

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Durvalumab.

Eine Durchstechflasche mit 2,4 ml Konzentrat enthält 120 mg Durvalumab.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 500 mg Durvalumab.

Durvalumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) gewonnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 6,0 und eine Osmolalität von ca. 400 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1).

IMFINZI in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinien-

behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Test bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC

Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC sollten auf Basis der PD-L1-Tumorexpression, die mit einem validierten Test bestätigt wurde, für die Behandlung mit Durvalumab selektiert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMFINZI als Monotherapie und IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie ist in Tabelle 1 dargestellt. IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Siehe Tabelle 1

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen einer Dosis oder ein dauerhaftes Absetzen erforderlich.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Beurteilung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ätiologien erfolgen. Falls eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, sollte eine Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis und/oder eine Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva erwogen werden. Nach Verbesserung auf \leq Grad 1 sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und dies mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden. Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMFINZI innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf \leq Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf \leq 10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. IMFINZI sollte bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 (schwerwiegend

oder lebensbedrohlich) dauerhaft abgesetzt werden.

Bei nicht-immunvermittelten Nebenwirkungen sollte ein Aussetzen der Dosis bei Nebenwirkungen vom Grad 2 und 3 in Betracht gezogen werden, bis sich diese auf \leq Grad 1 oder dem Ausgangszustand verbessern. IMFINZI sollte bei Nebenwirkungen vom Grad 4 abgesetzt werden (mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen der Therapie basierend auf den begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und der klinischen Beurteilung erfolgen sollte).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (\geq 65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1). Die Daten von Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sind begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Daten von Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt. Aufgrund der geringen Beteiligung hepatischer Prozesse bei der Clearance von Durvalumab wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung von IMFINZI empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

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

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

Tabelle 1. Empfohlene Dosis von IMFINZI

Indikation	Empfohlene IMFINZI-Dosis	Behandlungsdauer
Lokal fortgeschrittenes NSCLC	10 mg/kg alle 2 Wochen oder 1500 mg alle 4 Wochen ^a	Bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder über maximal 12 Monate ^b
ES-SCLC	1500 mg ^c in Kombination mit Chemotherapie ^{d, e} alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie	Bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität

^a Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosis erhalten, entsprechend IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.
^b Es wird empfohlen, die Therapie klinisch stabiler Patienten bei ersten Anzeichen einer Krankheitsprogression fortzuführen, bis sich die Krankheitsprogression bestätigt hat.
^c Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosis erhalten, entsprechend IMFINZI 20 mg/kg in Kombination mit Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen, gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht hat.
^d IMFINZI wird vor der Chemotherapie am selben Tag gegeben.
^e Wenn IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie gegeben wird, müssen auch die Fachinformationen von Etoposid und von Carboplatin oder Cisplatin für die Dosierungshinweise herangezogen werden.

Tabelle 2. Empfohlene Behandlungsmodifikationen für IMFINZI und Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung mit IMFINZI	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	1 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
Immunvermittelte Hepatitis	Grad 2 mit ALT oder AST > 3–5-fach ULN und/oder Gesamtbilirubin > 1,5–3-fach ULN	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 mit AST oder ALT > 5–≤ 8-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 3–≤ 5-fach ULN		
	Grad 3 mit AST oder ALT > 8-fach ULN oder Gesamtbilirubin > 5-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
	gleichzeitig ALT oder AST > 3-fach ULN und Gesamtbilirubin > 2-fach ULN ohne andere Ursache		
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2–4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	Symptomatische Behandlung, siehe Abschnitt 4.8
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2–4	Keine Veränderungen	Einleitung einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz	Grad 2–4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung und einer Hormonerersatztherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelter Typ1-Diabetesmellitus	Grad 2–4	Keine Veränderungen	Einleitung einer Behandlung mit Insulin bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin > 1,5–3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 mit Serumkreatinin > 3-fach Baseline oder > 3–6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin > 6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für > 1 Woche	Dosis aussetzen	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3		
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2	Dosis aussetzen ^b	Einleitung einer Behandlung mit 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 3 oder 4 oder beliebiger Grad mit positiver Biopsie	Dauerhaftes Absetzen	
Immunvermittelte Myositis/Polymyositis	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^c	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen	
Infusionsbezogene Reaktionen	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate	Erwägung einer Prämedikation zur Vorbeugung nachfolgender Infusionsreaktionen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen bis klinisch stabil	

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 2

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung mit IMFINZI	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Dosis aussetzen	Erwägung einer Anfangsdosierung von 1 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ^d	

- ^a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: *upper limit of normal* (oberer Normwert).
- ^b Wenn trotz der Gabe von Kortikosteroiden innerhalb von 3 bis 5 Tagen keine Verbesserung eintritt, umgehend zusätzliche immunsuppressive Therapie einleiten. Nach Rekonvaleszenz (Grad 0) sollte mit dem Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung begonnen und mindestens über 1 Monat lang fortgesetzt werden. Anschließend kann, basierend auf der klinischen Beurteilung, die Behandlung mit IMFINZI fortgesetzt werden.
- ^c Dauerhaftes Absetzen von IMFINZI, wenn sich die Nebenwirkungen nicht innerhalb von 30 Tagen auf \leq Grad 1 verbessern oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.
- ^d Falls bei Myasthenia gravis Anzeichen von Muskelschwäche oder Ateminsuffizienz auftreten, sollte IMFINZI dauerhaft abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf.

Strahlenpneumonitis wird häufig bei Patienten beobachtet, die eine Bestrahlungstherapie der Lunge erhalten. Das klinische Bild einer Pneumonitis und einer Strahlenpneumonitis ist sehr ähnlich. In der PACIFIC-Studie trat bei Patienten, die eine Behandlung mit mindestens 2 Zyklen einer simultanen Radiochemotherapie in den Tagen 1 bis 42 vor dem Beginn der Studie abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis auf. Dies betraf 161 (33,9%) Patienten in der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 58 (24,8%) Patienten in der Placebo-Gruppe, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,4% vs. 3,0%) und des Grads 5 (1,1% vs. 1,7%) (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen, wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, behandelt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf abnorme Leberwerte getestet werden und darüber hinaus, wenn dies nach klinischer Beurteilung indiziert ist. Eine immunvermit-

telte Hepatitis sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis oder Diarrhö überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Eine immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome eines Typ-1-Diabetes-mellitus überwacht werden. Bei symptomatischem Typ-1-Diabetes-mellitus sollten Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis

oder Hypophyseninsuffizienz sollten Patienten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht werden und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelter Hautausschlag

Immunvermittelter Hautausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Kortikosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI auf (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-L1-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines Hautausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von IMFINZI können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit IMFINZI als Monotherapie behandelt wurden: Myasthenia gravis, Myokarditis, Myositis, Polymyositis, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom und Immunthrombozytopenie. Pankreatitis-Ereignisse wurden bei Patienten im klinischen Studienprogramm berichtet. Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 für andere immunvermittelte Nebenwirkungen empfohlen behandelt werden.

Infusionsbezogene Reaktionen

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht werden. Schwere infusionsbezogene Reaktionen wurden bei Patienten unter IMFINZI berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Infusionsbezogene Reaktionen sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn; aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schwere immunvermittelte Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI. Aufgrund fehlender Daten sollte Durvalumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Die Sicherheit bei gleichzeitiger prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI) und Anwendung von IMFINZI bei Patienten mit ES-SCLC ist nicht bekannt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Durvalumab nicht empfohlen. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Durvalumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-) Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Durvalumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Durvalumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstrukturvermittelte Disposition sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab und Chemotherapie wurden im Rahmen der CASPIAN-Studie bewertet und es zeigte sich, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Durvalumab keine Auswirkungen auf die PK von Etoposid, Carboplatin oder Cisplatin hatte. Darüber hinaus hatte – basierend auf einer PK-Populationsanalyse – eine gleichzeitige Chemotherapie keine bedeutsamen Auswirkungen auf die PK von Durvalumab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigem Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten

Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Durvalumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Durvalumab das Potenzial, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu haben. In allogenen Trächtigkeitsmodellen der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humane IgG1 plazentagängig sind. Die Plazentagängigkeit von Durvalumab wurde in Tierstudien nachgewiesen. Durvalumab kann möglicherweise dem Fötus schaden, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird und sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Durvalumab in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Cynomolgus-Affen haben niedrige Durvalumab-Konzentrationen in der Muttermilch an Tag 28 nach der Geburt gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen können Antikörper in die Muttermilch übergehen, jedoch ist das Potenzial für eine Resorption und Schädigung des Neugeborenen unbekannt. Ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Durvalumab verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Durvalumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den möglichen Auswirkungen von Durvalumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von IMFINZI als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 3.006 Patienten mit verschiedenen Tumorarten. Die Anwendung von IMFINZI erfolgte in der Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen. Die häufigsten ($> 10\%$) Nebenwirkungen waren Husten/produktiver Husten (21,5%), Diarrhö (16,3%), Hautausschlag (16,0%), Pyrexie (13,8%), Infektionen der oberen Atemwege (13,5%), Schmerzen im Oberbauch (12,7%), Pruritus (10,8%) und Hypothyreose (10,1%).

Die Sicherheit von IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie basiert auf Daten von 265 Patienten mit SCLC. Die Anwendung von IMFINZI erfolgte in der Dosierung von 1500 mg alle 3 Wochen in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von der Anwendung als Monotherapie alle 4 Wochen. Die häufigsten ($> 20\%$) Nebenwirkungen waren Neutropenie (48,7%), Anämie (38,5%), Übelkeit (33,6%), Fatigue (32,1%), Alopezie (31,3%), Thrombozytopenie (21,1%) und Leukopenie (20,0%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen im Sicherheitsdatensatz der Monotherapie sowie für Patienten, die im Rahmen der CASPIAN-Studie mit IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Häufigkeit dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

IMFINZI ist am häufigsten mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von IMFINZI ab. Die Daten für die folgenden immunvermittelten Nebenwirkungen spiegeln die kombinierten Sicherheitsdaten von 3.006 Patienten wider, die die PACIFIC-Studie und weitere Studien an Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren in Indikationen, für die Durvalumab nicht zugelassen ist, umfassen. IMFINZI wurde in allen Studien in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen, 20 mg/kg alle 4 Wochen oder 1500 mg alle 3 oder 4 Wochen angewendet. Details über signifikante Nebenwirkungen von IMFINZI bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie sind dann aufgeführt, wenn klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur IMFINZI-Monotherapie beobachtet worden waren. Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie (n = 3.006, verschiedene Tumorarten) hatten 107 Patienten (3,6%) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 23 Patienten (0,8%) eine Pneumonitis des Grads 3, 2 Patienten ($< 0,1\%$) eine Pneumonitis des Grads 4 und 6 Patienten (0,2%) eine Pneumonitis des Grads 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 57 Tage (Bereich: 2 – 785 Tage). Vierundsechzig der

Tabelle 3. Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit IMFINZI als Monotherapie und IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie

	IMFINZI-Monotherapie			IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie		
	Alle Grade (%)	Grade 3–4 (%)		Alle Grade (%)	Grade 3–4 (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	13,5	0,2	Häufig	9,1	0,4
Pneumonie ^{b,c}	Häufig	8,9	3,5	Häufig	5,7	1,9
Orale Candidose	Häufig	2,1	0	Gelegentlich	0,8	0
Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe ^d	Häufig	1,7	<0,1	Häufig	1,1	0
Influenza	Häufig	1,6	<0,1	Gelegentlich	0,4	0
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems						
Neutropenie ^e				Sehr häufig	48,7	29,1
Anämie				Sehr häufig	38,5	9,1
Thrombozytopenie ^f				Sehr häufig	21,1	6,8
Leukopenie ^g				Sehr häufig	20,0	7,9
Febrile Neutropenie				Häufig	6,4	5,3
Panzytopenie				Häufig	3,0	1,5
Immuthrombozytopenie	Selten	< 0,1	< 0,1			
Endokrine Erkrankungen						
Hypothyreose ^h	Sehr häufig	10,1	0,2	Häufig	9,4	0
Hyperthyreose ⁱ	Häufig	4,6	0	Häufig	9,8	0
Thyreoiditis ^j	Gelegentlich	0,8	<0,1	Häufig	1,5	0
Nebenniereninsuffizienz	Gelegentlich	0,6	<0,1	Häufig	1,1	0
Typ-1-Diabetes-mellitus	Selten	<0,1	<0,1	Gelegentlich	0,8	0,8
Hypophysitis/ Hypophyseninsuffizienz	Selten	<0,1	<0,1			
Diabetes insipidus	Selten	<0,1	<0,1			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Verminderter Appetit				Sehr häufig	18,1	0,8
Erkrankungen des Nervensystems						
Myasthenia gravis	Selten ^k	<0,1				
Nichtinfektiöse Enzephalitis ^l	Nicht bekannt					
Meningitis ^m	Selten	<0,1	<0,1			
Guillain-Barré-Syndrom	Nicht bekannt					
Herzerkrankungen						
Myokarditis	Selten	<0,1	<0,1			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Husten/ produktiver Husten	Sehr häufig	21,5	0,4	Sehr häufig	14,7	0,8
Pneumonitis ^b	Häufig	3,8	0,9	Häufig	2,6	0,8
Dysphonie	Häufig	3,1	<0,1	Gelegentlich	0,8	0
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	0,6	0,1	Gelegentlich	0,8	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	Sehr häufig	16,3	0,6	Häufig	9,8	1,1
Abdominalschmerzen ⁿ	Sehr häufig	12,7	1,8	Häufig	8,7	0,4
Kolitis ^o	Gelegentlich	0,9	0,3	Gelegentlich	0,8	0
Übelkeit				Sehr häufig	33,6	0,4
Verstopfung				Sehr häufig	16,6	0,8
Erbrechen				Sehr häufig	14,7	0
Stomatitis ^p				Häufig	6,0	0,4
Leber- und Gallenerkrankungen						
Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht ^q	Häufig	8,1	2,3	Häufig	8,7	1,9
Hepatitis ^{c,r}	Gelegentlich	0,8	0,4	Häufig	1,9	1,1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Hautausschlag ^s	Sehr häufig	16,0	0,6	Häufig	9,4	0
Pruritus ^t	Sehr häufig	10,8	<0,1	Häufig	7,5	0
Nachtschweiß	Häufig	1,6	<0,1	Gelegentlich	0,4	0
Dermatitis	Gelegentlich	0,7	<0,1	Häufig	1,5	0
Alopezie				Sehr häufig	31,3	1,1
Pemphigoid ^u	Selten	<0,1	0			
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Myalgie	Häufig	5,9	<0,1	Häufig	3,4	0
Myositis	Gelegentlich	0,2	<0,1			
Polymyositis	Selten ^v					

Fortsetzung Tabelle 3

	IMFINZI-Monotherapie		IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie			
	Alle Grade (%)	Grade 3–4 (%)	Alle Grade (%)	Grade 3–4 (%)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Erhöhte Kreatininspiegel im Blut	Häufig	3,5	<0,1	Häufig	1,9	0
Dysurie	Häufig	1,3	0	Häufig	1,9	0
Nephritis ^w	Gelegentlich	0,3	<0,1			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Pyrexie	Sehr häufig	13,8	0,3	Häufig	8,3	0
Peripheres Ödem ^x	Häufig	9,7	0,3	Häufig	6,4	0,8
Fatigue ^y				Sehr häufig	32,1	3,4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Infusionsbezogene Reaktion ^z	Häufig	1,6	0,2	Häufig	1,9	0,4

- ^a umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Peritonsillarabszess, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.
- ^b umfasst Lungeninfektion, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Zytomegalie-Pneumonie, Hämophilus-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, Streptokokken-Pneumonie, Candida-Pneumonie und Legionellen-Pneumonie.
- ^c einschließlich tödlichen Ausganges.
- ^d umfasst Gingivitis, orale Infektion, Parodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.
- ^e umfasst Neutropenie und verminderte Anzahl von Neutrophilen.
- ^f umfasst Thrombozytopenie und verminderte Anzahl von Blutplättchen.
- ^g umfasst Leukopenie und verminderte Anzahl von weißen Blutkörperchen.
- ^h umfasst autoimmune Hypothyreose, Hypothyreose.
- ⁱ umfasst Hyperthyreose und Morbus Basedow.
- ^j umfasst autoimmune Thyreoiditis, Thyreoiditis und subakute Thyreoiditis.
- ^k berichtete Häufigkeit aus von AstraZeneca gesponserten klinischen Studien außerhalb des gepoolten Datensatzes ist selten, wobei keine Ereignisse mit einem Grad > 2 berichtet wurden.
- ^l umfasst Autoimmun-Enzephalitis und Enzephalitis.
- ^m umfasst Meningitis und nichtinfektiöse Meningitis.
- ⁿ umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.
- ^o umfasst Kolitis, Enteritis, Enterokolitis und Proktitis.
- ^p umfasst Stomatitis und Schleimhautentzündung.
- ^q umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.
- ^r umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis, toxische Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, akute Hepatitis, Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis.
- ^s umfasst erythematösen Ausschlag, generalisierten Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag, pruritischen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Erythem, Ekzem und Hautausschlag.
- ^t umfasst generalisierten Pruritus und Pruritus.
- ^u umfasst Pemphigoid, bullöse Dermatitis und Pemphigus. Aus abgeschlossenen und laufenden Studien wird die Häufigkeit als gelegentlich angegeben.
- ^v Polymyositis (tödlich) wurde bei einem Patienten beobachtet, der mit IMFINZI im Rahmen einer laufenden gesponserten klinischen Studie außerhalb des gepoolten Datensatzes behandelt wurde: selten alle Grade, selten Grad 3 oder 4 oder 5
- ^w umfasst autoimmune Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis, Nephritis, Glomerulonephritis und membranartige Glomerulonephritis.
- ^x umfasst peripheres Ödem und periphere Schwellung.
- ^y umfasst Fatigue und Asthenie.
- ^z umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urtikaria mit Einsetzen am Tag der Anwendung oder 1 Tag nach der Anwendung.

107 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab und 1 Patient erhielt zusätzlich Cyclosporin. Bei 38 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 58 Patienten auf.

Eine immunvermittelte Pneumonitis trat häufiger bei Patienten der PACIFIC-Studie auf, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor dem Beginn der Studie eine simultane Radiochemotherapie abgeschlossen hatten (10,7%) im Vergleich zu den anderen Patienten der kombinierten Sicherheitsdaten (2,2%).

In der PACIFIC-Studie (n = 475 im IMFINZI-Arm und n = 234 im Placebo-Arm) kam es bei 51 Patienten (10,7%) der mit IMFINZI behandelten Gruppe und 16 Patienten (6,8%) der Placebo-Gruppe zu einer immunvermittelten Pneumonitis. Bei 8 Patienten (1,7%) unter IMFINZI im Vergleich zu 6 Patienten

(2,6%) unter Placebo handelte es sich um eine Pneumonitis des Grads 3 und bei 4 Patienten (0,8%) unter IMFINZI im Vergleich zu 3 Patienten (1,3%) unter Placebo um eine Pneumonitis des Grads 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug in der mit IMFINZI behandelten Gruppe 53 Tage (Bereich: 1–341 Tage) im Vergleich zu 55,5 Tagen (Bereich: 0–231 Tage) in der Placebo-Gruppe. In der mit IMFINZI behandelten Gruppe erhielten 44 von 51 Patienten systemische Kortikosteroide, 28 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab. In der Placebo-Gruppe erhielten 11 von 16 Patienten systemische Kortikosteroide, 9 davon in hoher Dosierung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Rekonvaleszenz trat bei 27 Patienten in der IMFINZI-Gruppe und bei 6 Patienten in der Placebo-Gruppe auf.

Immunvermittelte Hepatitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 36 Patienten (1,2%) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 19 Patienten (0,6%), Grad 4 bei 1 Patienten (<0,1%) und Grad 5 (tödlich) bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 67 Tage (Bereich: 7–333 Tage). Fünfundzwanzig der 36 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Zwei Patienten erhielten ebenfalls eine Behandlung mit Mycophenolat. Bei 7 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 22 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 52 Patienten (1,7%) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 9 Patienten (0,3%) und Grad 4 bei 2 Patienten (<0,1%). Die mediane Zeit bis zum Auf-

treten betrug 73 Tage (Bereich: 1–394 Tage). Vierunddreißig der 52 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt ebenfalls eine Behandlung mit Infliximab und 1 Patient erhielt ebenfalls Mycophenolat. Bei 9 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 39 Patienten auf.

Immunvermittelte Endokrinopathien Immunvermittelte Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 222 Patienten (7,4 %) eine immunvermittelte Hypothyreose auf, einschließlich Grad 3 bei 4 Patienten (0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 1–562 Tage). Von den 222 Patienten erhielten 218 Patienten eine Hormonersatztherapie, 5 Patienten erhielten hochdosiert Kortikosteroide (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) gegen die immunvermittelte Hypothyreose, gefolgt von einer Hormonersatztherapie. IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Hypothyreose abgesetzt.

Immunvermittelte Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 43 Patienten (1,4 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose auf. Es gab keine Fälle einer Hyperthyreose des Grads 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 1–196 Tage). 39 der 43 Patienten erhielten eine Arzneimitteltherapie (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil, Perchlorat, Kalziumkanalblocker oder Betablocker), 11 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 4 der 11 Patienten erhielten eine systemische Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei einem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 35 Patienten auf. Achtzehn Patienten entwickelten nach der Hyperthyreose eine Hypothyreose.

Immunvermittelte Thyreoiditis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 11 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Thyreoiditis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 41 Tage (Bereich: 14–106 Tage). Von den 11 Patienten erhielten 9 Patienten eine Hormonersatztherapie, 1 Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag), gefolgt von einer Hormonersatztherapie. IMFINZI wurde bei einem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Thyreoiditis abgesetzt. Zwei Patienten entwickelten nach der Thyreoiditis eine Hypothyreose.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 12 Patienten (0,4 %) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz auf, einschließlich Grad 3 bei 3 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 145,5 Tage (Be-

reich: 20–547 Tage). Alle 12 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide; 4 der 12 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 3 Patienten auf.

Immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 1 Patienten (< 0,1 %) ein immunvermittelter Typ-1-Diabetes-mellitus (Grad 3) auf. Die Dauer bis zum Auftreten betrug 43 Tage. Der Patient erhielt eine endokrine Therapie und setzte IMFINZI aufgrund des immunvermittelten Typ-1-Diabetes-mellitus ab. Der Patient erholte sich von diesem Ereignis.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 2 Patienten (< 0,1 %) eine immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz (beide Grad 3) auf. Die Zeit bis zum Auftreten der Ereignisse betrug 44 Tage bzw. 50 Tage. Beide Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und bei einem Patienten wurde IMFINZI aufgrund der immunvermittelten Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz abgesetzt.

Immunvermittelte Nephritis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 9 Patienten (0,3 %) eine immunvermittelte Nephritis auf, einschließlich Grad 3 bei 2 Patienten (< 0,1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 87 Tage (Bereich: 29–393 Tage). Sechs Patienten (0,2 %) erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und 1 Patient erhielt außerdem Mycophenolat. IMFINZI wurde bei 5 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 6 Patienten auf.

Immunvermittelter Hautausschlag

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie trat bei 45 Patienten (1,5 %) ein immunvermittelter Hautausschlag oder eine Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), einschließlich Grad 3 bei 12 Patienten (0,4 %), auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 41 Tage (Bereich: 4–333 Tage). Zwanzig der 45 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroid-Behandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 3 Patienten wurde IMFINZI abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 31 Patienten auf.

Infusionsbezogene Reaktionen

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie traten infusionsbezogene Reaktionen bei 49 Patienten (1,6 %) auf, einschließlich Grad 3 bei 5 Patienten (0,2 %). Es gab keine Ereignisse der Grade 4 oder 5.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten, die mit Durvalumab als Monotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei dem eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 2,4 % für Alaninaminotransferase erhöht; 3,6 % für Aspartataminotransferase erhöht; 0,5 % für Blut-Kreatinin erhöht; 5,7 % für Amylase erhöht und 5,6 % für Lipase erhöht. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN (*upper limit of normal*; oberer Normwert) in einen beliebigen Grad $>$ ULN auftrat, betrug 18,8 % und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN (*lower limit of normal*; unterer Normwert) in einen beliebigen Grad $<$ LLN betrug 18,1 %.

Bei Patienten, die mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei dem eine Abweichung der Laborwerte vom Ausgangswert auf Grad 3 oder 4 auftrat, wie folgt: 4,9 % für Alaninaminotransferase erhöht; 4,6 % für Aspartataminotransferase erhöht; 3,4 % für Blut-Kreatinin erhöht; 4,8 % für Amylase erhöht und 8,1 % für Lipase erhöht. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \leq ULN in einen beliebigen Grad $>$ ULN auftrat, betrug 17,7 % und eine Abweichung des TSH-Wertes vom Ausgangswert \geq LLN in einen beliebigen Grad $<$ LLN betrug 31,3 %.

Immunogenität

Die Immunogenität von IMFINZI als Monotherapie basiert auf gepoolten Daten von 2.280 Patienten, die mit IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 20 mg/kg alle 4 Wochen als Einzelsubstanz behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) waren. Neunundsechzig Patienten (3,0 %) wurden positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper (nAb) gegen Durvalumab wurden bei 0,5 % (12/2.280) der Patienten festgestellt. Die Präsenz von ADA hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Sicherheit. Die Anzahl an Patienten ist nicht ausreichend, um den Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit zu bestimmen. Basierend auf der Populations-PK-Analyse wird bei ADA-positiven Patienten eine etwas niedrigere Exposition erwartet. Jedoch beträgt die Reduktion der PK-Exposition weniger als 30 % im Vergleich zu einem typischen Patienten und wird nicht als klinisch relevant erachtet.

In der CASPIAN-Studie wurden von den 201 Patienten, die mit IMFINZI 1500 mg alle 3 Wochen in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden und die auswertbar hinsichtlich der Präsenz von ADA waren, 0 Patienten (0 %) positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Der Einfluss therapiebedingter ADA auf PK, klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab war nicht auswertbar, da keine der Patientenproben positiv auf therapiebedingte ADA gegen Durvalumab getestet wurden.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren

(≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Daten von NSCLC- und ES-SCLC-Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, sind begrenzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Informationen zu einer Überdosierung mit Durvalumab liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine entsprechende symptomatische Behandlung muss unverzüglich eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper.
ATC-Code: L01XC28

Wirkmechanismus

Die Expression des *programmed cell death ligand 1* (PD-L1)-Proteins ist eine adaptive Immunantwort, die Tumoren dabei hilft, sich der Erkennung und Elimination durch das Immunsystem zu entziehen. PD-L1 kann durch inflammatorische Signale induziert (z. B. IFN-gamma) und sowohl auf Tumorzellen als auch tumorassoziierten Immunzellen im Tumormikromilieu exprimiert werden. Durch Interaktion mit PD-1 und CD80 (B7.1) blockiert PD-L1 die T-Zellfunktion und -aktivierung. Durch Bindung an seine Rezeptoren verringert PD-L1 die zytotoxische T-Zell-Aktivität, Proliferation und Zytokinproduktion.

Durvalumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa (IgG1κ)-Antikörper, der selektiv die Interaktion von PD-L1 mit PD-1 und CD80 (B7.1) blockiert. Durvalumab induziert keine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC). Die selektive Blockierung der Interaktion zwischen PD-L1/PD-1 sowie PD-L1/CD80 verbessert die antitumorale Immunantwort und erhöht die T-Zellaktivierung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Durvalumab-Dosierungen von 10 mg/kg alle 2 Wochen oder 1500 mg alle 4 Wochen wurden in klinischen NSCLC- und ES-SCLC-Studien untersucht. Basierend auf Modellierung und Simulation der Exposition, der Expositions-Sicherheits-Beziehungen und des Vergleichs der Expositi-

ons-Wirksamkeitsdaten gibt es keine erwartbaren klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen der Durvalumab-Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen und 1500 mg alle 4 Wochen.

NSCLC – PACIFIC-Studie

Die Wirksamkeit von IMFINZI wurde in der PACIFIC-Studie untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie mit 713 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC. Die Patienten hatten in den 1 bis 42 Tagen vor dem Beginn der Studie mindestens 2 Zyklen einer definitiven platinhaltigen Chemotherapie mit Strahlentherapie abgeschlossen und hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. 92 % der Patienten hatten eine Gesamtstrahlendosis von 54 bis 66 Gy erhalten. Aus der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Krankheitsprogression nach Radiochemotherapie, vorangegangener Exposition gegenüber beliebigen PD-1- oder PD-L1-Antikörpern, aktiver oder vorbestehender dokumentierter Autoimmunerkrankung in den 2 Jahren vor dem Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schweren immunvermittelten Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosierung; aktiver Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) oder 10 mg/kg Placebo (n = 237) als intravenöse Infusion alle 2 Wochen randomisiert. Die Infusionen wurden bis zu 12 Monate lang bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder einer bestätigten Krankheitsprogression fortgesetzt. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht, Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und Raucherstatus (Raucher vs. Nichtraucher) stratifiziert. Patienten, deren Erkrankung nach 12 Monaten unter Kontrolle war, wurde bei Krankheitsprogression eine erneute Behandlung angeboten. Tumorbeurteilungen wurden in den ersten 12 Monaten alle 8 Wochen und anschließend alle 12 Wochen durchgeführt.

Die Patienten wurden unabhängig von ihrem Tumor-PD-L1-Expressionsstatus in die Studie eingeschlossen. Soweit verfügbar, wurden archivierte Tumorgewebeproben, die vor der Radiochemotherapie entnommen wurden, mit dem VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-Assay retrospektiv auf PD-L1-Expression auf Tumorzellen (TC) getestet. Von den 713 randomisierten Patienten lieferten 63 % der Patienten eine Gewebeprobe von ausreichender Qualität und Quantität zur Bestimmung der PD-L1-Expression und 37 % waren unbekannt.

Die demografischen Daten und Anfangsmerkmale waren zwischen den Studienarmen gut ausgewogen. Die demografischen Angaben der Gesamtpopulation der Studie lauteten wie folgt: Männer (70 %), Alter ≥ 65 Jahre (45 %), Alter ≥ 75 Jahre (8 %), Weiße (69 %), Asiaten (27 %), Andere (4 %), aktuelle Raucher (16 %), ehemalige

Raucher (75 %), Nie-Raucher (9 %), ECOG-Performance-Status 0 (49 %), ECOG-Performance-Status 1 (51 %). Die Krankheitsmerkmale waren: Stadium IIIA (53 %), Stadium IIIB (45 %), histologische Subgruppe plattenepithelial (46 %), nicht-plattenepithelial (54 %). Von den 451 Patienten mit verfügbarem PD-L1-Expressionsstatus hatten 67 % TC ≥ 1 % [PD-L1 TC 1–24 % (32 %), PD-L1 TC ≥ 25 % (35 %)] und 33 % hatten TC < 1 %.

Die zwei primären Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) unter IMFINZI im Vergleich zu Placebo. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren PFS 12 Monate (PFS 12) und 18 Monate (PFS 18) nach der Randomisierung und Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (PFS2). PFS wurde mittels verblindeter unabhängiger zentraler Bewertung (*Blinded Independent Central Review*, BICR) gemäß RECIST v1.1 bewertet.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei der mit IMFINZI behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe [*Hazard-Ratio* (HR) = 0,52 (95%-KI: 0,42; 0,65), p-Wert < 0,0001]. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei der mit IMFINZI behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe [HR = 0,68 (95%-KI: 0,53; 0,87), p-Wert = 0,00251]. Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 9 und Abbildung 2 auf Seite 10.

Die Verbesserung des PFS und OS zugunsten der Patienten unter IMFINZI im Vergleich zu denen unter Placebo wurde übereinstimmend in allen vorab definierten Subgruppenanalysen beobachtet, einschließlich ethnischer Abstammung, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, EGFR-Mutationsstatus und Histologie.

Post-hoc-Subgruppenanalyse nach PD-L1-Expression

Weitere Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit bei Patienten mit PD-L1-Expression (≥ 25 %, 1–24 %, ≥ 1 %, < 1 %) und bei Patienten, deren PD-L1-Status nicht ermittelt werden kann (PD-L1 unbekannt), zu bewerten. Die Ergebnisse von PFS und OS sind in den Abbildungen 3, 4, 5 und 6 ab Seite 10 zusammengefasst.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Durvalumab in der Subgruppe PD-L1 TC ≥ 1 % konsistent mit der *Intent-to-treat*-Population, ebenso wie die Subgruppe PD-L1 TC < 1 %.

Patientenberichte zum Verlauf (Patient Reported Outcomes)

Patientenberichte zu Symptomen, zur Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) wurden mittels EORTC QLQ-C30 und dessen Lungenkrebs-Modul (EORTC QLQ-LC13) erhoben. LC13 und C30 wurden bei Beginn, alle 4 Wochen in den ersten 8 Wochen sowie anschließend alle 8 Wochen bis zum Abschluss der Behandlungsphase oder Absetzen von IMFINZI wegen Toxizität oder Krankheitsprogression erho-

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse der PACIFIC-Studie^a

	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS		
Anzahl Todesfälle (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)
Median (Monate) (95%-KI)	NE (34,7; NE)	28,7 (22,9; NE)
HR (95%-KI)	0,68 (0,53; 0,87)	
2-seitiger p-Wert	0,00251	
OS nach 24 Monaten (%) (95%-KI)	66,3 % (61,7 %; 70,4 %)	55,6 % (48,9 %; 61,3 %)
p-Wert	0,005	
PFS		
Anzahl der Ereignisse (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)
Medianes PFS (Monate) (95%-KI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
HR (95%-KI)	0,52 (0,42; 0,65)	
p-Wert	p < 0,0001	
PFS nach 12 Monaten (%) (95%-KI)	55,9 % (51,0 %; 60,4 %)	35,3 % (29,0 %; 41,7 %)
PFS nach 18 Monaten (%) (95%-KI)	44,2 % (37,7 %; 50,5 %)	27,0 % (19,9 %; 34,5 %)
PFS2^b		
Medianes PFS2^b (Monate) (95%-KI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)
HR (95%-KI)	0,58 (0,46; 0,73)	
p-Wert	p < 0,0001	

^a Die OS- und PFS2-Analyse wurde ca. 13 Monate nach der primären PFS-Analyse durchgeführt.
^b PFS2 ist definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum einer zweiten Progression (definiert gemäß lokalen klinischen Standard) oder bis zum Tod.
 NE: nicht erreicht

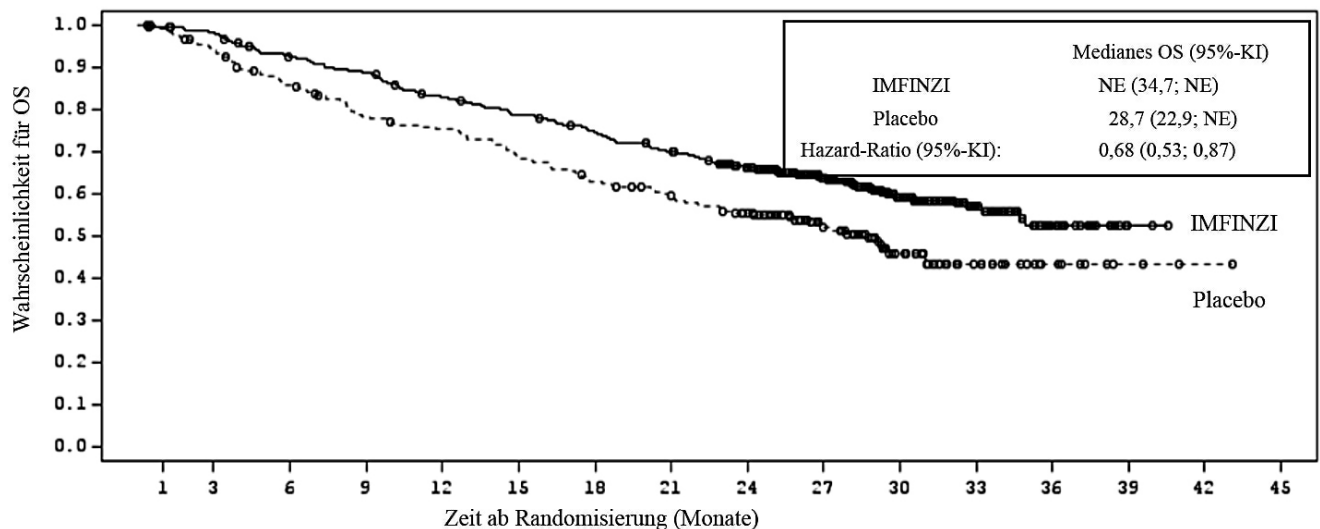
ben. Die Compliance war in der IMFINZI-Gruppe ähnlich wie in der Placebo-Gruppe (83 % vs. 85,1 % auswertbare ausgefüllte Fragebögen insgesamt).

Zu Beginn waren keine Unterschiede in Bezug auf patientenberichtete Symptome, Funktionsfähigkeit und HRQoL zwischen der IMFINZI- und der Placebo-Gruppe zu beobachten. Während der gesamten Dauer der Studie wurde bis Woche 48 kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen der IMFINZI- und der Placebo-Gruppe in Bezug auf Symptomatik, Funktionsfähigkeit und HRQoL festgestellt (d.h. ein Unterschied von größer oder gleich 10 Punkten).

SCLC – CASPIAN-Studie

CASPIAN war eine Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von IMFINZI mit oder ohne Tremelimumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin. CASPIAN war eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 805 behandlungsnaiven ES-SCLC-Patienten mit einem WHO-ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, einem Körpergewicht > 30 kg, die für eine Behandlung mit einem Platin-basierten Chemotherapie-Regime als Erstlinientherapie bei SCLC geeignet waren. Die Patienten hatten eine Lebenserwartung ≥ 12 Wochen, mindestens eine Zielläsion gemäß RECIST 1.1 und eine adäquate Organ- und Knochenmarksfunktion. Patienten mit asymptomatischen oder behandelten Hirnmetastasen konnten in die Studie eingeschlossen werden. Aus der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit vorangegangener Strahlentherapie des Brustraums, mit aktiver primärer Immundefizienz in der Vorgeschichte, mit Autoimmunerkrankungen einschließlich paraneoplastischen Syndroms (PNS), mit aktiven oder vorbestehenden dokumentierten Autoimmun- oder entzündlichen Erkrankungen,

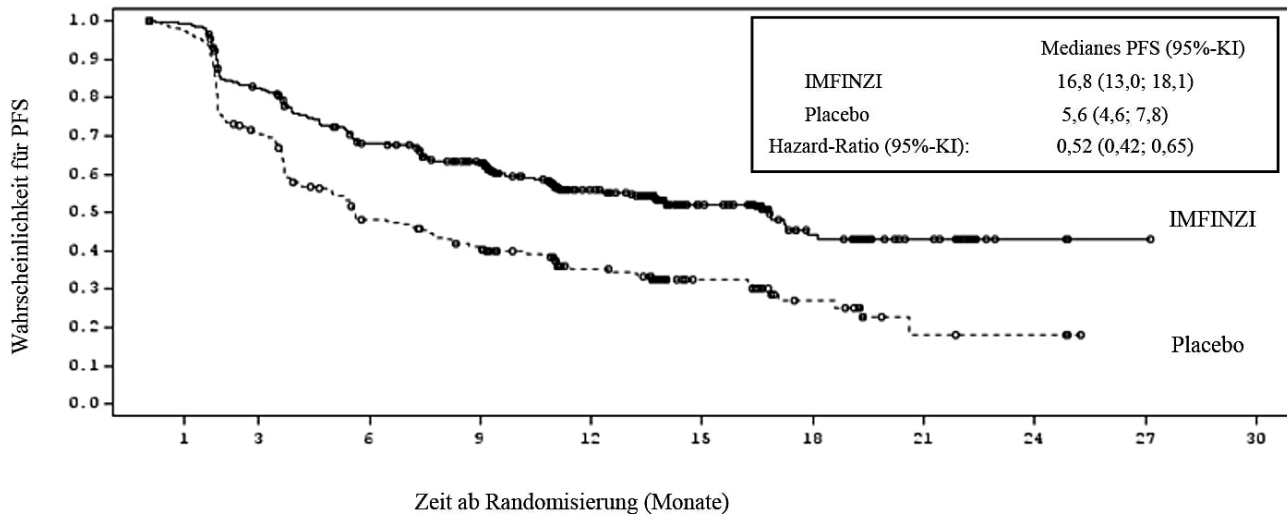
Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des OS



Anzahl Patienten unter Risiko

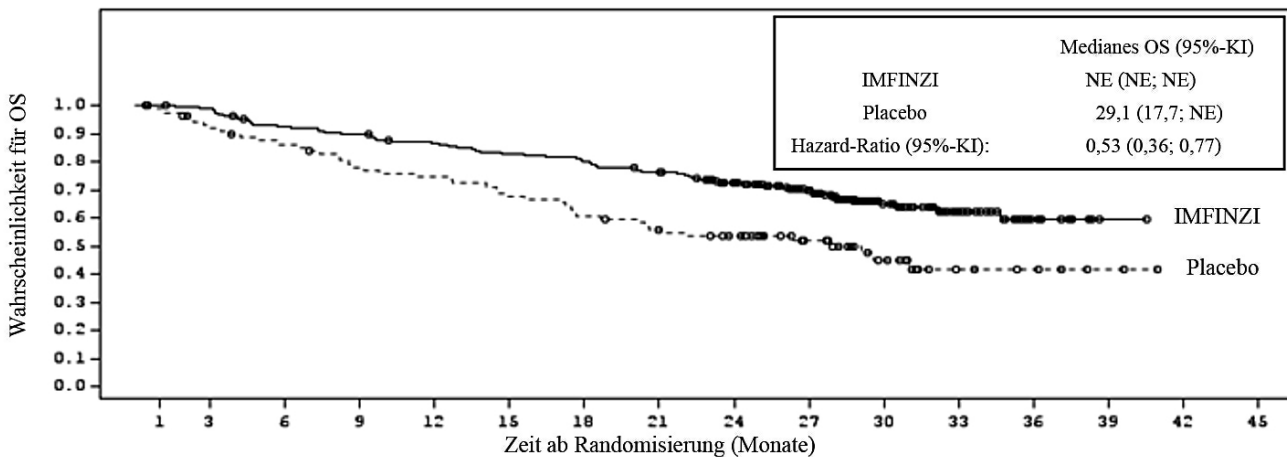
Monate	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve des PFS



Anzahl Patienten unter Risiko		Zeit ab Randomisierung (Monate)											
Monate	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30		
IMFINZI	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1	0		
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0	0		

Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve des OS für PD-L1 TC ≥ 1 %



Anzahl Patienten unter Risiko		Zeit ab Randomisierung (Monate)															
Monate	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	
IMFINZI	212	208	193	187	178	171	165	156	134	105	62	34	12	1	0	0	
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	46	41	29	17	7	5	2	0	0	

bei Anwendung von systemischen Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Behandlung (ausgenommen systemische Kortikosteroide in physiologischer Dosierung), mit aktiver Tuberkulose oder Hepatis-B-, C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach Beginn der IMFINZI-Behandlung.

Die Randomisierung wurde stratifiziert gemäß der geplanten platinbasierten (Carboplatin- oder Cisplatin-)Therapie in Zyklus 1.

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

- Arm 1: IMFINZI 1500 mg + Tremelimumab 75 mg + Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin

- Arm 2: IMFINZI 1500 mg + Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin
- Arm 3: entweder Carboplatin (AUC 5 oder 6 mg/ml/min) oder Cisplatin (75–80 mg/m²) an Tag 1 und Etoposid (80–100 mg/m²) intravenös an den Tagen 1, 2 und 3 eines jeden 21-Tages-Zyklus für 4–6 Zyklen.

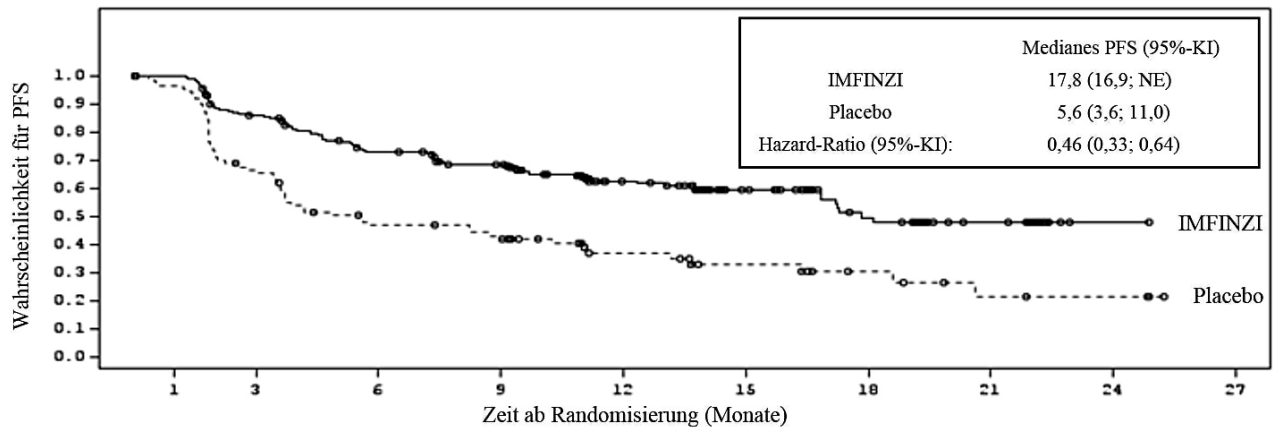
Bei den Patienten, die in Arm 1 oder 2 randomisiert waren, wurde nach der Randomisierung die Anwendung von Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin auf 4 Zyklen im 3-Wochen-Rhythmus limitiert. Die IMFINZI-Monotherapie wurde alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität fortgeführt. Die Anwendung von IMFINZI als Monotherapie war über die Krankheitsprogression hinaus erlaubt, wenn der Patient klinisch stabil war

und nach Beurteilung des Prüfarztes klinisch davon profitierte.

Die Patienten, die in Arm 3 randomisiert waren, durften eine Behandlung mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin bis zu insgesamt 6 Zyklen erhalten. Nach Abschluss der Behandlung mit Etoposid + platinbasierter Therapie war PCI nur in Arm 3 nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt.

Die Tumorbeurteilungen erfolgten in Woche 6 und Woche 12 nach dem Tag der Randomisierung und danach alle 8 Wochen bis zur bestätigten, objektiven Krankheitsprogression. Beurteilungen zum Überleben erfolgten alle 2 Monate nach Beendigung der Behandlung.

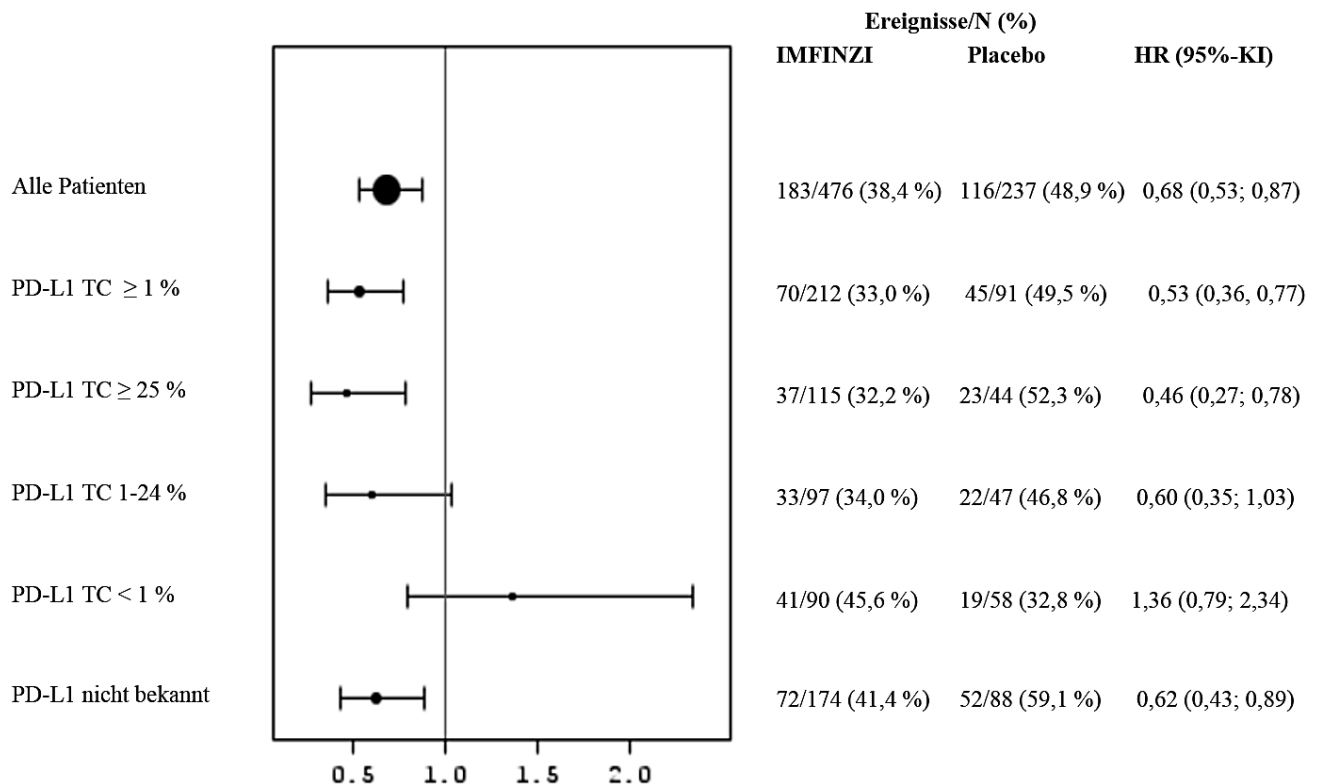
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des PFS für PD-L1 TC ≥ 1 %



Anzahl Patienten unter Risiko

Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IMFINZI	212	174	143	127	82	52	30	14	1	0
Placebo	91	59	39	34	20	13	8	4	3	0

Abbildung 5. Forest-Plot für OS nach PD-L1-Expression



Die primären Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) unter IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 2) vs. Etoposid + platinbasierte Therapie allein (Arm 3) und IMFINZI + Tremelimumab + Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 1) vs. Etoposid + platinbasierte Therapie allein (Arm 3). Der hauptsächliche sekundäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS). Weitere sekundäre Endpunkte waren objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), OS und PFS-orientierende Interims-Analysen sowie Ergebnisse aus Patientenbefragungen (*pa-*

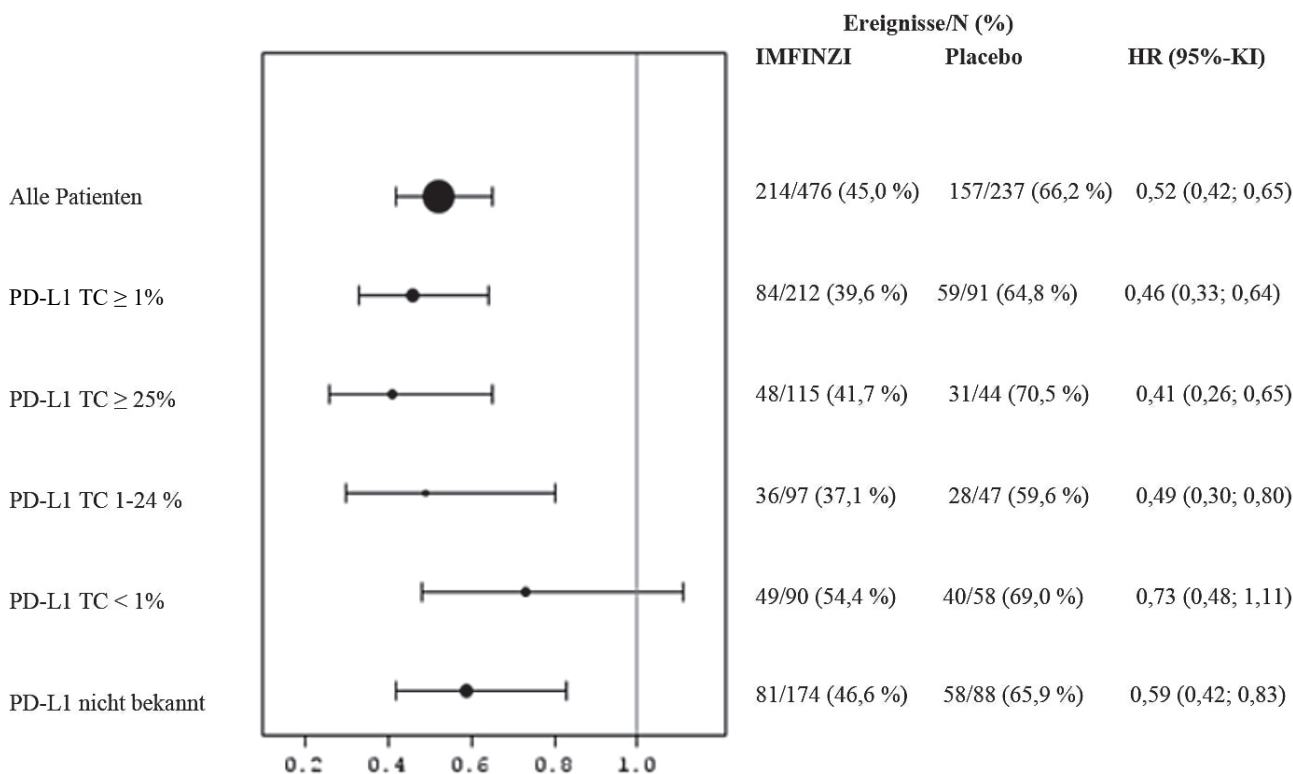
tient reported outcomes, PRO). PFS und ORR wurden anhand der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST v1.1 bewertet.

Die demografischen sowie krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Studienarmen gut ausgewogen (268 Patienten in Arm 2 und 269 Patienten in Arm 3). Die demografischen Eigenschaften der gesamten Studienpopulation zu Studienbeginn waren wie folgt: männlich (69,6%), Alter ≥ 65 Jahre (39,6%), medianes Alter 63 Jahre (Bereich: 28 bis 82 Jahre), weiß (83,8%), asiatisch (14,5%), schwarz oder afroamerikanisch (0,9%), andere (0,6%), nicht hispa-

nisch oder lateinamerikanisch (96,1%), Raucher oder Ex-Raucher (93,1%), niemals geraucht (6,9%), WHO/ECOG-PS 0 (35,2%), WHO/ECOG-PS 1 (64,8%), Stadium IV 90,3%, 24,6% der Patienten erhielten Cisplatin und 74,1% der Patienten erhielten Carboplatin. In Arm 3 erhielten 56,8% der Patienten 6 Zyklen Etoposid + platinbasierte Therapie und 7,8% der Patienten erhielten eine PCI.

Zur geplanten (primären) Zwischenanalyse zeigte die Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des OS bei IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 2) vs. Etoposid + platinbasierte Therapie allein

Abbildung 6. Forest-Plot für PFS nach PD-L1-Expression



(Arm 3) [HR = 0,73 (95 %-KI: 0,591; 0,909), p = 0,0047]. Obwohl nicht formal auf Signifikanz getestet, zeigte die Behandlung mit IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie eine Verbesserung des PFS vs. Etoposid + platinbasierte Therapie allein [HR = 0,78 (95 %-KI: 0,645; 0,936)].

In der geplanten *Follow-up*-Analyse (Median: 25,1 Monate) zeigte IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 2) weiterhin ein verbessertes OS vs. Etoposid + platinbasierte Therapie (Arm 3). Die Ergebnisse zu OS, PFS, ORR und Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DoR) aus der geplanten *Follow-up*-Analyse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS und PFS sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

Siehe Tabelle 5 und Abbildungen 7 und 8 ab Seite 13

Subgruppenanalyse

Die Verbesserungen des OS zugunsten der Patienten, die IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie erhielten, im Vergleich zu denen, die Etoposid + platinbasierte Therapie allein erhielten, wurden konsistent über alle präspezifizierten Subgruppen hinweg – basierend auf Demografie, geografischer Region, Anwendung von Carboplatin oder Cisplatin und Krankheitscharakteristika – beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Durvalumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung maligner Neoplasien (außer Tumoren des zentralen Nervensystems, hämatopoetischen Neoplasien und

Neoplasien des lymphatischen Systems) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Durvalumab wurde sowohl im Rahmen der IMFINZI-Monotherapie als auch der Kombination von IMFINZI mit Chemotherapie untersucht.

Die PK von Durvalumab wurde bei 2.903 Patienten mit soliden Tumoren bei Dosierungen zwischen 0,1 und 20 mg/kg intravenös alle zwei, drei oder vier Wochen im Rahmen der Monotherapie untersucht. Die PK-Exposition erhöhte sich überdosisproportional (nichtlineare PK) bei Dosen < 3 mg/kg und dosisproportional (lineare PK) bei Dosen ≥ 3 mg/kg. Der Steady-State wurde nach etwa 16 Wochen erreicht. Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse, die 1.878 Patienten umfasste,

Tabelle 5. Wirksamkeitsergebnisse aus der CASPIAN-Studie^a

	Arm 2: IMFINZI + Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (n = 268)	Arm 3: Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (n = 269)
OS		
Anzahl Todesfälle (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Medianes OS (Monate) (95 %-KI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95 %-KI) ^b	0,75 (0,625; 0,910)	
p-Wert ^c	0,0032	
OS in Monat 18 (%) (95 %-KI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
PFS		
Anzahl Ereignisse (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)
HR (95 %-KI) ^b	0,80 (0,665; 0,959)	
PFS in Monat 6 (%) (95 %-KI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,3; 51,9)
PFS in Monat 12 (%) (95 %-KI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)

Fortsetzung Tabelle 5 auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 5

	Arm 2: IMFINZI + Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (n = 268)	Arm 3: Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin (n = 269)
ORR n (%) (95 %-KI)^d	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)
Vollständiges Ansprechen n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Partielles Ansprechen n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Mediane DoR (Monate) (95 %-KI)^{d,e}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)

- ^a Follow-up-Analyse zum OS, PFS, ORR und DoR am klinischen Cut-off-Datum 27. Januar 2020.
- ^b Die Analyse wurde mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt, der für die geplante platinbasierte Therapie in Zyklus 1 (Carboplatin oder Cisplatin) angepasst wurde, sowie unter Verwendung des Rangtests des Assoziationsansatzes.
- ^c Bei der Interimsanalyse (Data-Cut-off am 11. März 2019) lag der p-Wert des OS bei 0,0047, womit die Grenze für die Erklärung der statistischen Signifikanz von 0,0178 für einen 4%igen 2-seitigen Gesamt-Alpha-Wert, basierend auf einer Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function mit O'Brien-Fleming-Typ-Grenze mit der tatsächlichen Anzahl der beobachteten Ereignisse, erreicht wurde.
- ^d Bestätigtes objektives Ansprechen (OR).
- ^e Post-hoc-Analyse.

die Durvalumab als Monotherapie im Dosisbereich ≥ 10 mg/kg alle 2 Wochen erhielten, betrug der geometrische Mittelwert des Verteilungsvolumens im Steady-State (V_{ss}) 5,64 l. Die Durvalumab-Clearance (CL) verringerte sich mit der Zeit und erreichte einen geometrischen Mittelwert der Clearance im Steady-State (CL_{ss}) von 8,16 ml/h an Tag 365; die Abnahme der CL_{ss} wurde als nicht klinisch relevant eingestuft. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug, basierend auf der Baseline-CL, etwa 18 Tage. Es

gab keinen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen der PK von Durvalumab als Einzelwirkstoff und in der Kombination mit Chemotherapie. Primäre Eliminationswege von Durvalumab sind Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder Elimination des Antikörper-Zielprotein-Komplexes.

Besondere Patientengruppen

Alter (19–96 Jahre), Körpergewicht (31–149 kg), Geschlecht, positiver Anti-

Drug-Antikörper-(ADA)-Status, Albuminwerte, LDH-Werte, Kreatininwerte, lösliches PD-L1, Tumortyp, ethnische Herkunft oder ECOG-Status hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Durvalumab.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Leichte (Kreatinin-Clearance (CrCL) 60 bis 89 ml/min) und mäßig schwere Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCL) 30 bis 59 ml/min) hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Durvalumab. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 bis 29 ml/min) auf die PK von Durvalumab sind nicht bekannt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

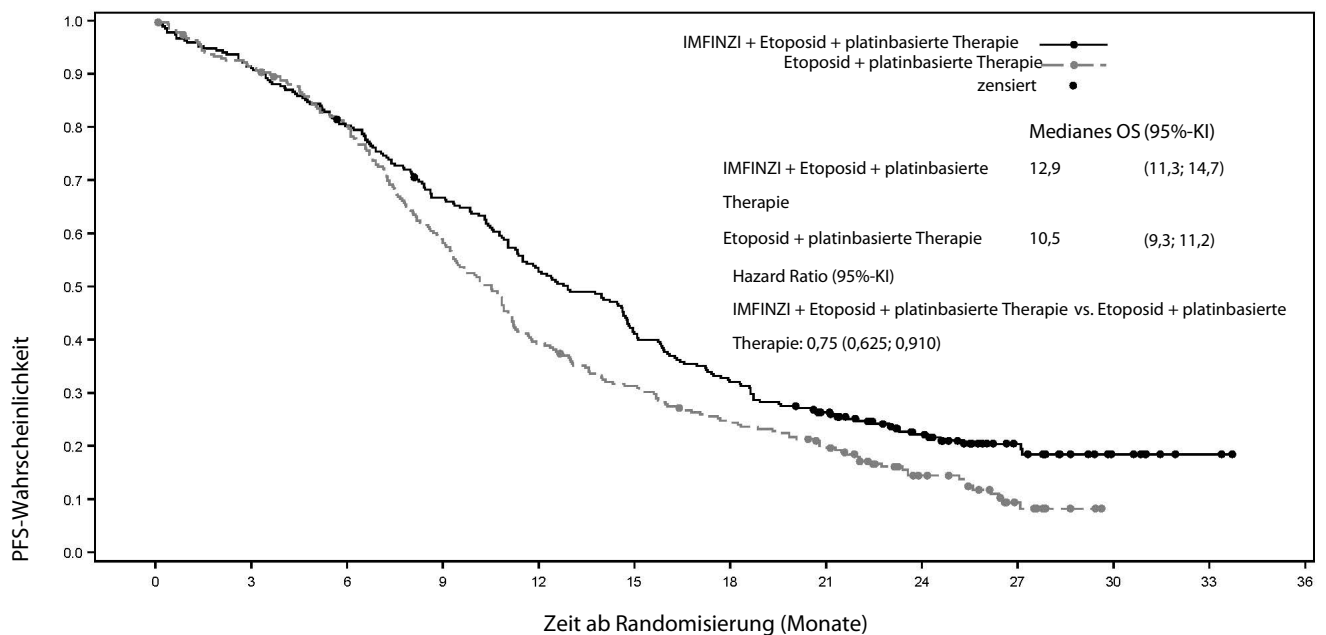
Leichte Einschränkungen der Leberfunktion (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $> 1,0$ bis 1,5-fach ULN und beliebiger AST-Wert) hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Durvalumab. Die Auswirkungen einer mäßig eingeschränkten (Bilirubin $> 1,5$ bis 3-fach ULN und beliebiger AST-Wert) oder schwer eingeschränkten Leberfunktion (Bilirubin $> 3,0$ -fach ULN und beliebiger AST-Wert) auf die Pharmakokinetik von Durvalumab sind nicht bekannt; jedoch wird davon ausgegangen, dass eine Veränderung der Leberfunktion keinen Einfluss auf die Exposition von Durvalumab hat, da monoklonale IgG-Antikörper nicht primär über die hepatischen Wege eliminiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene und genotoxische Potenzial von Durvalumab wurde nicht untersucht.

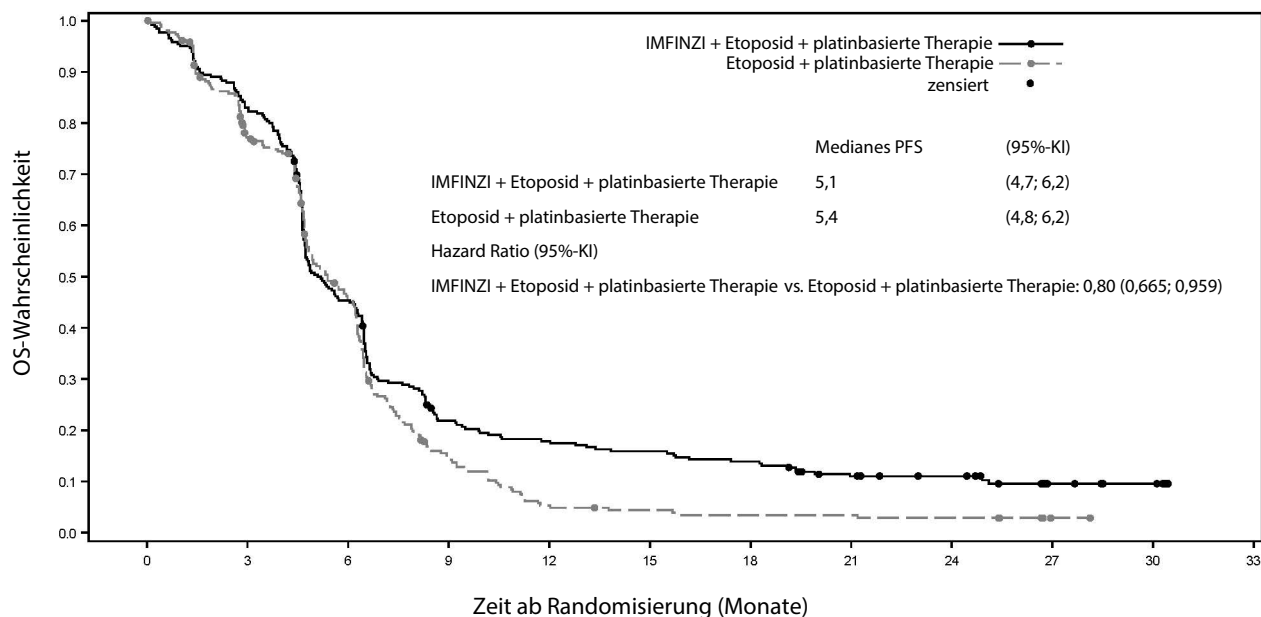
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des OS



Anzahl Patienten unter Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
Etoposid + platinbasierte Therapie	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0

Januar 2021

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des PFS



Anzahl Patienten unter Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + Etoposid + platinbasierte Therapie	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
Etoposid + platinbasierte Therapie	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Reproduktionstoxizität

Gemäß der vorliegenden Literatur spielt der PD-1/PD-L1-Signalweg eine zentrale Rolle während der Schwangerschaft, da er die mütterliche Immuntoleranz gegenüber dem Fetus aufrechterhält. In allogenen Modellen zur Trächtigkeit in der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. In Tierstudien zur Reproduktion führte die Gabe von Durvalumab an trächtige Cynomolgus-Affen ab dem Nachweis der Trächtigkeit bis zur Geburt der Jungen bei einer Exposition, die etwa 18 Mal höher war als die Exposition bei der klinischen Dosis von 10 mg/kg Durvalumab (basierend auf der AUC), zu einer Plazentagängigkeit. Es wurden jedoch keine mütterliche Toxizität oder Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung, das Schwangerschaftsergebnis oder die postnatale Entwicklung festgestellt. Vernachlässigbare Konzentrationen von Durvalumab wurden an Tag 28 nach der Geburt der Jungen in der Milch von Cynomolgus-Affen nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Histidin
- Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre.

Verdünnte Lösung

Im Falle einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität von IMFINZI für einen Zeitraum von nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 12 Stunden bei Raumtemperatur bis zu 25 °C vom Zeitpunkt des Anbruchs der Durchstechflasche bis zur Anwendung nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,4 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem elastomeren Stopfen und grauem Flip-off-Verschluss aus Aluminium enthalten 120 mg Durvalumab. Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

10 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem elastomeren Stopfen und weißem Flip-off-Verschluss aus Aluminium enthalten 500 mg Durvalumab. Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Lösung

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

- Kontrollieren Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. IMFINZI ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe, verfärbt ist oder Partikel zu sehen sind. Durchstechflasche nicht schütteln.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen der/den IMFINZI-Durchstechflasche/n und überführen Sie es in einen Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 50 mg/ml (5%iger) Glukoselösung für Injektionszwecke. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 15 mg/ml liegen. Lösung nicht einfrieren oder schütteln.
- Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Anwendung

- Geben Sie die Infusionslösung über 1 Stunde unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
 SE-151 85 Södertälje
 Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 21. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 2,4 ml Konzentrat (enthält 120 mg Durvalumab) **[N 1]**.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat (enthält 500 mg Durvalumab) **[N 1]**.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
 22876 Wedel
 Telefon: 0 41 03/70 80
 Produktanfragen: 0800 22 88 660
 E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt