56 patienter.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad hepatit hos 80 (3,5 %) patienter, inklusive grad 3 hos 48 (2,1 %) patienter, grad 4 hos 8 (0,4 %) patienter och grad 5 (med dödlig utgång) hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden för debut var 36 dagar (intervall: 1–533 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 68 av de 80 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Åtta patienter fick även andra immunsuppressiva läkemedel. Behandlingen avbröts hos 27 patienter. Utläkning inträffade hos 47 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hepatit hos 34 (7,4 %) patienter, inklusive grad 3 hos 20 (4,3 %) patienter, grad 4 hos 1 (0,2 %) patient och grad 5 (med dödlig utgång) hos 3 (0,6 %) patienter. Mediantiden för debut var 29 dagar (intervall: 13–313 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 32 av de 34 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Nio patienter fick även andra immunsuppressiva medel. Behandlingen avbröts hos 10 patienter. Utläkning inträffade hos 13 patienter.

*Immunmedierad kolit*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad kolit eller diarré hos 79 (1,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 15 (0,3 %) patienter och grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden till debut var 72 dagar (intervall: 1‑920 dagar). Femtiofem av de 79 patienterna behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Fem patienter fick dessutom andra immunsuppressiva medel inklusive infliximab och mykofenolat. IMFINZI sattes ut hos 15 patienter. Utläkning skedde för 54 patienter.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad kolit eller diarré hos 167 (7,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 76 (3,3 %) patienter och grad 4 hos 3 (0,1 %) patienter. Mediantiden för debut var 57 dagar (intervall: 3‑906 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 151 av de 167 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tjugotvå patienter fick också andra immunsuppressiva läkemedel. Behandlingen avbröts hos 54 patienter. Utläkning inträffade hos 141 patienter.

Tarmperforation och tjocktarmsperforation rapporterades mindre vanligt hos patienter som fick IMFINZI i kombination med tremelimumab.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad kolit eller diarré hos 31 (6,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 17 (3,7 %) patienter. Mediantiden för debut var 23 dagar (intervall: 2–479 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 28 av de 31 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Fyra patienter fick även andra immunsuppressiva läkemedel. Behandlingen avbröts hos 5 patienter. Utläkning inträffade hos 29 patienter.

Tarmperforation observerades hos patienter som fick IMFINZI i kombination med tremelimumab (sällsynt) i studier utanför HCC-poolen.

*Immunmedierade endokrinopatier*

*Immunmedierad hypotyreoidism*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad hypotyreoidism hos 384 (8,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 7 (0,2 %) patienter. Mediantiden till debut var 90,5 dagar (intervall: 1‑951 dagar). Av de 384 patienterna behandlades 379 med hormonersättning och 7 patienter behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag) för immunmedierad hypotyreoidism. IMFINZI sattes ut hos en patient på grund av immunmedierad hypotyreoidism. Utläkning inträffade hos 79 patienter.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad hypotyreoidism hos 209 (9,2 %) patienter, inklusive grad 3 hos 6 (0,3 %) patienter. Mediantiden för debut var 85 dagar (intervall: 1‑624 dagar). Tretton patienter fick systemiska kortikosteroider och 8 av dessa 13 fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos 3 patienter. Utläkning inträffade hos 52 patienter. Immunmedierad hypotyreoidism föregicks av immunmedierad hypertyreoidism hos 25 patienter eller immunmedierad tyreoidit hos 2 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hypotyreoidism hos 46 (10,0 %) patienter. Mediantiden för debut var 85 dagar (intervall: 26–763 dagar). En patient fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Alla patienter behövde annan behandling, inklusive hormonersättningsbehandling. Utläkning inträffade hos 6 patienter. Immunmedierad hypotyreoidism föregicks av immunmedierad hypertyreoidism hos 4 patienter.

*Immunmedierad hypertyreoidism*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad hypertyreoidism hos 76 (1,6 %) patienter. Mediantiden till debut var 43 dagar (intervall: 1‑253 dagar). Sjuttioen av de 76 patienterna fick medicinsk behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare), 15 patienter fick systemiska kortikosteroider och 8 av de 15 patienterna behandlades med höga doser systemiska kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). IMFINZI sattes ut hos en patient på grund av immunmedierad hypertyreoidism. Utläkning skedde för 62 patienter. Trettioen patienter fick hypotyreoidism efter hypertyreoidism.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad hypertyreoidism hos 62 (2,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 5 (0,2 %) patienter. Mediantiden för debut var 33 dagar (intervall: 4–176 dagar). Arton patienter fick systemiska kortikosteroider och 11 av de 18 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). 53 patienter behövde annan behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare). En patient avbröt behandlingen på grund av hypertyreoidism. Utläkning inträffade hos 47 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hypertyreoidism hos 21 (4,5 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 30 dagar (intervall: 13–60 dagar). Fyra patienter fick systemiska kortikosteroider och alla 4 patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tjugo patienter behövde annan behandling (tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare). En patient avbröt behandlingen på grund av hypertyreoidism. Utläkning inträffade hos 17 patienter.

*Immunmedierad tyreoidit*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad tyreoidit hos 21 (0,5 %) patienter inklusive grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden till debut var 57 dagar (intervall: 14‑217 dagar). Av de 21 patienterna behandlades 18 patienter med hormonersättning och 3 patienter behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). IMFINZI sattes ut hos en patient på grund av immunmedierad tyreoidit. Utläkning inträffade hos 8 patienter. Fem patienter fick hypotyreoidism efter tyreoidit.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad tyreoidit hos 15 (0,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden för debut var 57 dagar (intervall: 22–141 dagar). Fem patienter fick systemiska kortikosteroider och 2 av de 5 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tretton patienter behövde annan behandling inklusive hormonersättningsbehandling, tiamazol, karbimazol, propyltiouracil, perklorat, kalciumkanalblockerare eller betablockerare. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av immunmedierad tyreoidit. Utläkning inträffade hos 5 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad tyreoidit hos 6 (1,3 %) patienter. Mediantiden för debut var 56 dagar (intervall: 7–84 dagar). Två patienter fick systemiska kortikosteroider och 1 av de 2 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Alla patienter behövde annan behandling, inklusive hormonersättningsbehandling. Utläkning inträffade hos 2 patienter.

*Immunmedierad binjurebarksvikt*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad binjurebarksvikt hos 24 (0,5 %) patienter, inklusive grad 3 hos 8 (0,2 %) patienter. Mediantiden till debut var 157,5 dagar (intervall: 20‑547 dagar). Alla 24 patienter fick systemiska kortikosteroider; 8 av de 24 patienterna behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). IMFINZI sattes ut hos en patient på grund av binjurebarksvikt. Utläkning skedde för 6 patienter.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad binjurebarksvikt hos 33 (1,4 %) patienter, inklusive grad 3 hos 16 (0,7 %) patienter och grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden för debut var 105 dagar (intervall: 20–428 dagar). Trettiotvå patienter fick systemiska kortikosteroider och 10 av de 32 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos en patient. Utläkning inträffade hos 11 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad binjurebarksvikt hos 6 (1,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 64 dagar (intervall: 43–504 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 1 av de 6 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Utläkning inträffade hos 2 patienter.

*Immunmedierad diabetes mellitus typ 1*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad diabetes mellitus typ 1 hos 5 (0,1 %) patienter, inklusive grad 3 hos 3 (0,1 %) patienter och grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Tiden till debut var 43 dagar (intervall: 29–631 dagar). Alla fem patienter behövde behandling med insulin. IMFINZI sattes ut permanent hos en patient. En patient återhämtade sig och en patient återhämtade sig med följdsjukdomar.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad diabetes mellitus typ 1 hos 6 (0,3 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient och grad 4 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Mediantiden för debut var 58 dagar (intervall: 7–220 dagar). Alla patienter behövde insulin. Behandlingen avbröts för 1 patient. Utläkning inträffade hos 1 patient.

*Immunmedierad hypofysit/hypopituitarism*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad hypofysit/hypopituitarism hos 6 (0,1 %) patienter, inklusive grad 3 hos 5 (0,1 %) patienter. Tiden till debut för händelserna var 85 dagar (intervall: 44–225 dagar). Tre patienter behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag), tre patienter avbröt behandling med IMFINZI på grund av immunmedierad hypofysit/hypopituitarism och utläkning inträffade hos 1 patient.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad hypofysit/hypopituitarism hos 16 (0,7 %) patienter, inklusive grad 3 hos 8 (0,4 %) patienter. Mediantiden för debut av biverkningarna var 123 dagar (intervall: 63–388 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 8 av de 16 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Fyra patienter behövde också endokrin behandling. Behandlingen avbröts hos 2 patienter. Utläkning inträffade hos 7 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad hypofysit/hypopituitarism hos 5 (1,1 %) patienter. Mediantiden för debut av biverkningarna var 149 dagar (intervall: 27–242 dagar). Fyra patienter fick systemiska kortikosteroider och 1 av de 4 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Tre patienter behövde också endokrin behandling. Utläkning inträffade hos 2 patienter.

*Immunmedierad nefrit*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierad nefrit hos 17 (0,4 %) patienter, inklusive grad 3 hos 4 (0,1 %) patienter och grad 4 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden till debut var 84 dagar (intervall: 4‑393 dagar). Tolv patienter behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag) och en patient fick dessutom mykofenolat. IMFINZI sattes ut hos 7 patienter. Utläkning skedde för 8 patienter.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierad nefrit hos 9 (0,4 %) patienter, inklusive grad 3 hos 1 (< 0,1 %) patient. Mediantiden för debut var 79 dagar (intervall: 39–183 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 7 patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos 3 patienter. Utläkning inträffade hos 5 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierad nefrit hos 4 (0,9 %) patienter, inklusive grad 3 hos 2 (0,4 %) patienter. Mediantiden för debut var 53 dagar (intervall: 26–242 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 3 av dessa 4 fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos 2 patienter. Utläkning inträffade hos 3 patienter.

*Immunmedierat hudutslag*

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid) hos 74 (1,6 %) patienter, inklusive grad 3 hos 20 (0,4 %) patienter. Mediantiden till debut var 56 dagar (intervall: 4‑600 dagar). Trettiosju av de 74 patienterna behandlades med höga doser kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). IMFINZI sattes ut hos 5 patienter. Utläkning skedde för 46 patienter.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid) hos 112 (4,9 %) patienter, inklusive grad 3 hos 17 (0,7 %) patienter. Mediantiden för debut var 35 dagar (intervall: 1–778 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 57 av de 112 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Behandlingen avbröts hos 10 patienter. Utläkning inträffade hos 65 patienter.

I HCC-poolen (n = 462) förekom immunmedierat hudutslag eller dermatit (inklusive pemfigoid) hos 26 (5,6 %) patienter, inklusive grad 3 hos 9 (1,9 %) patienter och grad 4 hos 1 (0,2 %) patient. Mediantiden för debut var 25 dagar (intervall: 2–933 dagar). Alla patienter fick systemiska kortikosteroider och 14 av de 26 patienterna fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). En patient fick andra immunsuppressiva läkemedel. Behandlingen avbröts hos 3 patienter. Utläkning inträffade hos 19 patienter.

I DUO-E-studien inträffade immunmedierade hudutslag hos 8 (3,4 %) av 238 patienter som behandlades med platinabaserad cytostatikabehandling i kombination med IMFINZI, följt av IMFINZI i kombination med olaparib (armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib), inklusive grad 3 hos 2 (0,8 %) patienter. Mediantiden till debut var 155 dagar (intervall: 2–308 dagar). Alla patienter fick högdosbehandling med kortikosteroider (minst 40 mg prednison eller motsvarande per dag). Utläkning inträffade hos alla 8 patienterna.

Infusionsrelaterade reaktioner

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI-monoterapi uppkom infusionsrelaterade reaktioner hos 70 (1,5 %) patienter, inklusive grad 3 hos 6 (0,1 %) patienter. Det fanns inga fall av grad 4 eller 5.

I den kombinerade säkerhetsdatabasen med IMFINZI i kombination med tremelimumab (n = 2 280) förekom infusionsrelaterade reaktioner hos 45 (2,0 %) patienter, inklusive grad 3 hos 2 (< 0,1 %) patienter. Det förekom inga händelser av grad 4 eller 5.

I DUO-E-studien inträffade infusionsrelaterade reaktioner hos 13 (5,5 %) av 238 patienter som behandlades med platinabaserad cytostatikabehandling i kombination med IMFINZI, följt av IMFINZI i kombination med olaparib (armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib), inklusive grad 3 hos 1 (0,4 %) patient. Inga biverkningar av grad 4 eller 5 förekom.

Erytroblastopeni

Erytroblastopeni (PRCA) har rapporterats när IMFINZI använts i kombination med olaparib. I en klinisk studie av patienter med endometriecancer som behandlades med IMFINZI i kombination med olaparib var incidensen av PRCA 1,6 %. Alla händelser var av CTCAE-grad 3 eller 4. Händelserna var hanterbara efter utsättning av både IMFINZI och olaparib. Majoriteten av händelserna hanterades med blodtransfusion och immunsuppression och var övergående. Det förekom inga händelser med dödlig utgång. För hantering, se avsnitt 4.4.

Laboratorieavvikelser

Hos patienter som behandlades med durvalumab monoterapi fick följande andel patienter en förvärrad laboratorieavvikelse till grad 3 eller 4 jämfört med baslinjen: 3,7 % för förhöjt alaninaminotransferas, 5,7 % för förhöjt aspartataminotransferas, 0,9 % för förhöjt blodkreatinin, 4,8 % för förhöjt amylas och 8,2 % för förhöjt lipas. Andelen patienter som fick en förändring av TSH från baslinjen som var ≤ ULN till alla grader > ULN var 20 % och andelen patienter som fick en förändring av TSH från baslinjen som var ≥ LLN till alla grader < LLN var 18,2 %.

Hos patienter som behandlades med durvalumab i kombination med cytostatika fick följande andel patienter en förvärrad laboratorieavvikelse till grad 3 eller 4 jämfört med baslinjen: 5,6 % för förhöjt alaninaminotransferas, 4,9 % för förhöjt aspartataminotransferas, 2,5 % för förhöjt blodkreatinin, 4,9 % för förhöjt amylas och 8,5 % för förhöjt lipas. Andelen patienter som fick en förändring av TSH från baslinjen som var ≤ ULN till alla grader > ULN var 23,9 % och andelen patienter som fick en förändring av TSH från baslinjen som var ≥ LLN till alla grader < LLN var 22,7 %.

Hos patienter som behandlades med IMFINZI i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling förändrades laboratorievärden från baslinjen till en laboratorieavvikelse av grad 3 eller 4 hos följande andel patienter: hos 6,2 % förhöjt alaninaminotransferas, hos 5,2 % förhöjt aspartataminotransferas, hos 4,0 % förhöjt blodkreatinin, hos 9,4 % förhöjt amylas och hos 13,6 % förhöjt lipas. Andelen patienter hos vilka förändringen av TSH från baslinjen som var ≤ ULN till > ULN var 24,8 % och andelen patienter hos vilka förändringen av TSH från baslinjen som var ≥ LLN till < LLN var 32,9 %.

Hos patienter som behandlades med IMFINZI i kombination med tremelimumab förändrades laboratorievärden från baslinjen till en laboratorieavvikelse av grad 3 eller 4 hos följande andel patienter: hos 5,1% förhöjt alaninaminotransferas, hos 5,8% förhöjt aspartataminotransferas, hos 1,0% förhöjt blodkreatinin, hos 5,9% förhöjt amylas och hos 11,3% förhöjt lipas. Andelen patienter hos vilka förändringen av TSH från baslinjen som var ≤ ULN till > ULN var 4,2 % och andelen patienter hos vilka förändringen av TSH från baslinjen som var ≥ LLN till < LLN var 17,2 %.

Hos patienter som behandlades med platinabaserad cytostatika i kombination med IMFINZI, följt av IMFINZI antingen som monoterapi (armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI) eller i kombination med olaparib (armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib), fick följande andel patienter en förvärrad laboratorieavvikelse till grad 3 eller 4 jämfört med baslinjen i armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI: 3,5 % för förhöjt alaninaminotransferas, 3,0 % för förhöjt aspartataminotransferas och 0,4 % för förhöjt blodkreatinin, samt enligt följande i armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib: 3,8 % för förhöjt alaninaminotransferas, 3,4 % för förhöjt aspartataminotransferas och 1,7 % för förhöjt blodkreatinin. Andelen patienter i armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI som fick en förändring av TSH från baslinjen som var ≤ ULN till > ULN var 27,2 %, och 24,3 % fick en förändring av TSH från baslinjen som var ≥ LLN till < LLN. Andelen patienter i armen med platinabaserad cytostatikabehandling- + IMFINZI + olaparib som fick en förändring av TSH från baslinjen som var ≤ ULN till > ULN var 28,6 %, och 20,1 % fick en förändring av TSH från baslinjen som var ≥ LLN till < LLN .

Klasseffekter av immuncheckpointhämmare

Följande biverkningar har rapporterats vid behandling med andra immuncheckpointhämmare och kan eventuellt uppträda även vid behandling med durvalumab: exokrin pankreasinsufficiens.

Immungenicitet

Immunogeniciteten för IMFINZI som monoterapi är baserad på poolade data från 3 069 patienter som behandlades med IMFINZI 10 mg/kg varannan vecka eller 20 mg/kg var fjärde vecka och var utvärderingsbara avseende förekomst av anti-läkemedelsantikroppar (ADA). Åttiofyra patienter (2,7 %) testade positivt för behandlingsutlösta ADA. Neutraliserande antikroppar (nAb) mot durvalumab detekterades hos 0,5 % (16/3 069) av patienterna. Förekomsten av ADA hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetik eller säkerhet. Antalet patienter är otillräckligt för att bestämma ADA:s påverkan på effekt.

I flera fas III-studier på patienter som behandlades med IMFINZI i kombination med andra läkemedel utvecklade 0 % till 10,1 % av patienterna behandlingsutlösta ADA. Neutraliserande antikroppar mot durvalumab detekterades hos 0 % till 1,7 % av patienterna som behandlades med IMFINZI i kombination med andra läkemedel. Förekomsten av ADA hade ingen märkbar effekt på farmakokinetik eller säkerhet.

Äldre

Inga övergripande skillnader vad gäller säkerhet har rapporterats mellan äldre (≥ 65 år) och yngre patienter.

I studierna PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1 och HIMALAYA var data avseende säkerhet för patienter i åldern 75 år och äldre för begränsade för att dra några slutsatser om denna population.

Hos patienter i första linjen med metastaserad NSCLC i POSEIDON-studien rapporterades några skillnader i säkerheten mellan äldre (≥ 65 år) och yngre patienter. Säkerhetsdata från patienter som är 75 år eller äldre är begränsade till totalt 74 patienter. Frekvensen av allvarliga biverkningar och andelen patienter som avbröt någon studiebehandling på grund av biverkningar var högre hos 35 patienter i åldern 75 år eller äldre som behandlades med IMFINZI i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling (45,7 %, respektive 28,6 %) jämfört med 39 patienter i åldern 75 år eller äldre som fick enbart platinabaserad cytostatikabehandling (35,9 %, respektive 20,5 %).

Hos patienter med resektabel NSCLC i AEGEAN-studien rapporterades några skillnader i säkerheten mellan äldre (≥ 65 år) och yngre patienter. Säkerhetsdata från patienter i åldern 75 år eller äldre är begränsade till 86 patienter i båda behandlingsarmarna. Frekvensen av allvarliga biverkningar var högre hos patienter i åldern 75 år eller äldre som fick IMFINZI i kombination med cytostatikabehandling jämfört med patienter som fick enbart cytostatikabehandling (26,5 %, respektive 10,8 %). Hos patienter i åldern 75 år eller äldre som fick IMFINZI i kombination med cytostatikabehandling var frekvensen av avbrytande av någon studiebehandling på grund av biverkningar högre jämfört med patienter som fick enbart cytostatikabehandling (16,3 %, respektive 8,1 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Överdosering**

Det finns ingen information om överdosering av durvalumab. I fall av överdosering bör patienter övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling bör sättas in omedelbart.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

**5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, PD-1/PDL-1 (Programmerad celldödsprotein 1/dödsligand 1) hämmare. ATC‑kod: L01FF03.

Verkningsmekanism

Uttryck av liganden (proteinet) för programmerad celldöd (PD‑L1) är ett adaptivt immunsvar som hjälper tumörer att undvika upptäckt och eliminering av immunsystemet. PD‑L1 kan induceras av inflammatoriska signaler (t.ex. IFN‑gamma) och kan uttryckas på både tumörceller och tumörassocierade immunceller i tumörens mikromiljö. PD‑L1 blockerar T‑cellers funktion och aktivering via interaktion med PD‑1 och CD80 (B7.1). Genom att binda till dess receptorer reducerar PD‑L1 cytotoxisk T‑cellsaktivitet, proliferation och cytokinproduktion.

Durvalumab är en helt human, immunglobulin G1‑kappa (IgG1κ) monoklonal antikropp som selektivt blockerar interaktionen mellan PD‑L1 och PD‑1 respektive CD80 (B7.1). Durvalumab inducerar inte antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC). Selektiv blockad av interaktioner mellan PD‑L1/PD‑1 och PD‑L1/CD80 förstärker antitumörimmunsvar och ökar T-cellsaktiveringen.

Kombinationen av tremelimumab (en CTLA-4-hämmare) och durvalumab (en PD-LI-hämmare) verkar för att öka antitumör-T-cellsaktiveringen och -funktionen i flera stadier av immunsvaret, vilket resulterar i bättre antitumörsvar. I murina syngena tumörmodeller resulterade dubbelblockad av PD-L1 och CTLA-4 i ökad antitumöraktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Durvalumabdoser på 10 mg/kg varannan vecka, 1 120 mg var tredje vecka eller 1 500 mg var fjärde vecka utvärderades i kliniska studier på NSCLC, ES‑SCLC och endometriecancer. Baserat på modellering och simulering av exponering, exponering-säkerhetsförhållanden och jämförelse av exponering-effektdata, finns det inga förväntade kliniskt signifikanta skillnader i effekt och säkerhet mellan durvalumabdoser på 10 mg/kg varannan vecka, 1 120 mg var tredje vecka och 1 500 mg var fjärde vecka.

*Resektabel NSCLC – AEGEAN-studien*

AEGEAN var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie i fas III som utformats för att utvärdera effekten av IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling som neoadjuvant behandling, följt av IMFINZI som monoterapi efter operation, hos patienter med resektabel NSCLC.

Patienter som har hög risk för recidiv och vars sjukdom ingår i den terapeutiska indikationen definieras enligt följande urvalskriterier, som återspeglar en patientpopulation med stadium IIA eller i utvalda fall stadium IIIB enligt 8:e upplagan av AJCC/UICC-klassificeringssystemet:

* alla patienter med en tumörstorlek ≥ 4 cm
* alla patienter med N1- eller N2-sjukdom (oavsett storlek på primärtumör), inklusive N2-sjukdom med flera stationer;
* patienter med multipla tumörnoduli i samma lob eller tumörer som involverar huvudbronkerna eller tumörer som tränger in i visceral pleura, bröstväggen (inklusive parietal pleura och superior sulcus-tumörer), diafragmanerven eller parietala delen av perikardium; eller tumörer som är associerade med atelektas eller obstruktiv pneumonit som sträcker sig till den hilära regionen eller involverar en del av lungan eller hela lungan.

Studien inkluderade patienter med tidigare obehandlad dokumenterad skvamös eller icke-skvamös NSCLC och ingen tidigare exponering för immunmedierad terapi, WHO/ECOG-funktionsstatus 0 eller 1 och minst en mållesion enligt RECIST 1.1. Före randomisering bekräftades tumörernas PD-L1-uttrycksstatus genom testet VENTANA PD-L1 (SP263).

Studien exkluderade patienter som hade aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun sjukdom eller som använt immunosuppressiva medel inom 14 dagar före den första dosen av durvalumab. Studiepopulationen för effektanalys (modifierad mITT-population [modified intent-to-treat]) exkluderade patienter med kända EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang. Efter en protokolländring krävdes lokal ALK-testning (förutom vid skvamös histologi) och central EGFR-testning. 51 patienter med EGFR-mutationer och 11 patienter med ALK-rearrangemang randomiserades till och behandlades i studien; dessa patienter inkluderades dock inte i mITT-effektanalysen och robusta slutsatser kan inte dras beträffande patienter med EGFR-mutationer eller ALK-rearrangemang.

Randomisering stratifierades enligt sjukdomsstadium (stadium II jämfört med stadium III) och enligt PD-L1-uttrycksstatus (TC < 1 % jämfört med TC ≥ 1 %).

Postoperativ strålbehandling (PORT) var tillåten för patienter för vilka det var indicerat enligt lokala riktlinjer. PORT skulle startas inom 8 veckor efter operation och adjuvant durvalumab/placebo måste då startas inom 3 veckor efter slutförandet av PORT.

I AEGEAN-studien randomiserades 802 patienter i förhållandet 1:1 till att få perioperativ IMFINZI (arm 1) eller placebo (arm 2) i kombination med neoadjuvant cytostatikabehandling. Överkorsning mellan studiearmarna var inte tillåtet.

* Arm 1: IMFINZI 1 500 mg + cytostatikabehandling var tredje vecka i upp till 4 cykler före operation, följt av IMFINZI 1 500 mg var fjärde vecka i upp till 12 cykler efter operation.
* Arm 2: Placebo + cytostatikabehandling var tredje vecka i upp till 4 cykler före operation, följt av placebo var fjärde vecka i upp till 12 cykler efter operation.

I de 2 behandlingsarmarna fick patienterna en av följande histologibaserade regimer med cytostatikabehandling:

* Skvamös NSCLC
  + Karboplatin + paklitaxel: karboplatin AUC 6 och paklitaxel 200 mg/m2 genom intravenös infusion dag 1 i varje 3-veckors cykel, i 4 cykler.
* Skvamös NSCLC
  + Cisplatin + gemcitabin: cisplatin 75 mg/m2 genom intravenös infusion dag 1 i varje 3-veckors cykel, i 4 cykler, och gemcitabin 1 250 mg/m2 genom intravenös infusion dag 1 och dag 8 i varje 3-veckors cykel, i 4 cykler.
* Icke-skvamös NSCLC
  + Pemetrexed + cisplatin: pemetrexed 500 mg/m2 och cisplatin 75 mg/m2 genom intravenös infusion dag 1 i varje 3-veckors cykel, i 4 cykler.
* Icke-skvamös NSCLC
  + Pemetrexed + karboplatin: pemetrexed 500 mg/m2 och karboplatin AUC 5 genom intravenös infusion dag 1 i varje 3-veckors cykel, i 4 cykler.

Vid ogynnsam tolerabilitet kunde patienterna när som helst byta från behandling med cisplatin till behandling med karboplatin. Till patienter med komorbiditeter eller som enligt prövarens bedömning inte tålde cisplatin kunde karboplatin AUC 5 administreras från cykel 1.

En tumörbedömning enligt RECIST 1.1 utfördes vid baslinjen och efter avslutad neoadjuvant period (före operation). Den första postoperativa DT/MRT-undersökningen av bröstkorgen och buken (inklusive hela levern och båda binjurarna) gjordes 5 veckor ± 2 veckor efter operation och före, men så nära som möjligt, insättandet av adjuvant behandling. Tumörbedömningar utfördes sedan var 12:e vecka (i förhållande till operationsdatumet) fram till vecka 48, var 24:e vecka (i förhållande till operationsdatumet) fram till vecka 192 (cirka 4 år), och därefter var 48:e vecka (i förhållande till operationsdatumet) fram till sjukdomsprogression som konstaterats radiologiskt enligt RECIST 1.1, återkallande av samtycket eller död. Överlevnadsbedömningar gjordes månad 2, 3 och 4 efter avslutad behandling och därefter varannan månad fram till månad 12, och sedan var tredje månad.

De primära effektmåtten i studien var patologisk komplett respons (pCR) enligt blindad central patologisk granskning, och händelsefri överlevnad (EFS) enligt blindad oberoende central granskning (BICR). OS var ett viktigt sekundärt effektmått.

Effektanalys utfördes baserat på 740 patienter i mITT-populationen: 366 patienter i arm 1 och 374 patienter i arm 2. Demografi och sjukdomskarakteristika vid baslinjen för populationen var följande: män (71,6 %), kvinnor (28,4 %), ålder ≥ 65 år (51,6 %), medianålder 65 år (intervall: 30–88 år), WHO/ECOG-funktionsstatus 0 (68,4 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 1 (31,6 %), vita (53,6 %), asiater (41,5 %), svarta eller afroamerikaner (0,9 %), Amerikas eller Alaskas ursprungsbefolkning (1,4 %), övriga etniciteter (2,6 %), latinamerikaner eller latino (16,1 %), icke-latinamerikaner eller latino (83,9 %), nuvarande eller tidigare rökare (85,5 %), patienter som aldrig rökt (14,5 %), skvamös histologi (48,6 %) och icke-skvamös histologi (50,7 %), stadium II (28,4 %), stadium III (71,6 %), PD-L1-uttrycksstatus TC ≥ 1 % (66,6 %), PD-L1-uttrycksstatus TC < 1 % (33,4 %).

I mITT-populationen genomgick 295 (80,6 %) patienter i arm 1 operation i kurativt syfte jämfört med 302 (80,7 %) patienter i arm 2. Antalet patienter som genomgick PORT var 26 (7,1 %) i arm 1 och 24 (6,4 %) i arm 2.

Vid den primära (förspecificerade) EFS-analysen (data vid brytpunkten: 10 november 2022), med en mognad på 31,9 % och en medianuppföljningstid för EFS hos censurerade patienter på 11,7 månader, visade studien en statistiskt signifikant förbättring i IMFINZI-armen jämfört med placeboarmen (HR = 0,68 [95 % KI: 0,53; 0,88], p = 0,003902).

Vid den uppdaterade (förspecificerade) EFS-analysen (data vid brytpunkten: 10 maj 2024) var medianuppföljningstiden för EFS hos censurerade patienter 25,9 månader. Vid denna analys testades inte OS formellt för statistisk signifikans; HR för OS var 0,89 (95 % KI: 0,70; 1,14) för IMFINZI-armen jämfört med placeboarmen.

**Tabell 5. Effektresultat för AEGEAN-studien (mITT)**

|  | **IMFINZI + cytostatikabehandling (N = 366)** | **Placebo + cytostatikabehandling (N = 374)** |
| --- | --- | --- |
| **EFSa,c** | | |
| Antal händelser, n (%) | 124 (33,9) | 165 (44,1) |
| Median-EFS (95 % KI) (månader) | NR (42,3; NR) | 30 (20,6, NR) |
| Riskkvot (95 % KI) | 0,69 (0,55, 0,88) | |
| **pCRa,b,c** | | |
| Antal patienter med respons | 63 | 16 |
| Responsfrekvens, % (95 % KI) | 17,21 (13,49, 21,48) | 4,28 (2,46, 6,85) |
| Skillnad i andelar, % (95 % KI) | 12,96 (8,67, 17,57) | |

a Resultaten baseras på uppdaterad (förspecificerad) EFS-analys (data vid brytpunkten: 10 maj 2024) och slutlig analys av pCR (data vid brytpunkten: 10 november 2022).

b Baserat på en förspecificerad interimanalys av pCR (data vid brytpunkten: 14 januari 2022) med n = 402 var pCR-frekvensen statistiskt signifikant (p = 0,000036) jämfört med signifikansnivån 0,0082 %.

c Det 2-sidiga p-värdet för pCR beräknades baserat på ett stratifierat CMH-test. Det 2-sidiga p-värdet för EFS beräknades baserat på ett stratifierat log-rank-test. Stratifieringsfaktorerna inkluderade PD-L1 vid baslinjen och sjukdomsstadium vid baslinjen. Gränsen för att deklarera statistisk signifikans för vart och ett av effektmåtten fastställdes enligt en Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O'Brien Fleming-metod (EFS = 0,9899 %, pCR = 0,0082 %, 2-sidig).

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurva för uppdaterad EFS-analys (data vid brytpunkten: 10 maj 2024)**

A graph showing a number of numbers

AI-generated content may be incorrect.

Sannolikhet för händelsefri överlevnad

IMFINZI + standardbehandling

placebo + standardbehandling

Median-EFS i månader (95 % KI)

IMFINZI + standardbehandling NR (42,3; NR)

placebo + standardbehandling 30 (20,6; NR)

HR (95 % KI): 0,69 (0,55; 0,88)

Antal riskpatienter

Tid från randomisering (månader)

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

IMFINZI + standardbehandling

placebo + standardbehandling

*NSCLC – PACIFIC studie*

Effekten av IMFINZI utvärderades i PACIFIC-studien, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 713 patienter med lokalt avancerad, icke-resektabel NSCLC. Patienterna hade slutfört minst 2 cykler av definitiv platinabaserad cytostatikabehandling med strålbehandling inom 1 till 42 dagar före studiestarten och hade en ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1. Nittiotvå procent av patienterna hade fått en total stråldos på 54 till 66 Gy. Studien exkluderade patienter som hade progredierat efter radiokemoterapi, patienter med tidigare exponering för en anti-PD‑1- eller anti-PD‑L1-antikropp, patienter med aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun sjukdom inom 2 år före studiestarten; immunbrist i anamnesen; svåra immunmedierade biverkningar i anamnesen; medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression, utom fysiologisk dos av systemiska kortikosteroider; aktiv tuberkulos eller hepatit B eller C eller hivinfektion eller patienter som fått levande försvagat vaccin inom 30 dagar före eller efter behandlingsstart med IMFINZI. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) eller 10 mg/kg placebo (n = 237) via intravenös infusion varannan vecka i upp till 12 månader eller fram till oacceptabel toxicitet eller bekräftad sjukdomsprogression. Randomisering stratifierades enligt kön, ålder (< 65 år mot ≥ 65 år) och rökningsstatus (rökare mot icke‑rökare). Patienter med sjukdomskontroll vid 12 månader fick alternativet att behandlas igen vid sjukdomsprogression. Tumörbedömningar utfördes var 8:e vecka under de första 12 månaderna och därefter var 12:e vecka.

Patienter skrevs in oberoende av deras tumör-PD-L1-uttrycksnivå. Där sådana fanns analyserades arkivprover av tumörvävnad, som tagits före radiokemoterapi, retrospektivt för PD-L1-uttryck på tumörceller (TC) med hjälp av VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-analysmetoden. Av de 713 patienter som randomiserats gav 63 % av patienterna ett vävnadsprov av tillräcklig kvalitet och kvantitet för bestämning av PD-L1-uttryck och 37 % var okända.

Demografin och sjukdomskarakteristik vid baslinjen var jämnt fördelade mellan studiearmarna. Baslinjedemografin för den totala studiepopulationen var följande: män (70 %), ålder ≥ 65 år (45 %), ålder ≥ 75 år (8 %), vita (69 %), asiater (27 %), övriga (4 %), rökare (16 %), tidigare rökare (75 %), patienter som aldrig rökt (9 %), ECOG-funktionsstatus 0 (49 %), ECOG-funktionsstatus 1 (51 %). Sjukdomskarakteristika var följande: stadium IIIA (53 %), stadium IIIB (45 %), histologiska subgrupper med skvamös (46 %), icke‑skvamös (54 %). Av 451 patienter med tillgängligt PD-L1-uttryck var 67 % TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1-24 % (32 %), PD L1 TC ≥ 25 % (35 %)] och 33 % var TC < 1 %.

Studiens två primära effektmått var progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) och total överlevnad (overall survival, OS) för IMFINZI jämfört med placebo. Sekundära effektmått inkluderade PFS vid 12 månader (PFS 12) och 18 månader (PFS 18) från randomisering och tid från randomisering till sekundär progression (PFS2). PFS bedömdes med blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR) enligt RECIST v1.1.

Studien uppvisade en statistiskt signifikant förbättring av PFS i den IMFINZI‑behandlade gruppen jämfört med placebogruppen [riskkvot, (hazard ratio, HR) = 0,52 (95 % KI: 0,42; 0,65), p < 0,0001]. Studien påvisade en statistiskt signifikant förbättring av OS i den IMFINZI-behandlade gruppen jämfört med placebogruppen [HR = 0,68 (95 % KI: 0,53; 0,87), p = 0,00251].

I uppföljningsanalysen efter 5 år med en medianuppföljning på 34,2 månader, visade IMFINZI fortsättningsvis förbättrad OS och PFS jämfört med placebo. Resultaten från den primära analysen avseende OS och PFS samt uppföljningsanalysen är sammanfattade i tabell 6.

**Tabell 6. Effektresultat för PACIFIC-studien**

|  | **Primär analysa** | | **Uppföljningsanalys efter 5 årb** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI**  **(n = 476)** | **Placebo**  **(n = 237)** | **IMFINZI**  **(n** **=** **476)** | **Placebo**  **(n** **=** **237)** |
| **OS** | | |  |  |
| Antal dödsfall (%) | 183 (38,4 %) | 116 (48,9 %) | 264 (55,5 %) | 155 (65,4 %) |
| **Median (månader)**  **(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) | |
| 2- sidigt p-värde | 0,00251 | |  | |
| **OS vid 24 månader (%)**  **(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-värde | 0,005 | |  | |
| **OS vid 48 månader (%)**  **(95 % KI)** |  |  | 49,7 %  (45,0 %; 54,2 %) | 36,3 %  (30,1 %; 42,6 %) |
| **OS vid 60 månader (%)**  **(95 % KI)** |  |  | 42,9 %  (38,2 %, 47,4 %) | 33,4 %  (27,3 %, 39,6 %) |
| **PFS** |  | | | |
| Antal händelser (%) | 214 (45,0 %) | 157 (66,2 %) | 268 (56,3 %) | 175 (73,8 %) |
| **Median för PFS (månader)**  **(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‑värde | p < 0,0001 | |  | |
| **PFS vid 12 månader (%)**  **(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 vid 18 månader (%)**  **(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 vid 48 månader (%)**  **(95 % KI)** |  |  | 35,0 %  (29,9 %; 40,1 %) | 19,9 %  (14,4 %; 26,1 %) |
| **PFS vid 60 månader (%)**  **(95 % KI)** |  |  | 33,1 %  (28,0 %, 38,2 %) | 19,0 %  (13,6 %, 25,2 %) |
| **PFS2c** |  | | | |
| **Median PFS2 (månader)**  **(95 % KI)** | 28,3  (25,1; 34,7) | 17,1  (14,5; 20,7) |  |  |
| HR (95 % KI) | 0,58 (0,46; 0,73) | |  | |
| p-värde | p < 0,0001 | |  | |

a Primär analys av PFS för data vid brytpunkten 13 februari 2017. Primär analys av OS och PFS2 för data vid brytpunkten 22 mars 2018.

b Uppföljningsanalys av OS och PFS för data vid brytpunkten 11 januari 2021.

c PFS2 definieras som tiden från datumet för randomisering till datumet för den sekundära progressionen (definieras enligt lokal standard för klinisk praxis) eller död.

NR: Not Reached (ej uppnått)

Kaplan-Meier-kurvor för OS och PFS från uppföljningsanalysen efter 5 år presenteras i figur 2 och 3.

**Figur** **2. Kaplan-Meier-kurva för OS**

**Chart, line chart







Description automatically generated**

Median OS (95 % KI)

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

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

Riskkvot (95 % KI): 0,72 (0,59, 0,89)

IMFINZI

Placebo

Sannolikhet för OS

Tid från randomisering (månader)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter med risk | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Månad | 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-kurva för PFS**

**Chart







Description automatically generated with low confidence**

Median PFS (95 % KI)

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

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

Riskkvot (95 % KI): 0,55 (0,45, 0,68)

IMFINZI

Placebo

Sannolikhet för PFS

Tid från randomisering (månader)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal patienter med risk | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Månad | 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 |

Förbättringarna i PFS och OS till fördel för patienter som fått IMFINZI jämfört med de som fått placebo sågs konsekvent i alla predefinierade subgrupper som analyserades, inklusive etnicitet, ålder, kön, rökningsanamnes, EGFR-mutationsstatus och histologi.

*Post-hoc-undergruppsanalys av PD-L1-uttryck*

Ytterligare undergruppsanalyser utfördes för att utvärdera effektiviteten av tumör-PD-L1-uttryck (≥ 25 %, 1-24 %, ≥ 1 %, < 1 %) och för patienter vars PD-L1-status inte kan fastslås (PD-L1 okänd). Resultaten för PFS och OS från uppföljningsanalysen efter 5 år är sammanfattade i figur 4, 5, 6 och 7.

**Figur 4. Kaplan‑Meier-kurva för OS för PD-L1 TC ≥** **1 %**

**Chart, line chart







Description automatically generated**

Median OS (95 % KI)

IMFINZI 63,1 (43,7, NR)

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

Riskkvot (95 % KI): 0,61 (0,44, 0,85)

Tid från randomisering (månader)

Sannolikhet för OS

IMFINZI

Placebo

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

**Figur 5. Kaplan‑Meier-kurva för PFS för PD-L1 TC ≥** **1 %**

**Chart, line chart







Description automatically generated**

Median PFS (95 % KI)

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

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

Riskkvot (95 % KI): 0,47 (0,35, 0,64)

IMFINZI

Placebo

Sannolikhet för PFS

Tid från randomisering (månader)

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

**Figur 6. “Forest plot” för OS för PD-L1-uttryck**

**Händelser/n (%)**

**IMFINZI Placebo**

264/476 (55,5 %) 155/237 (65,4 %)

103/212 (48,6 %) 56/91 (61,5 %)

51/115 (44,3 %) 27/44 (61,4 %)

52/97 (53,6 %) 29/47 (61,7 %)

59/90 (65,6 %) 35/58 (60,3 %)

102/174 (58,6 %) 64/88 (72,7 %)

Table







Description automatically generated

Alla patienter

PD-L1 TC ≥ 1 %

PD-L1 TC ≥ 25 %

PD-L1 TC 1-24 %

PD-L1 TC < 1 %

PD-L1 okänd

**Figur 7. “Forest plot” för PFS för PD-L1-uttryck**

**Händelser/n (%)**

**IMFINZI Placebo**

268/476 (56,3 %) 175/237 (73,8 %)

111/212 (52,4 %) 69/91 (75,8 %)

61/115 (53,0 %) 33/44 (75,0 %)

50/97 (51,5 %) 36/47 (76,6 %)

55/90 (61,1 %) 41/58 (70,7 %)

102/174 (58,6 %) 65/88 (73,9 %)

Table







Description automatically generated

Alla patienter

PD-L1 TC ≥ 1 %

PD-L1 TC ≥ 25 %

PD-L1 TC 1-24 %

PD-L1 TC < 1 %

PD-L1 okänd

Generellt överensstämde durvalumabs säkerhetsprofil för PD-L1 TC ≥ 1 %-undergruppen med “intent to treat”-populationen, liksom även för PD-L1 TC < 1 %-undergruppen.

*Patientrapporterade utfallsmått (Patient-reported outcomes, PRO)*

Patientrapporterade symtom, funktion och hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) samlades in med användning av EORTC QLQ‑C30 och dess lungcancermodul (EORTC QLQ‑LC13). LC13 och C30 bedömdes vid baslinjen och var fjärde vecka under de första 8 veckorna, följt av var åttonde vecka fram till slutet av behandlingsperioden eller utsättning av IMFINZI på grund av toxicitet eller sjukdomsprogression. Följsamheten var likartad mellan IMFINZI- och placebobehandlingsgrupperna (totalt 83 % mot 85,1 % av de utvärderingsbara formulären var ifyllda).

Vid baslinjen sågs inga skillnader i patientrapporterade symtom, funktion och HRQoL mellan IMFINZI- och placebogrupperna. Under hela studien fram till vecka 48 fanns det ingen kliniskt meningsfull skillnad mellan IMFINZI och placebogrupperna när det gällde symtom, funktion och HRQoL (enligt bedömning med en skillnad på mer än eller lika med 10 poäng).

*NSCLC – POSEIDON-studie*

POSEIDON-studien var en studie som utformats med syfte att utvärdera effekten av IMFINZI med eller utan tremelimumab i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling. POSEIDON var en randomiserad, öppen multicenterstudie på 1 013 patienter med metastaserad NSCLC utan sensibiliserande mutation i epidermala tillväxtfaktorreceptorer (EGFR) eller genomiska tumöravvikelser i anaplastisk lymfomkinas (ALK). Patienter med histologiskt eller cytologiskt dokumenterad metastaserad NSCLC var lämpliga att delta. Patienterna hade inte tidigare fått cytostatikabehandling eller någon annan systemisk behandling för metastaserad NSCLC. Före randomisering bekräftades PD‑L1-status hos patienternas tumörer genom testet Ventana PD-L1 (SP263). Patienterna hade en World Health Organisation (WHO)/East Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus på 0 eller 1 vid inskrivning i studien.

Patienter med följande exkluderades från studien: aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun sjukdom; aktiva och/eller obehandlade hjärnmetastaser; immunbrist i anamnesen; administrering av systemisk immunsuppression inom 14 dagar före behandlingsstart med IMFINZI eller tremelimumab, förutom fysiologisk dos av systemiska kortikosteroider; aktiv tuberkulos eller hepatit B eller C eller hivinfektion eller patienter som fått levande försvagat vaccin inom 30 dagar före eller efter behandlingsstart med IMFINZI och/eller tremelimumab (se avsnitt 4.4).

Randomisering stratifierades enligt PD-L1-uttryck i tumörceller (TC) (TC ≥ 50 % jämfört med TC < 50 %), sjukdomsstadium (stadium IVA jämfört med stadium IVB, enligt 8:e upplagan av American Joint Committee on Cancer), och histologi (icke-skvamös jämfört med skvamös).

Patienterna randomiserades 1:1:1 för att få:

* Arm 1: IMFINZI 1 500 mg med tremelimumab 75 mg och platinabaserad cytostatikabehandling var tredje vecka i 4 cykler, följt av IMFINZI 1 500 mg var fjärde vecka som monoterapi. En femte dos av tremelimumab 75 mg gavs vid vecka 16 tillsammans med 6:e dosen av IMFINZI.
* Arm 2: IMFINZI 1 500 mg och platinabaserad cytostatikabehandling var tredje vecka i 4 cykler, följt av IMFINZI 1 500 mg var fjärde vecka som monoterapi.
* Arm 3: Platinabaserad cytostatikabehandling var tredje vecka i 4 cykler. Patienterna kunde få ytterligare 2 cykler (totalt 6 cykler efter randomisering) enligt klinisk indikation, efter prövarens bedömning.

I de 3 behandlingsarmarna fick patienterna en av följande histologibaserade regimer med cytostatikabehandling:

* Icke-skvamös NSCLC
  + Pemetrexed 500 mg/m2 med karboplatin AUC 5–6 eller cisplatin 75 mg/m2 var tredje vecka. Underhållsbehandling med pemetrexed kunde ges om det inte var kontraindicerat enligt prövaren.
* Skvamös NSCLC
  + Gemcitabin 1 000 eller 1 250 mg/m2 på dag 1 och 8 med cisplatin 75 mg/m2 eller karboplatin AUC 5–6 på dag 1 var tredje vecka.
* Icke-skvamös eller skvamös NSCLC
  + Nab-paklitaxel 100 mg/m2 på dag 1, 8 och 15 med karboplatin AUC 5–6 på dag 1 var tredje vecka.

Tremelimumab gavs i upp till maximalt 5 doser om det inte förelåg sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. IMFINZI och histologibaserad underhållsbehandling med pemetrexed (i tillämpliga fall) fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Tumörbedömningar utfördes vid vecka 6 och vecka 12 från randomiseringsdatumet och därefter var 8:e vecka till bekräftad objektiv sjukdomsprogression. Överlevnadsbedömningar gjordes varannan månad efter avslutad behandling.

Studiens två primära effektmått var PFS och OS för IMFINZI + platinabaserad cytostatikabehandling jämfört med platinabaserad cytostatikabehandling enbart. De viktigaste sekundära effektmåtten för studien var PFS och OS för IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling och platinabaserad cytostatikabehandling enbart. De sekundära effektmåtten inkluderade objektiv svarsfrekvens (objective response rate, ORR) och svarstid (duration of response, DoR). PFS, ORR och DoR bedömdes med BICR enligt RECIST v1.1.

Demografin och sjukdomskarakteristika vid baslinjen var jämnt fördelade mellan studiearmarna. Baslinjedemografin för den totala studiepopulationen var följande: män (76,0 %), ålder ≥ 65 år (47,1 %), ålder ≥ 75 år (11,3 %) medianålder 64 år (intervall: 27 till 87 år), vita (55,9 %), asiater (34,6 %), svarta eller afroamerikaner (2,0 %), övriga (7,6 %), icke-latinamerikaner eller latino (84,2 %), nuvarande eller tidigare rökare (78,0 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 0 (33,4 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 1 (66,5 %). Sjukdomskarakteristika var följande: Stadium IVA (50,0 %), stadium IVB (49,6 %), histologiska subgrupper av skvamösa (36,9 %), icke-skvamösa (62,9 %), hjärnmetastaser (10,5 %) PD-L1-uttryck TC ≥ 50 % (28,8 %), PD-L1-uttryck TC < 50 % (71,1 %).

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring av OS med IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling jämfört med platinabaserad cytostatikabehandling enbart. IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med platinabaserad cytostatikabehandling enbart. Resultaten sammanfattas nedan.

**Tabell 7. Effektresultat för POSEIDON-studien**

|  | **Arm 1: IMFINZI+ tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling (n = 338)** | **Arm 3: Platinabaserad cytostatikabehandling**  **(n** **=** **337)** |
| --- | --- | --- |
| **OS**a |  |  |
| Antal dödsfall (%) | 251 (74,3) | 285 (84,6) |
| Median-OS (månader)  (95 % KI) | 14,0  (11,7; 16,1) | 11,7  (10,5; 13,1) |
| Riskkvot (95 % Kl) b | 0,77 (0,650; 0,916) | |
| p-värdec | 0,00304 | |
| **PFS**a |  |  |
| Antal händelser (%) | 238 (70,4) | 258 (76,6) |
| Median-PFS (månader)  (95 % KI) | 6,2  (5,0; 6,5) | 4,8  (4,6; 5,8) |
| Riskkvot (95 % Kl) b | 0,72 (0,600; 0,860) | |
| p-värdec | 0,00031 | |
| **ORR n (%)d,e** | 130 (38,8) | 81 (24,4) |
| Komplett respons n (%) | 2 (0,6) | 0 |
| Partiell respons n (%) | 128 (38,2) | 81 (24,4) |
| **Median DoR (månader)**  **(95 % KI)** d,e | 9,5  (7,2; NR) | 5,1  (4,4; 6,0) |

a Analys av PFS för data vid brytpunkten 24 juli 2019 (uppföljningstid i median 10,15 månader). Analys av OS för data vid brytpunkten 12 mars 2021 (uppföljningstid i median 34,86 månader). Gränserna för att förklara effekt (arm 1 jämfört med arm 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-sidig) fastställdes enligt en Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O’Brien-Fleming-metod. PFS bedömdes med blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR) enligt RECIST v1.1.

b Riskkvoter härleds med hjälp av en Cox pH-modell stratifierad efter PD-L1, histologi och sjukdomsstadium.

c 2-sidigt p-värde baserat på ett log-rank-test stratifierat enligt PD-L1, histologi och sjukdomsstadium.

d Bekräftad Objektiv Respons.

e Post-hoc-analys.

NR = Not Reached (ej uppnått), KI = konfidensintervall.

**Figur 8. Kaplan-Meier-kurva för OS**

Chart, line chart







Description automatically generated

**IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling**

**Platinabaserad cytostatikabehandling**

Sannolikhet för OS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median-OS | (95 % KI) |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling** | 14,0 | (11,7; 16,1) |
| **Platinabaserad cytostatikabehandling** | 11,7 | (10,5; 13,1) |
| Riskkvot (95 % KI) |  |  |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling** | 0,77 | (0,650; 0,916) |

Tid från randomisering (månader)

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

**Figur 9. Kaplan-Meier-kurva för PFS**

Chart, line chart







Description automatically generated

Sannolikhet för PFS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median-PFS | (95 % KI |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling** | 6,2 | (5,0; 6,5) |
| **Platinabaserad cytostatikabehandling** | 4,8 | (4,6; 5,8) |
| **Riskkvot (95 % KI)** |  |  |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling** | 0,72 | (0,600; 0,860) |

**IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling**

**Platinabaserad cytostatikabehandling**

Tid från randomisering (månader)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal riskpatienter | | | | | | | | | |
| Månad | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
| IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling | | | | | | | | | |
|  | 338 | 243 | 161 | 94 | 56 | 32 | 13 | 5 | 0 |
| Platinabaserad cytostatikabehandling | | | | | | | | | |
|  | 337 | 219 | 121 | 43 | 23 | 12 | 3 | 2 | 0 |

I figur 10 sammanfattas effektresultaten av OS efter tumörens PD-L1-uttryck i förspecificerade subgruppsanalyser.

**Figur 10. “Forest plot” för OS för PD-L1-uttryck för IMFINZI + tremelimumab + platinabaserad cytostatikabehandling jämfört med platinabaserad cytostatikabehandling**

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

**Chart, box and whisker chart







Description automatically generated**

Alla patienter

PD-L1 ≥ 50 %

PD-L1 < 50 %

PD-L1 ≥ 1 %

PD-L1 < 1 %

Riskkvot (95 % KI)

*Äldre*

Totalt 75 patienter i åldern ≥ 75 år inkluderades i armen som fick IMFINZI i kombination med tremelimumab och cytostatika (n = 35) och armen som fick enbart platinabaserad cytostatikabehandling (n = 40) i POSEIDON-studien. En explorativ riskvot på 1,05 (95 % KI: 0,64; 1,71) för OS observerades för IMFINZI i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling jämfört med platinabaserad cytostatikabehandling inom denna subgrupp i studien. På grund av den explorativa karaktären av denna subgruppsanalys kan inga definitiva slutsatser dras, men försiktighet rekommenderas om denna behandling övervägs för äldre patienter.

*SCLC – ADRIATIC-studie*

ADRIATIC var en studie som utformats med syfte att utvärdera effekten av IMFINZI med eller utan tremelimumab. ADRIATIC var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 730 patienter med histologiskt eller cytologiskt bekräftad LS‑SCLC (stadium I till III enligt AJCC-klassificeringshandboken, 8:e upplagan) och vars sjukdom inte hade progredierat efter samtidig radiokemoterapi. Patienter med tumörstadium I eller II måste vara medicinskt inoperabla enligt prövarens bedömning. Patienterna slutförde 4 cykler av definitiv platinabaserad radiokemoterapi, 60‑66 Gy en gång dagligen i 6 veckor eller 45 Gy två gånger dagligen i 3 veckor, med sista behandlingsgång inom 1 till 42 dagar före den första studiebehandlingsdosen. Profylaktisk kraniell bestrålning (PCI) kunde ges enligt prövarens bedömning efter radiokemoterapi och inom 1 till 42 dagar före den första studiebehandlingsdosen. Patienterna hade en WHO/ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1 vid inskrivning i studien.

Studien exkluderade patienter med aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun sjukdom inom 5 år från studiens början, anamnes på aktiv primär immunbrist; anamnes på grad ≥ 2 pneumonit eller aktiv tuberkulos eller hepatit B- eller hepatit C- eller hivinfektion och patienter med aktiv interstitiell lungsjukdom. Patienter med blandad histologi av SCLC och NSCLC exkluderades också.

Randomisering stratifierades enligt stadium (I/II jämfört med III) och PCI-behandling (ja vs. nej). Patienterna randomiserades 1:1:1 för att få:

* Arm 1: IMFINZI 1 500 mg + placebo var fjärde vecka i 4 cykler, följt av IMFINZI 1 500 mg var fjärde vecka.
* Arm 2: Placebo + en andra placebo var fjärde vecka i 4 cykler, följt av en enda placebo var fjärde vecka.
* Arm 3: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg var fjärde vecka i 4 cykler, följt av IMFINZI 1 500 mg var fjärde vecka.

När 600 patienter hade randomiserats till alla tre armar var randomiseringen till arm 3 slutförd och de följande 130 patienterna randomiserades 1:1 till antingen arm 1 eller 2, och fick antingen IMFINZI 1 500 mg var fjärde vecka eller placebo var fjärde vecka.

Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet, eller i högst 24 månader. Tumörbedömningar utfördes var 8:e vecka under de första 72 veckorna, därefter var 12:e vecka upp till 96 veckor och därefter var 24:e vecka.

Demografin och sjukdomskarakteristika vid baslinjen var jämnt fördelade mellan studiearmarna. Demografi och sjukdomskarakteristika för IMFINZI-armen och placeboarmarna vid baslinjen var följande: män (69,1 %), ålder ≥ 65 år (39,2 %), vita (50,4 %), svarta eller afroamerikaner (0,8 %), asiater (47,5 %), övriga (1,3 %), latinamerikaner eller latino (4,2 %), nuvarande rökare (22,3 %), tidigare rökare (68,5 %), patienter som aldrig rökt (9,2 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 0 (48,7 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 1 (51,3 %), stadium I (3,6 %), stadium II (9,1 %), stadium III (87,4 %).

Före randomiseringen fick alla patienter platinabaserad cytostatikabehandling (66,2 % cisplatin‑etoposid, 33,8 % karboplatin‑etoposid); 72,1 % av patienterna fick strålbehandling en gång dagligen (varav 92,4 % fick ≥ 60‑≤ 66 Gy en gång dagligen); 27,9 % fick strålbehandling två gånger dagligen (varav 96,6 % fick 45 Gy två gånger dagligen) och 53,8 % av patienterna fick PCI. Responsen på radiokemoterapi (CRT) var följande: komplett respons (12,3 %), partiell respons (73,8 %), stabil sjukdom (14,0 %).

Studiens två primära effektmått var OS och PFS för IMFINZI jämfört med placebo. Sekundära effektmått inkluderade ORR för IMFINZI jämfört med placebo. PFS och ORR bedömdes med blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR) enligt RECIST v1.1.

Vid en planerad interimsanalys visade studien en statistiskt signifikant förbättring av OS och PFS för IMFINZI jämfört med placebo. Se tabell 8 och figurerna 11 och 12.

**Tabell 8. Effektresultat för ADRIATIC-studien**

|  | **Arm 1: IMFINZI (n = 264)** | **Arm 2: Placebo (n = 266)** |
| --- | --- | --- |
| **OSa** | | |
| Antal dödsfall (%) | 115 (43,6) | 146 (54,9) |
| Median-OS (månader) (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‑värded | 0,01042 | |
| **PFSe** | | |
| Antal händelser (%) | 139 (52,7) | 169 (63,5) |
| Median-PFS (månader) (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‑värded | 0,01608 | |

a Medianuppföljningstiden för OS hos censurerade patienter var 37,19 månader för patienter som fick IMFINZI och 37,24 månader för patienter som fick placebo.

b Beräknad med Kaplan-Meier-tekniken. KI för median beräknades enligt Brookmeyer‑Crowley-metoden.

c Analysen för HR utfördes med stratifierad Cox proportionell riskmodell och det 2‑sidiga p-värdet baseras på stratifierat log‑rank-test, båda justerade för mottagen PCI-behandling.

d p-värde baserat på resultaten från den förplanerade interimsanalysen. Baserat på en Lan‑DeMets alpha-spending-funktion med O’Brien-Fleming-gränser och det faktiska antalet observerade händelser var gränsen för att deklarera statistisk signifikans för OS 0,01679 för 4,5 % total alpha och för PFS 0,02805 för 5 % total alpha (Lan och DeMets 1983).

e Bedömdes med blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR) enligt RECIST v1.1.

f Analysen för HR utfördes med stratifierad Cox proportionell riskmodell och det 2‑sidiga p‑värdet baserades på stratifierat log‑rank-test, båda justerade för tumörstadium (TNM-systemet) och PCI-behandling.

**Figur 11: Kaplan‑Meier-kurva för OS**

A graph showing a number of lines

Description automatically generated with medium confidence

IMFINZI

Placebo

Sannolikhet för OS

Tid från randomisering (månader)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal riskpatienter | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 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-kurva för PFS**

A black and white line drawing

Description automatically generated

Tid från randomisering (månader)

Sannolikhet för PFS

IMFINZI

Placebo

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal riskpatienter | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 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 utformad för att utvärdera effekten av IMFINZI med eller utan tremelimumab i kombination med etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin. CASPIAN var en randomiserad, öppen multicenterstudie på 805 behandlingsnaiva ES‑SCLC-patienter med WHO/ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1, kroppsvikt > 30 kg, lämpliga att behandlas med en platinabaserad cytostatikaregim som första linjens behandling mot SCLC, med förväntad livslängd ≥ 12 veckor, minst en mållesion enligt RECIST 1.1 och tillräcklig organ- och benmärgsfunktion. Patienter med asymtomatiska eller behandlade hjärnmetastaser kunde inkluderas. Studien exkluderade patienter med anamnes på strålbehandling i bröstet; anamnes på aktiv primär immunbrist; autoimmun sjukdom inklusive paraneoplastiskt syndrom (PNS); aktiv eller tidigare dokumenterad autoimmun eller inflammatorisk sjukdom; användning av systemiska immunosuppressiva medel inom 14 dagar före första dosen i behandlingen utom fysiologisk dos av systemiska kortikosteroider; aktiv tuberkulos eller hepatit B eller C eller HIV-infektion; eller patienter som fått levande, försvagat vaccin inom 30 dagar före eller efter påbörjad behandling med IMFINZI.

Randomiseringen stratifierades efter planerad platinabaserad (karboplatin eller cisplatin) behandling i cykel 1.

Patienterna randomiserades 1:1:1 för att få:

* Arm 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin.
* Arm 2: IMFINZI 1 500 mg + etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin.
* Arm 3: Antingen karboplatin (AUC 5 eller 6 mg/ml/min) eller cisplatin (75‑80 mg/m2) dag 1 och etoposid (80‑100 mg/m2) intravenöst dag 1, 2, och 3 i varje 21‑dagars cykel i mellan 4 ‑ 6 cykler.

För patienter som randomiserades till arm 1 och 2, begränsades etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin till var tredje vecka i 4 cykler efter randomisering. IMFINZI-monoterapi fortsatte var fjärde vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Administrering av IMFINZI-monoterapi tilläts efter sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och hade klinisk nytta av behandlingen enligt läkarens bedömning.

Patienter som randomiserats till arm 3 tilläts få upp till totalt 6 cykler med etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin. Efter avslutad behandling med etoposid + platina var PCI tillåten endast i arm 3 enligt läkarens bedömning.

Tumörbedömningar utfördes vecka 6 och vecka 12 från randomiseringsdagen, och sedan var 8:e vecka till bekräftad objektiv sjukdomsprogression. Utvärdering av överlevnad utfördes varannan månad efter avslutad behandling.

Primärt effektmått i studien var OS för IMFINZI + etoposid + platina (arm 2) jämfört med enbart etoposid + platina (arm 3) och IMFINZI + tremelimumab + etoposid + platina (arm 1) jämfört med enbart etoposid + platina (arm 3). Huvudsakligt sekundärt effektmått var PFS. Andra sekundära effektmått var ORR, OS och PFS-milstolpar och PRO. PFS och ORR utvärderades med hjälp av prövarutvärdering enligt RECIST v1.1.

Demografin och sjukdomskarakteristiken vid baslinjen var jämnt fördelade mellan de två studiearmarna (268 patienter i arm 2 och 269 patienter i arm 3). Baslinjedemografin för den totala studiepopulationen var följande: män (69,6 %), ålder ≥ 65 år (39,6 %), medianålder 63 år (intervall 28‑82 år), vita (83,8 %), asiater (14,5 %), svarta eller afroamerikaner (0,9 %), övriga (0,6 %), icke latinamerikanska eller latino (96,1 %), nuvarande eller tidigare rökare (93,1 %), patienter som aldrig rökt (6,9 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 0 (35,2 %), WHO/ECOG-funktionsstatus 1 (64,8 %), stadium IV 90,3 %, 24,6 % av patienterna fick cisplatin och 74,1 % av patienterna fick karboplatin. I arm 3 fick 56,8 % av patienterna 6 cykler av etoposid + platina och 7,8 % av patienterna fick PCI.

Vid en planerad interimsanalys (primär) visade studien en statistiskt signifikant förbättring av OS med IMFINZI + etoposid + platina (arm 2) jämfört med enbart etoposid + platina (arm 3) [HR=0,73 (95 % KI: 0,591, 0,909), p=0,0047]. Även om signifikansen inte testats formellt visade IMFINZI + etoposid + platina en förbättring av PFS jämfört med enbart etoposid + platina [HR=0,78 (95 % KI: 0,645, 0,936)].

Resultaten från den planerade slutliga analysen avseende PFS, ORR och DoR (data vid brytpunkten: 27 januari 2020) är sammanfattade i tabell 9. Kaplan-Meier-kurvan för PFS presenteras i figur 14.

Resultaten från den planerade långsiktiga uppföljningsanalysen avseende OS (data vid brytpunkten: 22 mars 2021) (medianuppföljning: 39,3 månader) presenteras i tabell 9. IMFINZI + etoposid + platina (arm 2) jämfört med etoposid + platina (arm 3) visade fortsättningsvis ihållande förbättring i OS. Kaplan-Meier-kurvan för OS presenteras i figur 13.

**Tabell 9. Effektresultat för CASPIAN-studien**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Slutlig analysa** | | **Långsiktig uppföljningsanalysb** | |
|  | **Arm 2: IMFINZI + etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin**  **(n=268)** | **Arm 3: etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin**  **(n=269)** | **Arm 2: IMFINZI + etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin**  **(n=268)** | **Arm 3: etoposid och antingen karboplatin eller cisplatin**  **(n=269)** |
| **OS** |  | |  |  |
| Antal dödsfall (%) | 210 (78,4) | 231 (85,9) | 221 (82,5) | 248 (92,2) |
| **Median OS (månader)**  **(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-värded | 0,0032 | | 0,0003 | |
| **OS vid 18 månader (%) (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 vid 36 månader (%) (95 % KI)** |  |  | 17,6 (13,3, 22,4) | 5,8 (3,4, 9,1) |
| **PFS** |  | |  |  |
| Antal händelser (%) | 234 (87,3) | 236 (87,7) |  |  |
| **Median PFS (månader)**  **(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 vid 6 månader (%)**  **(95% KI)** | 45,4  (39,3, 51,3) | 45,8  (39,5, 51,9) |  |  |
| **PFS vid 12 månader (%) (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) |  |  |
| Komplett respons n (%) | 7 (2,6) | 2 (0,7) |  |  |
| Partiell respons n (%) | 175 (65,3) | 154 (57,2) |  |  |
| **Median DoR (månader)**  **(95 % KI)e,f** | 5,1  (4,9, 5,3) | 5,1  (4,8, 5,3) |  |  |

a  Slutlig analys av PFS, ORR och DoR för data vid brytpunkten 27 januari 2020.

b Långsiktig uppföljningsanalys av OS för data vid brytpunkten 22 mars 2021.

c Analysen utfördes med hjälp av stratifierat log-rank test, justerat för planerad platina-behandling i cykel 1 (karboplatin eller cisplatin), och med hjälp av rank-test för associering.

d Vid interimsanalysen (data cut-off 11 mars 2019) var OS p-värdet 0,0047, vilket uppfyllde kravet på statistisk signifikans jämfört med tröskelvärdet på 0,0178 för 4 % total 2-sidig alpha enligt Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O'Brien Fleming-gränser med faktiskt antal observerade händelser.

e Bekräftad Objektiv Respons.

f Post-hoc-analys.

**Figur 13. Kaplan-Meier-kurva för OS**

Chart







Description automatically generated

IMFINZI+etoposid+platina

etoposid+platina

censurerad

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

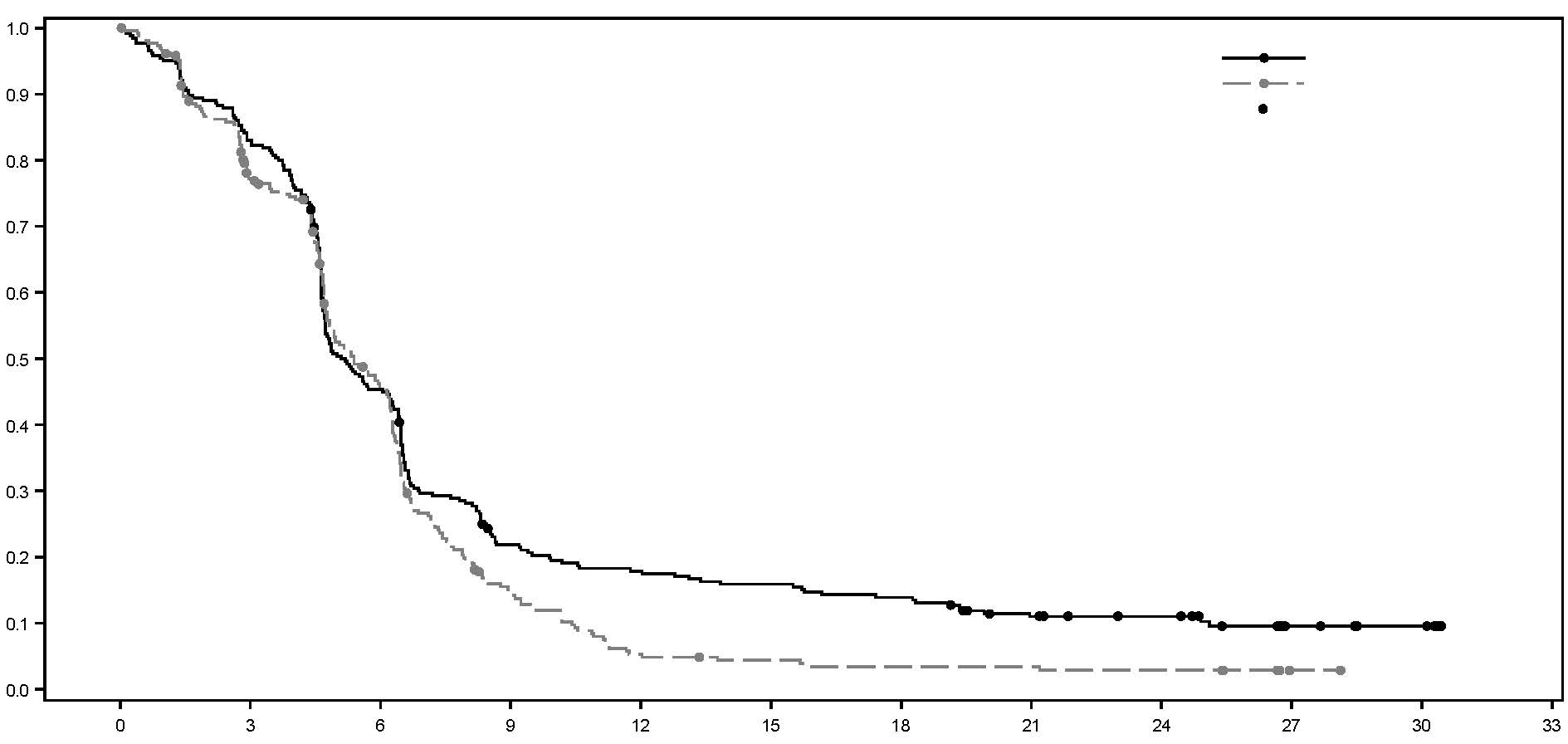
|  |
| --- |
| Riskkvot (95% KI) |
| IMFINZI + etoposid + platina vs. etoposid + platina: 0,71 (0,595, 0,858) |

Sannolikhet för OS

Tid från randomisering (månader)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Antal riskpatienter | 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-kurva för PFS**

****

Sannolikhet för PFS

IMFINZI+etoposid+platina

censurerad

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

etoposid+platina

|  |
| --- |
| Riskkvot (95% KI) |
| IMFINZI + etoposid + platina vs. etoposid + platina: 0,80 (0,665, 0,959) |

Tid från randomisering (månader)

| Antal riskpatienter | 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 |

*Subgruppsanalys*

Förbättringen av OS för patienter som fick IMFINZI + etoposid + platina jämfört med dem som fick enbart etoposid + platina observerades konsekvent i de förspecificerade subgrupperna baserade på demografi, geografisk region, användning av karboplatin eller cisplatin och sjukdomskarakteristika.

*BTC – TOPAZ-1-studie*

TOPAZ-1 var en studie utformad för att utvärdera effekten av IMFINZI i kombination med gemcitabin och cisplatin. TOPAZ-1 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 685 patienter med icke-resektabel eller metastaserad BTC (inklusive intrahepatiskt och extrahepatiskt kolangiokarcinom och gallblåsecancer) och ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1. Patienterna hade inte tidigare fått behandling för avancerad/icke-resektabel sjukdom. Patienter som utvecklade återkommande sjukdom > 6 månader efter operation och/eller avslutad adjuvant behandling inkluderades. Patienter måste ha haft en adekvat organ- och benmärgsfunktion och ha haft acceptabla serumbilirubinnivåer (≤ 2,0 x övre normalgräns [ULN]) och kliniskt signifikanta gallvägsobstruktioner måste ha försvunnit före randomiseringen.

Från studien exkluderades patienter med ampullärt carcinom, med hjärnmetastaser, aktiva eller tidigare dokumenterade autoimmuna eller inflammatoriska sjukdomar, hivinfektion eller aktiva infektioner, inklusive tuberkulos eller hepatit C eller patienter med pågående eller tidigare användning av immunsuppressiva läkemedel inom 14 dagar före den första dosen av IMFINZI. Patienter med aktiv HBV fick delta om de fick antiviral behandling.

Randomisering stratifierades enligt sjukdomsstatus (intialt icke-resektabel vs. återkommande) och primärt tumörläge (intrahepatiskt kolangiokarcinom vs. extrahepatiskt kolangiokarcinom vs. gallblåsecancer).

Patienterna randomiserades 1:1 för att få:

* Arm 1: IMFINZI 1 500 mg administrerat dag 1 + gemcitabin 1 000 mg/m2 och cisplatin 25 mg/m2 (var och ett  administrerat dagarna 1 och 8) var tredje vecka (21 dagar) i upp till 8 cykler, följt av IMFINZI 1 500 mg var fjärde vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, eller
* Arm 2: Placebo administrerat dag 1 + gemcitabin 1 000 mg/m2 och cisplatin 25 mg/m2 (var och ett administrerat dagarna 1 och 8) var tredje vecka (21 dagar) i upp ill 8 cykler, följt av placebo var fjärde vecka fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Tumörbedömningar utfördes var sjätte vecka under de första 24 veckorna efter randomiseringsdatumet och därefter var 8:e vecka till bekräftad objektiv sjukdomsprogression.

Det primära effektmåttet i studien var OS och det huvudsakliga sekundära effektmåttet var PFS. Andra sekundära effektmått var ORR, DoR och PRO. PFS, ORR och DoR var prövarutvärderade enligt RECIST v1.1.

Demografin och sjukdomskarakteristiken vid baslinjen var jämnt fördelade mellan de två studiearmarna (341 patienter i arm 1 och 344 patienter i arm 2). Baslinjedemografin för den totala studiepopulationen var följande: män (50,4 %), ålder < 65 år (53,3 %), vita (37,2 %), asiater (56,4 %), svarta eller afroamerikaner (2,0 %), andra (4,2 %), icke-latinamerikanska eller latino (93,1%), ECOG-funktionsstatus 0 (49,1 %), vs. funktionsstatus 1 (50,9 %), primärt tumörläge (intrahepatisk gallgång 55,9 %, extrahepatisk gallgång 19,1 % och gallblåsa 25,0 %), sjukdomsstatus [återkommande (19,1 %) vs. icke-resektabel (80,7 %), metastaserad (86,0 %) vs. lokalt avancerad (13,9 %)]. PD-L1-uttryck utvärderades på tumör- och immunceller med hjälp av Ventana PD-L1 (SP263)-analysen och TAP-algoritmen (tumour area positivity), 58,7 % av patienterna hade TAP ≥ 1 % och 30,1 % TAP < 1 %.

OS och PFS var formellt testade vid en förplanerad interimsanalys (data vid brytpunkten 11 augusti 2021) efter en medianuppföljning på 9,8 månader. Effektresultaten presenteras i tabell 10 och figur 16. Mognaden för OS var 62 % och mognaden för PFS 84 %. IMFINZI + cytostatika (arm 1) visade statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo + cytostatika (arm 2) i OS och PFS.

**Tabell 10. Effektresultat för TOPAZ-1-studiena**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI + gemcitabin och cisplatin**  **(n = 341)** | **Placebo + gemcitabin och cisplatin**  **(n = 344)** |
| **OS** |  |  |
| Antal dödsfall (%) | 198 (58,1) | 226 (65,7) |
| **Median-OS (månader) (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-värdec,d | 0,021 | |
| Medianuppföljning hos alla patienter (månader) | 10,2 | 9,5 |
| **PFS** |  |  |
| Antal händelser (%) | 276 (80,9) | 297 (86,3) |
| **Median PFS (månader) (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-värdec,e | 0,001 | |
| Medianuppföljning hos alla patienter (månader) | 7,2 | 5,6 |
| **ORRf** | 91 (26,7) | 64 (18,7) |
| Komplett respons n (%) | 7 (2,1) | 2 (0,6) |
| Partiell respons n (%) | 84 (24,6) | 62 (18,1) |
| **DoR** |  | |
| **Median DoR (månader)**  **(95 % KI)b** | 6,4 (5,9; 8,1) | 6,2 (4,4; 7,3) |

a Analys för data vid brytpunkten 11 augusti 2021.

b Beräknad med Kaplan-Meier-tekniken. KI för median beräknades enligt Brookmeyer-Crowley-metoden.

c Analysen för HR utfördes med stratifierad Cox proportionell riskmodell och 2‑sidigt p-värde baserades på stratifierat log-rank-test, båda justerade för sjukdomsstatus och primärt tumörläge.

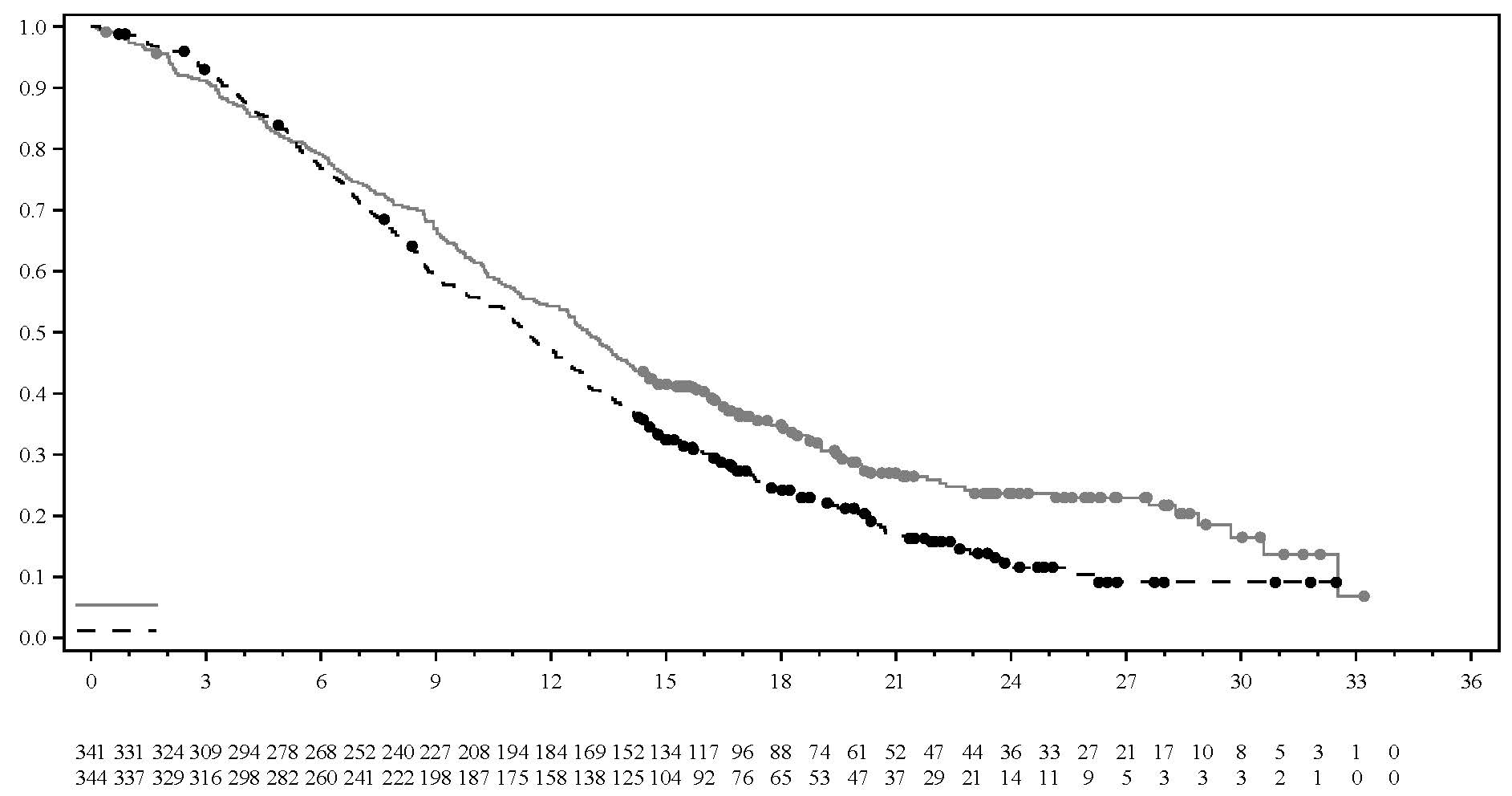
d Vid interimsanalysen (data vid brytpunkten 11 augusti 2021) var OS p-värdet 0,021, vilket uppfyllde kravet på statistisk signifikans jämfört med tröskelvärdet på 0,03 för 4,9 % total 2-sidig alpha enligt Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O’Brien Fleming-gränser med faktiskt antal observerade händelser.

e Vid interimsanalysen (data vid brytpunkten 11 augusti 2021) var PFS p-värdet 0,001, vilket uppfyllde kravet på statistisk signifikans jämfört med tröskelvärdet på 0,0481 för 4,9 % total 2-sidig alpha enligt Lan-DeMets alpha-spending-funktion med Pocock-gränser med faktiskt antal observerade händelser.

f Bekräftad objektiv respons

En ytterligare planerad uppföljningsanalys av OS (data vid brytpunkten 25 februari 2022) utfördes 6,5 månader efter interimsanalysen med en OS-mognad på 77 %. IMFINZI + cytostatika visade fortsättningsvis förbättring i OS jämfört med enbart cytostatika [HR = 0,76, (95 % KI: 0,64, 0,91)] och medianuppföljningen ökade till 12 månader.

**Figur 15: Kaplan-Meier-kurva för OS, uppföljningsanalys av OS för data vid brytpunkten 25 februari 2022**



Median OS i månader (95 % KI)

IMFINZI + cytostatika 12,9 (11,6, 14,1)

Placebo + cytostatika 11,3 (10,1, 12,5)

Riskkvot (95 % KI)

IMFINZI + cytostatika vs cytostatika 0,76 (0.64, 0.91)

Sannoliket för OS

IMFINZI + cytostatika (N = 341)

Cytostatika (N = 344)

Antal riskpatienter

IMFINZI + cytostatika

Cytostatika:

Tid från randomisering (månader)

**Figur 16: Kaplan-Meier-kurva för PFS, inferentiell (primär) analys för data vid brytpunkten 11 augusti 2021**

**Chart







Description automatically generated**

Antal riskpatienter

IMFINZI + cytostatika

Cytostatika

IMFINZI + cytostatika (N = 341)

Cytostatika (N = 344)

Sannolikhet för PFS

Tid från randomisering (månader)

Median PFS i månader (95 % KI)

IMFINZI + cytostatika 7,2 (6,7, 7,4)

Placebo + cytostatika 5,7 (5,6, 6,7)

Riskkvot (95 % KI):

IMFINZI + cytostatika vs cytostatika 0,75 (0,63, 0,89)

*HCC – HIMALAYA-studie*

Effekten av IMFINZI som monoterapi och i kombination med en engångsdos av tremelimumab 300 mg utvärderades i HIMALAYA-studien, en randomiserad, öppen multicenterstudie på patienter med bekräftad icke-resektabel HCC som inte tidigare har fått systemisk behandling för HCC. Studien inkluderade patienter med levercancer av typen Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadium C eller B (ej lämplig för lokoregional behandling) och Child-Pugh Score klass A.

Studien exkluderade patienter med hjärnmetastaser eller anamnes på hjärnmetastaser, samtidig infektion av hepatit B-virus och hepatit C-virus; aktiv eller tidigare dokumenterad gastrointestinal (GI) blödning inom 12 månader; ascites som kräver icke-farmakologisk intervention inom 6 månader; leverencefalopati inom 12 månader före behandlingsstart; aktiva eller tidigare dokumenterade autoimmuna eller inflammatoriska sjukdomar.

Patienter med esofagusvaricer inkluderades, förutom patienter med aktiv eller tidigare dokumenterad gastrointestinal blödning inom 12 månader före studiestart.

Randomiseringen stratifierades enligt makrovaskulär invasion (MVI) (ja vs. nej), etiologi av leversjukdom (bekräftat hepatit B-virus vs. bekräftat hepatit C-virus vs. andra) och ECOG-funktionsstatus (0 vs. 1). I HIMALAYA-studien randomiserades 1 171 patienter (1:1:1) till att få:

* IMFINZI: durvalumab 1 500 mg var fjärde vecka.
* Tremelimumab 300 mg som en engångsdos + IMFINZI 1 500 mg; följt av IMFINZI 1 500 mg var fjärde vecka.
* Sorafenib 400 mg två gånger dagligen.

Tumörbedömningar gjordes var 8:e vecka under de första 12 månaderna och därefter var 12:e vecka. Överlevnadsbedömningar gjordes varje månad under de första 3 månaderna efter avslutad behandling och därefter varannan månad.

Det primära effektmåttet var överlägsenhet i OS för jämförelse av IMFINZI i kombination med en engångsdos av tremelimumab vs. sorafenib. De viktigaste sekundära målen var icke-underlägsenhet i OS följt av överlägsenhet för jämförelse av IMFINZI vs. sorafenib. Andra sekundära effektmått inkluderade PFS, prövarbedömda ORR och DoR enligt RECIST v1.1.

Demografin och sjukdomskarakteristika vid baslinjen var jämnt fördelade i studiearmarna. Baslinjedemografin för den totala studiepopulationen var följande: män (83,7 %), ålder < 65 år (50,4 %), vita (44,6 %), asiater (50,7 %), svarta eller afroamerikaner (1,7 %), övriga etniciteter (2,3 %), ECOG-funktionsstatus 0 (62,6 %), Child-Pugh Score klass A (99,5%), makrovaskulär invasion (25,2 %), extrahepatisk spridning (53,4 %), AFP vid baslinjen < 400 ng/ml (63,7 %), AFP vid baslinjen ≥ 400 ng/ml (34,5 %), viral etiologi; hepatit B (30,6%), hepatit C (27,2%), icke-infekterade (42,2%), utvärderbara PD-L1-data (86,3 %), PD-L1 TAP (Tumour area positivity) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [analysen Ventana PD-L1 (SP263)].

Resultaten presenteras i tabell 11, figur 17 och figur 18.

**Tabell 11. Effektresultat för HIMALAYA-studien för IMFINZI som ges i kombination med en engångsdos av tremelimumab 300 mg och IMFINZI som monoterapi jämfört med sorafenib**

|  | **IMFINZI + tremelimumab 300 mg**  **(n = 393)** | **Sorafenib**  **(n = 389)** | **IMFINZI**  **(n = 389)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Varaktighet av uppföljningen** | | | |
| Medianvaraktighet av uppföljningen (månader)a | 33,2 | 32,2 | 32,6 |
| **OS** | | | |
| Antal dödsfall (%) | 262 (66,7) | 293 (75,3) | 280 (72,0) |
| **Median-OS (månader)**  **(95 % KI)** | **16,4**  **(14,2; 19,6)** | **13,8**  **(12,3; 16,1)** | **16,6**  **(14,1; 19,1)** |
| Riskkvot (95 % KI)b,c | 0,78 (0,66; 0,92) | | - |
| p-värded | 0,0035 | | - |
| Riskkvot (95 % KI)b,c,e | - | 0,86 (0,73; 1,03) | |
| **PFS** | | | |
| Antal händelser (%) | 335 (85,2) | 327 (84,1) | 345 (88,7) |
| **Median PFS (månader)**  **(95 % KI)** | 3,78  (3,68–5,32) | 4,07  (3,75–5,49) | 3,65  (3,19–3,75) |
| Riskkvot (95 % KI) | 0,90 (0,77; 1,05) | | **-** |
| Riskkvot (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) |
| Partiell respons n (%) | 67 (17,0) | 20 (5,1) | 60 (15,4) |
| **DoR** | | | |
| **Median DoR (månader)** | 22,3 | 18,4 | 16,8 |

a Beräknat med omvänd Kaplan-Meier-teknik (med omvänd censorindikator).

b Baserat på stratifierad Cox-modell justerad för behandling, etiologi av leversjukdom (HBV vs. HCV vs. andra), ECOG (0 vs. 1).

c Utförd med hjälp av stratifierat log-rank-test justerat för behandling, etiologi av leversjukdom (HBV vs. HCV vs. andra), ECOG (0 vs. 1) och makrovaskulär invasion (ja vs. nej).

d Baserat på en Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O’Brien-Fleming-gränser och det faktiska antalet observerade händelser var gränsen för att deklarera statistisk signifikans för IMFINZI + tremelimumab 300 mg jämfört med sorafenib 0,0398 (Lan och DeMets 1983).

e Icke-underlägsenhetsmarginalen för riskkvot (IMFINZI vs. sorafenib) är 1,08 med 95,67 % konfidensintervall baserat på Lan-DeMets alpha-spending-funktion med O’Brien-Fleming-gränser och det faktiska antalet observerade händelser (Lan och DeMets 1983). P-värde baserat på testning av överlägsenhet av IMFINZI vs. sorafenib var 0,0674 och uppfyllde inte kravet på statistisk signifikans.

f Bekräftad objektiv respons.

KI = konfidensintervall

**Figur 17. Kaplan-Meier-kurva för OS för IMFINZI i kombination med en engångsdos av tremelimumab 300 mg**

Chart, line chart







Description automatically generated

Censurerad

Sorafenib

IMFINZI + T300mg

Sorafenib

IMFINZI + T300 mg

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median OS | (95 % KI) |
| IMFINZI + T300 mg | 16.4 | (14,2–19,6) |
| Sorafenib | 13.8 | (12,3–16,1) |
| Riskkvot (95 % KI) | | 0,78 (0,66, 0,92) |

Sannolikhet för OS

Tid från randomisering (månader)

**Figur 18. Kaplan-Meier-kurva för OS för IMFINZI som monoterapi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median OS | (95% KI) |
| IMFINZI | 16,6 | (14,1–19,1) |
| Sorafenib | 13,8 | (12,3–16,1) |
| Riskkvot (95 % KI) | | 0,86 (0,73; 1,02) |

**Chart, line chart







Description automatically generated**

Censurerat

Sorafenib

IMFINZI

IMFINZI

Sorafenib

Sannolikhet för OS

Tid från randomisering (månader)

*Endometriecancer – DUO-E-studien*

DUO-E var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III av första linjens platinabaserade cytostatikabehandling i kombination med IMFINZI, följt av IMFINZI med eller utan olaparib hos patienter med avancerad eller återkommande endometriecancer. Patienterna skulle ha endometriecancer av en av följande kategorier: nydiagnostiserad sjukdom i stadium III (mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1 efter operation eller diagnostisk biopsi), nydiagnostiserad sjukdom i stadium IV (med eller utan sjukdom efter operation eller diagnostisk biopsi) eller sjukdomsrecidiv (mätbar eller icke-mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1) där potentialen för utläkning genom operation enbart eller som del i kombinationsbehandling är låg. För patienter med återkommande sjukdom var tidigare cytostatikabehandling tillåtet endast om det administrerats vid adjuvant behandling och det hade gått minst 12 månader från datumet för den sista cytostatikadosen som administrerats till datumet för efterföljande återfall. Studien inkluderade patienter med epitelial endometriecancer av alla histologier, inklusive karcinosarkom. Patienter med endometriesarkom exkluderades.

Randomiseringen stratifierades efter tumörvävnadens MMR-status, dvs. statusen på dess mismatch repair (bevarad vs. defekt), sjukdomsstatus (återkommande vs. nydiagnostiserad) och geografisk region (Asien vs. resten av världen). Patienterna randomiserades 1:1:1 till en av följande armar:

* Arm 1 (platinabaserad cytostatikabehandling): Platinabaserad cytostatikabehandling (paklitaxel och karboplatin) var tredje vecka i högst 6 cykler med durvalumabplacebo var tredje vecka. Efter avslutad cytostatikabehandling fick patienter utan objektiv sjukdomsprogression durvalumabplacebo var fjärde vecka och tabletter med olaparibplacebo två gånger dagligen som underhållsbehandling fram till sjukdomsprogression.
* Arm 2 (platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI): Platinabaserad cytostatikabehandling (paklitaxel och karboplatin) var tredje vecka i högst 6 cykler med 1 120 mg durvalumab var tredje vecka. Efter avslutad cytostatikabehandling fick patienter utan objektiv sjukdomsprogression 1 500 mg durvalumab var fjärde vecka och tabletter med olaparibplacebo två gånger dagligen som underhållsbehandling fram till sjukdomsprogression.
* Arm 3 (platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib): Platinabaserad cytostatikabehandling (paklitaxel och karboplatin) var tredje vecka i högst 6 cykler med 1 120 mg durvalumab var tredje vecka. Efter avslutad cytostatikabehandling fick patienter utan objektiv sjukdomsprogression 1 500 mg durvalumab var fjärde vecka och tabletter med 300 mg olaparib två gånger dagligen som underhållsbehandling fram till sjukdomsprogression.

Patienter som avbröt endera läkemedlet (IMFINZI/placebo eller olaparib/placebo) av andra skäl än sjukdomsprogression kunde fortsätta behandlingen med det andra läkemedlet om så var lämpligt baserat på toxicitetshänsyn och prövarens bedömning.

Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression (definierad enligt RECIST v1.1) eller oacceptabel toxicitet. Bedömning av tumörstatusen utfördes var nionde vecka under de första 18 veckorna efter randomiseringen och därefter var tolfte vecka.

Det primära effektmåttet var PFS, fastställt genom prövarens bedömning med hjälp av RECIST v1.1. De sekundära effektmåtten inkluderade OS, ORR och DoR.

Studien påvisade en statistiskt signifikant förbättring av PFS i ITT-populationen för patienterna som fick platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib jämfört med platinabaserad cytostatikabehandling [HR = 0,55 (95 % KI: 0,43, 0,69), p = < 0,0001] och för patienterna som behandlades med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI jämfört med platinabaserad cytostatikabehandling [HR = 0,71 (95 % KI: 0,57; 0,89), p = 0,003]. Vid tiden för PFS-analysen var interimdata avseende OS mogna till 28 %, med händelser hos 199 av 718 patienter.

MMR-statusen fastställdes centralt med hjälp av en immunhistokemisk analys avseende MMR. Av de totalt 718 patienterna som randomiserats i studien hade 575 (80 %) patienter tumörstatusen pMMR (bevarad mismatch repair) och 143 (20 %) patienter hade tumörstatusen dMMR (defekt mismatch repair).

*Patienter med endometriecancer med defekt mismatch repair (dMMR)*

Bland patienterna med tumörstatusen dMMR var demografiska karakteristika och karakteristika vid baslinjen i allmänhet väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Demografin vid baslinjen för alla tre armarna var följande: medianålder 62 år (intervall: 34 till 85), 41 % 65 år eller äldre, 1,5 % 75 år eller äldre, 62 % vita, 29 % asiater och 2 % svarta eller afroamerikaner. Sjukdomskarakteristika var följande: ECOG-funktionsstatus på 0 (58 %) eller 1 (42 %), 46 % nydiagnostiserad och 54 % återkommande sjukdom. De histologiska undergrupperna var endometrioid (83 %), epitelial av blandtyp (5 %), serös (3 %), karcinosarkom (3 %), odifferentierad (2 %) och annan (3 %).

För patienter med tumörstatusen dMMR sammanfattas resultaten i tabell 12 och figur 19. Mediantiden för uppföljning av PFS hos censurerade patienter med tumörstatusen dMMR var 15,5 månader i armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI respektive 10,2 månader i armen med platinabaserad cytostatikabehandling. Vid tiden för PFS-analysen var interimdata avseende OS mogna till 26 %, med händelser hos 25 av 95 patienter som behandlades med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI och platinabaserad cytostatikabehandling.

**Tabell 12.** **Effektresultat för DUO-E-studien (patienter med tumörstatusen dMMR)**

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

a Bedömt av prövaren.

b Resultaten baseras på den första interimanalysen (data cut-off: 12 april 2023).

c Beräknat med hjälp av Kaplan-Meier-tekniken.

d Respons: Bästa objektiva respons som bekräftad komplett respons eller partiell respons. Baserat på antalet patienter i behandlingsgruppen med mätbar sjukdom vid baslinjen (N = 42 i armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI, N = 42 i armen med platinabaserad cytostatikabehandling).  
KI = konfidensintervall, HR = riskkvot, NR = Not Reached (ej uppnått)

**Figur 19. Kaplan-Meier-kurva avseende PFS i DUO-E (patienter med tumörstatusen dMMR)**

A graph of a number

Description automatically generated with medium confidence

Platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI  
Platinabaserad cytostatikabehandling

Antal patienter i riskzonen:

Platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI

Platinabaserad cytostatikabehandling

Tid från randomisering (månader)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median-PFS | (95 % KI) |
| Cytostatikabehandling + IMFINZI | NR | (NR-NR) |
| Cytostatikabehandling | 7,0 | (6,7–14,8) |
|  | Riskkvot | (95 % KI) |
| Cytostatikabehandling + IMFINZI vs. cytostatikabehandling | 0,42 | (0,22; 0,80) |

Andel patienter som var händelsefria

*Patienter med endometriecancer med bevarad mismatch repair (pMMR)*

Bland patienterna med tumörstatusen pMMR var demografiska karakteristika och karakteristika vid baslinjen i allmänhet väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Demografin vid baslinjen för alla tre armarna var följande: medianålder 64 år (intervall: 22 till 86), 48 % 65 år eller äldre, 8,1 % 75 år eller äldre, 56 % vita, 30 % asiater och 6 % svarta eller afroamerikaner. Sjukdomskarakteristika var följande: ECOG-funktionsstatus på 0 (69 %) eller 1 (31 %), 47 % nydiagnostiserad och 53 % återkommande sjukdom. De histologiska undergrupperna var endometrioid (54 %), serös (26 %), karcinosarkom (8 %), epitelial av blandtyp (4 %), klarcell (3 %), odifferentierad (2 %), mukös (< 1 %) och annan (3 %).

Resultaten för patienter med tumörstatusen pMMR sammanfattas i tabell 13 och figur 20. Mediantiden för uppföljning hos censurerade patienter med tumörstatusen pMMR var 15,2 månader i armen med platinabaserad cytostatikabehandling- + IMFINZI + olaparib respektive 12,8 månader i armen med platinabaserad cytostatikabehandling.

Vid tiden för PFS-analysen var interimdata avseende OS mogna till 29 %, med händelser hos 110 av 383 patienter som behandlades med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib och platinabaserad cytostatikabehandling.

**Tabell 13.** **Effektresultat för DUO-E-studien (patienter med tumörstatusen pMMR)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib**  **N = 191** | **Platinabaserad cytostatikabehandling**  **N = 192** |
| **PFS**a,b | | |
| Antal händelser (%) | 108 (56,5) | 148 (77,1) |
| **Median-PFS (månader) (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**† | | |
| Antal händelser (%) | 46 (24,1) | 64 (33,3) |
| **Median-OS (månader) (95 % KI)‡** | NR (NR, NR) | 25,9 (25,1; NR) |
| HR (95 % KI) | 0,69 (0,47; 1,00) | - |
| **ORR**b | | |
| ORRd n (%) | 90 (61,2) | 92 (59,0) |
| **DoR**b | | |
| **Median-DoR (månader) (95 % KI)c** | 18,7 (10,5, NR) | 7,6 (7,1, 10,2) |

a Bedömt av prövaren.

b Resultaten baseras på den första interimanalysen (sista datum för datainsamling (cut-off): 12 april 2023).

c Beräknat med hjälp av Kaplan-Meier-tekniken.

d Respons: Bästa objektiva respons som bekräftad komplett respons eller partiell respons. Baserat på antalet patienter i behandlingsgruppen med mätbar sjukdom vid baslinjen (N = 147 i armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib, N = 156 i armen med platinabaserad cytostatikabehandling).  
KI = konfidensintervall, HR = riskkvot, NR = Not Reached (ej uppnått)

**Figur 20. Kaplan-Meier-kurva avseende PFS i DUO-E (patienter med tumörstatusen pMMR)**

Platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib  
Platinabaserad cytostatikabehandling

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Median-PFS | (95 % KI) |
| Cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib | 15,0 | (12,4–18,0) |
| Cytostatikabehandling | 9,7 | (9,2–10,1) |
|  | Riskkvot | (95 % KI) |
| Cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib vs. cytostatikabehandling | 0,57 | (0,44; 0,73) |

Andel patienter som var händelsefria

Tid från randomisering (månader)

Antal patienter i riskzonen:

Platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib

Platinabaserad cytostatikabehandling

En bild som visar diagram, text, Graf, linje

Automatiskt genererad beskrivning

Bland patienter med tumörstatusen pMMR var riskkvoterna avseende PFS 0,44 (95 % KI: 0,31; 0,61) hos patienter som var positiva för PD-L1-uttryck (236/383; 62 %) respektive 0,87 (95 % KI: 0,59; 1,28) hos patienter som var negativa för PD-L1-uttryck (140/383; 37 %), för armen med platinabaserad cytostatikabehandling + IMFINZI + olaparib jämfört med armen med platinabaserad cytostatikabehandling. Positiv för PD-L1-uttryck definierades som TAP (tumour area positivity) ≥ 1 %.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för IMFINZI i kombination med tremelimumab för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Studie D419EC00001 var en öppen multicenterstudie med en dosbestämnings- och dosexpansionsfas för att utvärdera säkerheten, den preliminära effekten och farmakokinetiken av IMFINZI i kombination med tremelimumab följt av IMFINZI som monoterapi hos pediatriska patienter med avancerade, maligna, solida tumörer (förutom primära tumörer i centrala nervsystemet) som hade sjukdomsprogression och för vilka det inte finns någon standardbehandling. Studien inkluderade 50 pediatriska patienter från 1 till 17 år med primära tumörkategorier: neuroblastom, solid tumör och sarkom. Patienterna fick antingen IMFINZI 20 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg eller IMFINZI 30 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg intravenöst var fjärde vecka i 4 cykler följt av IMFINZI som monoterapi var fjärde vecka. I dosbestämningsfasen fick patienterna IMFINZI som monoterapi i en cykel före kombinationsbehandlingen med IMFINZI och tremelimumab; 8 patienter i denna fas avslutade dock behandlingen innan de fick tremelimumab. Av de 50 patienter som inkluderades i studien fick därmed 42 patienter IMFINZI i kombination med tremelimumab och 8 patienter enbart IMFINZI. I dosexpansionsfasen rapporterades en ORR på 5,0 % (1/20 patienter) i analyssetet utvärderingsbart avseende svar. Inga nya säkerhetssignaler observerades relaterat till de kända säkerhetsprofilerna för IMFINZI och tremelimumab hos vuxna. Se avsnitt 4.2 för information om användning för pediatrisk population.

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken (PK) för durvalumab utvärderades för IMFINZI som monoterapi, i kombination med cytostatika, i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling och i kombination med tremelimumab och i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling följt av IMFINZI i kombination med olaparib.

PK för durvalumab studerades hos 2 903 patienter med solida tumörer och doser från 0,1 till 20 mg/kg som administrerades intravenöst en gång varannan, var tredje eller var fjärde vecka som monoterapi. PK-exponering ökade mer än dosproportionellt (icke‑linjär PK) vid doser < 3 mg/kg, och dosproportionellt (linjär PK) vid doser ≥ 3 mg/kg. Steady state uppnåddes vid cirka 16 veckor. Baserat på PK-populationsanalys som innefattade 1 878 patienter som fick durvalumab monoterapi i dosintervallet ≥ 10 mg/kg varannan vecka var det geometriska medelvärdet för steady state-distributionsvolym (Vss) 5,64 l. Durvalumabs clearance (CL) minskade över tid vilket ledde till ett geometriskt medelvärde för steady state-clearance (CLss) på 8,16 ml/timme vid dag 365; minskningen av CLss ansågs inte kliniskt relevant. Den terminala halveringstiden (t1/2), baserat på CL vid baslinjen, var cirka 18 dagar. Det fanns ingen kliniskt betydelsefull skillnad i PK mellan durvalumab som monoterapi, i kombination med cytostatika, i kombination med tremelimumab och platinabaserad cytostatikabehandling, i kombination med tremelimumab och i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling följt av IMFINZI i kombination med olaparib. De primära elimineringsvägarna för durvalumab är proteinkatabolism via retikuloendoteliala systemet eller målmedierad disposition.

Särskilda populationer

Ålder (19–96 år), kroppsvikt (31–149 kg), kön, positivt status för anti-läkemedelsantikropp (ADA), albuminnivåer, LDH-nivåer, kreatininnivåer, lösligt PD‑L1, tumörtyp, etnicitet eller ECOG-status hade ingen kliniskt signifikant effekt på PK för durvalumab.

Nedsatt njurfunktion

Lindrigt (kreatininclearance (CrCL) 60 till 89 ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30 till 59 ml/min) hade ingen kliniskt signifikant effekt på PK för durvalumab. Effekten av gravt nedsatt njurfunktion (CrCL 15 till 29 ml/min) på PK för durvalumab är okänd, men eftersom monoklonala IgG-antikroppar inte primärt utsöndras via njurvägarna, så förväntas inte en förändrad njurfunktion påverka durvalumabexponering.

Nedsatt leverfunktion

Lindrigt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN eller bilirubin > 1,0 till 1,5 × ULN oavsett ASAT) eller måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 1,5 till 3 x ULN oavsett ASAT) hade ingen kliniskt signifikant effekt på PK för durvalumab. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 3,0 x ULN oavsett ASAT) på farmakokinetiken för durvalumab är okänd, men eftersom monoklonala IgG-antikroppar inte primärt utsöndras via levern, så förväntas inte en förändrad leverfunktion påverka durvalumabexponering.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för durvalumab i kombination med tremelimumab utvärderades i en studie på 50 pediatriska patienter från 1 till 17 år (studie D419EC00001). Patienterna fick antingen durvalumab 20 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg eller durvalumab 30 mg/kg i kombination med tremelimumab 1 mg/kg intravenöst var fjärde vecka i 4 cykler följt av durvalumab som monoterapi var fjärde vecka. Baserat på PK-populationsanalys var den systemiska exponeringen för durvalumab hos pediatriska patienter ≥ 35 kg som fick durvalumab 20 mg/kg var fjärde vecka liknande den hos vuxna som fick durvalumab 20 mg/kg var fjärde vecka, medan exponeringen hos pediatriska patienter (≥ 35 kg) som fick durvalumab 30 mg/kg var fjärde vecka var ungefär 1,5 gånger högre jämfört med exponeringen hos vuxna som fick durvalumab 20 mg/kg var fjärde vecka. Hos pediatriska patienter < 35 kg som fick durvalumab 30 mg/kg var fjärde vecka var den systemiska exponeringen liknande den hos vuxna som fick durvalumab 20 mg/kg var fjärde vecka.

**5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Den karcinogena och gentoxiska potentialen för durvalumab har inte utvärderats.

Reproduktionstoxikologi

Så som rapporteras i litteraturen spelar PD‑1/PD‑L1-vägen en central roll när det gäller att bevara graviditet genom att upprätthålla moderns immuntolerans mot fostret, och i allogena dräktighetsmodeller hos mus visades att en störning av PD‑L1-signalering ledde till en ökad förlust av foster. I reproduktionsstudier på djur associerades administrering av durvalumab till dräktiga cynomolgusapor från bekräftad dräktighet till och med nedkomst, med passage över placenta men inte med toxicitet hos modern eller effekter på fosterutveckling, dräktighetsutfall eller postnatal utveckling. Exponeringsnivåerna var cirka 18 gånger högre än de som observeras vid den kliniska dosen av durvalumab på 10 mg/kg (baserat på AUC).

Försumbara nivåer av durvalumab återfanns i mjölk hos cynomolgusapa dag 28 efter födsel.

**6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Histidin

Histidinhydrokloridmonohydrat

Trehalosdihydrat

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

**6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

**6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Färdigberedd infusionsvätska, lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 30 dagar vid 2 °C till 8 °C och i upp till 24 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C), från tidpunkten för beredning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden, före och under användning, användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller 12 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C), såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Två förpackningsstorlekar av IMFINZI finns tillgängliga:

2,4 ml koncentrat (totalt 120 mg durvalumab) i en injektionsflaska av typ 1‑glas med en elastomerpropp och en grå flip‑off-försegling av aluminium.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

10 ml koncentrat (totalt 500 mg durvalumab) i en injektionsflaska av typ 1‑glas med en elastomerpropp och en vit flip‑off-försegling av aluminium.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Beredning av lösning

IMFINZI levereras som en endos-injektionsflaska och innehåller inga konserveringsmedel. Aseptisk teknik måste iakttas.

* Inspektera läkemedlet visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. IMFINZI är en klar till opaliserande, färglös till svagt gulaktig lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar. Skaka inte injektionsflaskan.
* Dra upp erforderlig volym från injektionsflaskan(flaskorna) med IMFINZI och överför till en droppåse (iv) som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning. Blanda spädd lösning genom att vända påsen försiktigt. Den slutliga koncentrationen av den beredda lösningen ska vara mellan 1 mg/ml och 15 mg/ml. Lösningen får inte frysas eller skakas.
* Kassera eventuellt oanvänt koncentrat som är kvar i injektionsflaskan.

Administrering

* Administrera infusionslösningen intravenöst under 1 timme genom en intravenös slang med ett sterilt, lågproteinbindande inline-filter på 0,2 eller 0,22 mikrometer.
* Andra läkemedel får inte administreras samtidigt genom samma infusionsslang.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 september 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

**BILAGA II**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Sydkorea

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65

88397 Biberach An Der Riss

Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje

Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

* **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

* **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

* på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
* när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
* **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

|  |  |
| --- | --- |
| **Beskrivning** | **Förfallodatum** |
| Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera den långsiktiga effekten av durvalumab i kombination med karboplatin och paklitaxel för första linjens behandling hos vuxna med primär avancerad eller återkommande endometriecancer, vilka är kandidater för systemisk terapi, följt av underhållsbehandling med durvalumab som monoterapi vid endometriecancer med defekt mismatch repair (dMMR) eller i kombination med olaparib vid endometriecancer med bevarad mismatch repair (pMMR), ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten av den andra OS-interimsanalysen och den slutliga OS-analysen från studie D9311C00001 (DUO-E), en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III. | **Andra OS-interimsanalys:** december 2025  **Slutlig OS-analys:** december 2026 |
| Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera den långsiktiga effekten av IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling som neoadjuvant behandling följt av IMFINZI som monoterapi som adjuvant behandling, hos vuxna med resektabel NSCLC med hög risk för recidiv, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten av den slutliga OS-analysen från studien D9106C00001 (AEGEAN), en dubbelblind, placebokontrollerad, internationell multicenterstudie i fas III. | **Slutlig OS-analys:**  Q2 2029 |

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

durvalumab

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En ml koncentrat innehåller 50 mg durvalumab.

En injektionsflaska med 2,4 ml koncentrat innehåller 120 mg durvalumab.

En injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 500 mg durvalumab.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

IMFINZI 50 mg/ml sterilt koncentrat

durvalumab

i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

**6. ÖVRIGT**

AstraZeneca AB

B. BIPACKSEDEL

**Bipacksedel: Information till patienten**

**IMFINZI 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning**durvalumab

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

* Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
* Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
* Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad IMFINZI är och vad det används för

2. Vad du behöver veta innan du ges IMFINZI

3. Hur du ges IMFINZI

4. Eventuella biverkningar

5. Hur IMFINZI ska förvaras

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad IMFINZI är och vad det används för**

IMFINZI innehåller den aktiva substansen durvalumab som är en monoklonal antikropp, en typ av protein som är utformat för att känna igen en viss målsubstans i kroppen. IMFINZI verkar genom att hjälpa immunsystemet att bekämpa cancer.

IMFINZI används för att behandla en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna. Det används som enda läkemedel när din NSCLC:

* har spritt sig i lungan och inte kan avlägsnas med operation, och
* har svarat på eller stabiliserats efter inledande behandling med cellgift och strålning.

Det används i kombination med tremelimumab och cellgift när din NSCLC:

* har spritt sig i båda lungorna (och/eller till andra delar av kroppen) och inte kan avlägsnas med operation, och
* inte har visat ändringar (mutationer) i gener som kallas EGFR (epidermal tillväxtfaktorreceptor) eller ALK (anaplastiskt lymfomkinas).

Det används i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling, dvs cellgift, före operation (neoadjuvant behandling) och som enda läkemedel efter operation (adjuvant behandling) när din NSCLC:

* har spridit sig i lungan och kan avlägsnas med operation.

IMFINZI används för att behandla en typ av lungcancer som kallas småcellig lungcancer i begränsat stadium (LS‑SCLC) hos vuxna. Det används när din småcelliga lungcancer:

* inte har avlägsnats med operation, och
* har svarat på eller stabiliserats efter inledande behandling med cellgift och strålning.

IMFINZI i kombination med cellgift används för att behandla en typ av lungcancer som kallas utbredd småcellig lungcancer (ES‑SCLC) hos vuxna. Det används när din SCLC:

* har spridit sig i lungorna (eller till andra delar av kroppen) och
* inte har behandlats tidigare.

IMFINZI i kombination med cellgift används för att behandla en typ av cancer i gallgångarna (kolangiokarcinom) och gallblåsan som tillsammans kallas gallvägscancer (BTC) hos vuxna. Det används när din BTC:

* har spridit sig i gallgångarna och gallblåsan (eller till andra delar av kroppen).

IMFINZI används som enda läkemedel eller i kombination med tremelimumab för att behandla en typ av levercancer, så kallad avancerad eller icke-resektabelt hepatocellulärt karcinom (HCC) hos vuxna. Det används när din levercancer:

* inte kan avlägsnas med operation (icke-resektabel), och
* kan ha spridit sig i levern eller till andra delar av kroppen.

IMFINZI används för att behandla en typ av cancer i livmodern (endometriecancer) som har spridit sig utanför den ursprungliga tumören eller kommit tillbaka hos vuxna. Det används i kombination med cellgift (karboplatin och paklitaxel), följt av:

* enbart IMFINZI när din tumör har defekt ”mismatch repair” (dMMR), eller
* IMFINZI i kombination med olaparib när din tumör har bevarad ”mismatch repair” (pMMR).

Ett test används för att ta reda på hur tumörens ”mismatch repair” ser ut för din endometriecancer.

Om du har frågor om hur IMFINZI verkar eller varför du har ordinerats detta läkemedel, fråga läkaren eller apotekspersonalen.

När IMFINZI ges i kombination med andra läkemedel mot cancer är det viktigt att du också läser bipacksedlarna för de övriga läkemedlen. Om du har frågor om dessa läkemedel, fråga läkaren.

**2. Vad du behöver veta innan du ges IMFINZI**

**Du ska inte ges IMFINZI**

* om du är allergisk mot durvalumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 ”Förpackningens innehåll och övriga upplysningar”). Tala med läkaren om du är osäker.

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du ges IMFINZI om:

* du har en autoimmun sjukdom (en sjukdom där kroppens immunsystem angriper sina egna celler).
* du har genomgått en organtransplantation.
* du har lungproblem eller andningsproblem.
* du har leverproblem.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), bör du tala med läkaren innan du ges IMFINZI.

När du ges IMFINZI kan du få vissa allvarliga biverkningar.

Om du har något av nedanstående måste du genast ringa till eller besöka läkaren. Läkaren kan ge dig andra läkemedel som förhindrar mer allvarliga komplikationer och för att reducera dina symtom. Läkaren kan fördröja nästa dos av IMFINZI eller stoppa din behandling med IMFINZI, om du har:

* **inflammation i lungorna**: symtomen kan innefatta ny eller förvärrad hosta, andfåddhet eller bröstsmärta.
* **inflammation i levern**: symtomen kan innefatta illamående eller kräkning, minskad aptit, smärta i högra sidan av magen, gul hud eller gula ögonvitor, dåsighet, mörk urin eller att ha lättare för att blöda eller få blåmärken än normalt.
* **inflammation i tarmarna**: symtomen kan innefatta diarré eller fler tarmtömningar än vanligt, eller avföring som är svart, tjärliknande eller klibbig med blod eller slem, svår magsmärta eller ömhet, hål i tarmen.
* **inflammation i körtlar** (särskilt sköldkörtel, binjure, hypofys och bukspottkörtel): symtomen kan innefatta hjärtklappning, extrem trötthet, viktökning eller viktminskning, yrsel eller svimning, håravfall, frusenhet, förstoppning, huvudvärk som inte går över eller onormal huvudvärk, magsmärta, illamående och kräkningar.
* **diabetes typ 1**:symtomen kan innefatta högt blodsocker, en större hunger eller törst än normalt och tätare urineringar än normalt, snabb och djup andning, förvirring, eller att andedräken får en sötaktig lukt, en söt eller metallisk smak i munnen eller att din urin eller svett luktar annorlunda.
* **inflammation i njurarna**: symtomen kan innefatta minskad urinmängd.
* **inflammation i huden**:symtomen kan innefatta hudutslag, klåda, blåsor i huden eller sår i munnen eller i andra fuktiga områden.
* **inflammation i hjärtmuskeln**: symtomen kan innefatta bröstsmärta, andfåddhet eller oregelbundna hjärtslag.
* **inflammation i eller problem med musklerna**: symtomen kan innefatta smärta, stelhet eller svaghet i musklerna eller att musklerna snabbt blir uttröttade.
* **inflammation i ryggmärgen** (transversell myelit): symtomen kan innefatta smärta, domningar, stickningar eller svaghet i armar eller ben; problem med urinblåsan eller tarmarna, däribland ett behov av att kissa oftare än vanligt, urininkontinens, svårigheter att kissa och förstoppning.
* **infusionsrelaterade reaktioner**:symtomen kan innefatta frossa eller skakningar, klåda eller hudutslag, rodnad, andfåddhet eller väsande andning, yrsel eller feber.
* **inflammation i hjärnan** (encefalit) **eller inflammation i hinnorna runt ryggmärgen och hjärnan** (meningit): symtomen kan innefatta krampanfall, nackstelhet, huvudvärk, feber, frossa, kräkningar, ljuskänsliga ögon, förvirring och sömnighet.
* **inflammation i nerverna:** symtomen kan innefatta smärta, svaghet och förlamning i armar och ben (Guillain-Barrés syndrom).
* **inflammation i lederna:** tecken och symtom innefattar smärta, svullnad och/eller stelhet i lederna (immunmedierad artrit).
* **inflammation i ögat:** tecken och symtom innefattar ögonrodnad, ögonsmärta, ljuskänslighet och/eller förändringar i synen (uveit).
* **lågt antal blodplättar:** symtomen kan innefatta blödning (blödning i näsa eller tandkött) och/eller blåmärken.
* **lågt antal röda blodkroppar vid blodprov**: symtomen kan innefatta andfåddhet, trötthet, blek hud och/eller snabba hjärtslag. När IMFINZI används i kombination med ett annat läkemedel mot cancer (olaparib) kan lågt antal röda blodkroppar vara ett tecken på ” erytroblastopeni” (PRCA), ett tillstånd där inga röda blodkroppar tillverkas. Det kan också vara ett tecken på ”autoimmun hemolytisk anemi” (AIHA), när röda blodkroppar bryts ner i alltför stor mängd.

Om du har något av symtomen som anges ovan måste du genast ringa till eller besöka läkaren.

IMFINZI påverkar ditt immunsystem. Det kan orsaka inflammation i vissa delar av kroppen. Risken för dessa biverkningar kan vara högre om du redan har en autoimmun sjukdom (en sjukdom där kroppen angriper sina egna celler). Du kan också uppleva frekventa skov av din autoimmuna sjukdom. I de flesta fall är dessa perioder milda.

**Barn och ungdomar**

IMFINZI bör inte användas av barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

**Andra läkemedel och IMFINZI**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta innefattar växtbaserade läkemedel och receptfria läkemedel.

**Graviditet**

* Detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet.
* Tala om för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
* Om du är kvinna och skulle kunna bli gravid, måste du använda effektivt preventivmedel medan du behandlas med IMFINZI och i minst 3 månader efter din sista dos.

**Amning**

* Tala om för läkaren om du ammar.
* Fråga läkaren om du kan amma under eller efter behandling med IMFINZI.
* Det är inte känt om IMFINZI går över i bröstmjölk.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Det är osannolikt att IMFINZI skulle påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Om du får biverkningar som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga, bör du emellertid vara försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

**3. Hur du ges IMFINZI**

IMFINZI ges till dig på sjukhus eller på en mottagning under överinseende av en erfaren läkare.

* Rekommenderad dos av IMFINZI är 10 mg per kg kroppsvikt varannan vecka, 20 mg per kg var fjärde vecka, 1 120 mg var tredje vecka eller 1 500 mg var tredje eller fjärde vecka.
* Läkaren kommer att ge dig IMFINZI via en infusion (dropp) i en ven under cirka 1 timme.
* Läkaren bestämmer hur många behandlingar du behöver.
* Beroende på din typ av cancer kan IMFINZI ges i kombination med andra läkemedel mot cancer.
* När IMFINZI ges i kombination med tremelimumab och cellgift för din lungcancer får du tremelimumab först, följt av IMFINZI och sedan cellgift.
* När IMFINZI ges i kombination med cellgift för din lungcancer eller endometriecancer får du IMFINZI först och sedan cellgift.
* När IMFINZI ges i kombination med tremelimumab för din levercancer får du tremelimumab först och sedan IMFINZI.
* Se bipacksedeln för de övriga läkemedlen mot cancer för att förstå hur dessa övriga läkemedel används. Om du har frågor om dessa läkemedel, fråga läkaren.

**Om du missar ett besök för att få IMFINZI**

* Kontakta genast läkaren för att boka om besöket.
* Det är mycket viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om din behandling, kontakta läkare.

**4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

När du får IMFINZI kan du få vissa allvarliga biverkningar (se avsnitt 2).

Tala genast med läkaren om du får någon av nedanstående biverkningar. De har rapporterats i kliniska studier på patienter som endast fick IMFINZI:

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

* infektioner i övre luftvägarna
* underaktiv sköldkörtel vilket kan ge upphov till trötthet eller viktökning
* hosta
* diarré
* magsmärta
* hudutslag eller klåda
* ledsmärta (artralgi)
* feber

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

* allvarliga lunginfektioner (pneumoni)
* influensaliknande sjukdom
* svampinfektion i munnen
* infektion i tänder eller i mjukdelar i munnen
* överaktiv sköldkörtel vilket kan ge upphov till hjärtklappning eller viktminskning
* inflammation i lungorna (pneumonit)
* heshet (dysfoni)
* inflammation i levern vilket kan ge upphov till illamående eller minskad aptit
* avvikande levertester (förhöjt aspartataminotransferas; förhöjt alaninaminotransferas)
* nattliga svettningar
* muskelsmärta (myalgi)
* avvikande njurfunktionstester (förhöjt blodkreatinin)
* smärta vid urinering (dysuri)
* svullnad i benen (perifert ödem)
* reaktion på infusion av läkemedlet vilket kan ge upphov till feber eller rodnad

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)**

* lågt antal blodplättar som orsakas av en immunreaktion (immunologisk trombocytopeni)
* inflammation i sköldkörteln (tyreoidit)
* minskad utsöndring av hormoner från binjurarna vilket kan ge upphov till trötthet
* underaktiv hypofys, inflammation i hypofysen
* ett tillstånd som leder till höga blodsockernivåer (diabetes mellitus typ 1)
* ett tillstånd vid vilket musklerna blir svaga och snabbt uttröttade (myastenia gravis)
* inflammation i hjärnan (encefalit)
* inflammation i hjärtat (myokardit)
* ärrvävnad i lungorna
* inflammation i mage eller tarm (kolit)
* inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
* inflammation i huden (dermatit)
* röda, kliande, torra, fjälliga fläckar av förtjockad hud (psoriasis)
* blåsbildning på huden (pemfigoid)
* inflammation i muskel (myosit)
* inflammation i lederna (immunmedierad artrit)
* inflammation i njurarna (nefrit) vilket kan minska urinmängden
* inflammation i urinblåsan (cystit). Tecken och symtom kan vara frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)**

* diabetes insipidus
* inflammation i ögat (uveit)
* inflammation i hinnorna runt ryggmärgen och hjärnan (meningit)
* glutenintolerans (celiaki, vars typiska symtom är magsmärta, diarré och uppsvälldhet efter intag av mat som innehåller gluten)
* inflammation i musklerna som orsakar smärta eller stelhet (polymyalgia reumatika)
* inflammation i muskler och blodkärl (polymyosit)

**Andra biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**

* inflammation i nerverna: (Guillain-Barrés syndrom)
* inflammation i en del av ryggmärgen (transversell myelit)
* brist på eller minskning av matsmältningsenzymer som produceras av bukspottkörteln (exokrin pankreasinsufficiens)

Följande ytterligare biverkningar av att få enbart IMFINZI har rapporterats i kliniska studier på patienter som fått IMFINZI i kombination med cellgifter (frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar kan variera beroende på vilka cellgifter som ges):

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

* lågt antal vita blodkroppar
* lågt antal röda blodkroppar
* lågt antal blodplättar
* illamående; kräkningar; förstoppning
* håravfall
* minskad aptit
* känna sig trött eller svag
* inflammation i nerverna som orsakar domning, svaghet, en stickande känsla eller brännande smärta i armar och ben (perifer neuropati)

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

* lågt antal vita blodkroppar med tecken på feber (febril neutropeni)
* inflammation i munnen eller läpparna (stomatit)

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

* lågt antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar (pancytopeni)

Följande ytterligare biverkningar av att få enbart IMFINZI har rapporterats i kliniska studier på patienter som fått IMFINZI i kombination med tremelimumab och platinabaserade cellgifter (frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar kan variera beroende på vilka cellgifter som ges):

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

* lågt antal röda blodkroppar
* lågt antal vita blodkroppar
* lågt antal blodplättar
* känna sig mindre hungrig
* illamående, kräkningar
* förstoppning
* håravfall
* känna sig trött eller svag

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

* lågt antal vita blodkroppar med tecken på feber (febril neutropeni)
* lågt antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar (pancytopeni)
* inflammation i nerverna som orsakar domning, svaghet, en stickande känsla eller brännande smärta i armar och ben (perifer neuropati)
* inflammation i munnen eller läpparna (stomatit)
* avvikande bukspottkörtelfunktionstester

**Andra biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**

* hål i tarmen (tarmperforation)

Följande ytterligare biverkningar av att få enbart IMFINZI har rapporterats i kliniska studier hos patienter som tar IMFINZI i kombination med tremelimumab:

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

* avvikande bukspottkörtelfunktionstester

**Andra biverkningar som har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**

* hål i tarmen (tarmperforation)

Följande ytterligare biverkningar av att få enbart IMFINZI har rapporterats i kliniska studier hos patienter som tar IMFINZI i kombination med platinabaserad cytostatikabehandling, följt av IMFINZI med olaparib:

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)**

* lågt antal röda blodkroppar
* lågt antal vita blodkroppar (neutropeni och leukopeni)
* lågt antal blodplättar
* känna sig mindre hungrig
* inflammation i nerverna som orsakar domning, svaghet, en stickande känsla eller brännande smärta i armar och ben (perifer neuropati)
* illamående, kräkningar, förstoppning
* yrsel
* huvudvärk
* förändrad smak på maten (dysgeusi)
* andfåddhet (dyspné)
* inflammation i munnen eller läpparna (stomatit)
* håravfall
* känna sig trött eller svag

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)**

* lågt antal vita blodkroppar med feber (febril neutropeni)
* låga nivåer av lymfocyter, en typ av vita blodkroppar
* allergiska reaktioner
* matsmältningsstörningar eller halsbränna (dyspepsi)
* blodpropp i en djup ven, vanligtvis i benet (ventrombos), vilket kan orsaka symtom som smärta eller svullnad i benen
* oförmåga att tillverka röda blodkroppar (erytroblastopeni), vilket kan orsaka symtom som andfåddhet, trötthet, blek hud eller snabba hjärtslag

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)**

* lågt antal röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar (pancytopeni)

Tala genast med läkaren om du får någon av biverkningarna som anges ovan.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur IMFINZI ska förvaras**

IMFINZI ges till dig på ett sjukhus eller en klinik och hälso- och sjukvårdspersonalen ansvarar för att förvara det. Förvaringsanvisningarna är följande:

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C‑8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt, missfärgat eller innehåller synliga partiklar.

Spara inte en oanvänd del av infusionslösningen för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är durvalumab.

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg durvalumab.

En injektionsflaska innehåller antingen 500 mg durvalumab i 10 ml koncentrat eller 120 mg durvalumab i 2,4 ml koncentrat.

Övriga innehållsämnen är: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat, polysorbat80 och vatten för injektionsvätskor.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

IMFINZI koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar till opaliserande, färglös till svagt gulaktig lösning som inte innehåller konserveringsmedel och är fri från synliga partiklar.

Det tillhandahålls i förpackningar som innehåller antingen 1 glasinjektionsflaska med 2,4 ml koncentrat eller 1 glasinjektionsflaska med 10 ml koncentrat.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Sverige

**Tillverkare**

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje

Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 | | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  Tel: +370 5 2660550 | |
| **България**  АстраЗенека България ЕООД  Тел.: +359 24455000 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 | |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 | |
| **Danmark**  AstraZeneca A/S  Tlf.: +45 43 66 64 62 | | **Malta**  Associated Drug Co. Ltd  Tel: +356 2277 8000 | |
| **Deutschland**  AstraZeneca GmbH  Tel: +49 40 809034100 | | **Nederland**  AstraZeneca BV  Tel: +31 85 808 9900 | |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | | **Norge**  AstraZeneca AS  Tlf: +47 21 00 64 00 | |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | | **Österreich**  AstraZeneca Österreich GmbH  Tel: +43 1 711 31 0 | |
| **España**  AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  Tel: +34 91 301 91 00 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 | |
| **France**  AstraZeneca  Tél: +33 1 41 29 40 00 | | **Portugal**  AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 21 434 61 00 | |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 | |
| **Ireland**  AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  Tel: +353 1609 7100 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 | |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 | |
| **Italia**  AstraZeneca S.p.A.  Tel: +39 02 00704500 | | **Suomi/Finland**  AstraZeneca Oy  Puh/Tel: +358 10 23 010 | |
| **Κύπρος**  Αλέκτωρ Φαρµακευτική Λτδ  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  AstraZeneca AB  Tfn: +46 8 553 26 000 | |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  | |

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av lösningen

* Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet är en klar till opaliserande, färglös till svagt gulaktig lösning, fri från synliga partiklar. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
* Skaka inte injektionsflaskan.
* Dra upp erforderlig volym av koncentratet från injektionsflaskan(flaskorna) och överför till en droppåse som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning för att bereda en spädd lösning med en slutlig koncentration på 1 till 15 mg/ml. Blanda spädd lösning genom att vända påsen försiktigt.
* Den beredda lösningen bör användas omedelbart. Lösningen får inte frysas. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 30 dagar vid 2 ºC till 8 ºC och i upp till 24 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 ºC), från tidpunkten för beredning.
* Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden, före och under användning, användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C eller 12 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C), såvida inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.
* Om droppåsarna kylförvaras måste de få uppnå rumstemperatur innan de används. Administrera infusionslösningen intravenöst under 1 timme genom ett sterilt, lågproteinbindande inline-filter på 0,2eller0,22 mikrometer.
* Andra läkemedel får inte administreras samtidigt genom samma infusionsslang.
* IMFINZI är en engångsdos. Kassera eventuellt oanvänt koncentrat som är kvar i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.