

▼ 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 (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).

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 beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben wird. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität, oder über maximal 12 Monate.

Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Verdacht einer Krankheitsprogression bis zur Bestätigung der Krankheitsprogression weiter zu behandeln.

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 1 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1. 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 gleichzeitig ALT oder AST > 3-fach ULN und Gesamtbilirubin > 2-fach ULN ohne andere Ursache	Dauerhaftes Absetzen	
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	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 Hormonerstherapie bei entsprechender klinischer Indikation
Immunvermittelter Typ1-Diabetes mellitus	Grad 2–4	Keine Veränderungen	Einleitung einer Behandlung mit Insulin bei entsprechender klinischer Indikation

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle 1

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung mit IMFINZI	Behandlung mit Kortikosteroiden, falls nicht anders festgelegt
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	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	Einleitung einer Behandlung mit 1 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ^c	
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	
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	

^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 ≤ Grad 1 verbessern oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen.

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 ≤ 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 ≤ Grad 1 verbessert haben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 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 ≤ 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 (≥ 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 Dosisan-

passung 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 60 Minuten gegeben (siehe Abschnitt 6.6).

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

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, sollten der Handelsname und die Chargennummer des angewendeten Produkts eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle 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. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels radiologischer Bildgebung untersucht und 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 immunvermittelte 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

Hypothyreose und Hyperthyreose

Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich 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 und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

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.

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.

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, 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 weniger als 1 % der Patienten berichtet, die mit IMFINZI als Monotherapie in klinischen Studien behandelt wurden (n = 1.889): Myokarditis, Myositis, Polymyositis. Patienten sollten auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. 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 der PACIFIC-Studie 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); 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.

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.

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 (10 mg/kg) wurde in der PACIFIC-Studie (n = 475) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC untersucht, die innerhalb von 1 bis 42 Tagen vor Beginn der Studie eine Behandlung mit mindestens 2 Zyklen simultaner Radiochemotherapie abgeschlossen hatten. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Husten (40,2% vs. 30,3% unter Placebo), Infektionen der oberen Atemwege (26,1% vs. 11,5% unter Placebo) und Hautausschlag (21,7% vs. 12,0% unter Placebo). Die häufigste Nebenwirkung des Grades 3–4 war Pneumonie (6,5% vs. 5,6% unter Placebo). Die Gesamtinzidenz der Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 betrug 12,8% in der IMFINZI-Gruppe gegenüber 9,8% in der Placebo-Gruppe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Inzidenz der Nebenwirkungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC in der PACIFIC-Studie, basierend auf der Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Nebenwirkung, unabhängig von der durch den Prüfarzt

festgestellten Kausalität. 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

IMFINZI ist am häufigsten mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meis-

ten 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 1.889 Patienten wider, die die PACIFIC-Studie und zwei weitere Studien umfassen (eine unverblindete klinische Mehrkohortenstudie an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und eine unverblindete Studie an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC). IMFINZI wurde in allen Studien in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 2 Wochen angewendet. Die Behandlungsempfehlungen für diese Nebenwirkungen werden in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 2. Nebenwirkungen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, die mit IMFINZI 10 mg/kg behandelt wurden

	Alle Grade (%)		Grad 3–4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	26,1	0,4
Pneumonie ^{b,c}	Sehr häufig	17,1	6,5
Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe ^d	Häufig	3,6	0
orale Candidose	Häufig	3,2	0
Influenza	Häufig	2,5	0
Endokrine Erkrankungen			
Hypothyreose ^e	Sehr häufig	11,6	0,2
Hyperthyreose ^f	Häufig	8,2	0
Nebenniereninsuffizienz	Gelegentlich	0,2	0
Typ-1-Diabetes mellitus	Gelegentlich	0,2	0,2
Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz	Selten ^g	< 0,1	< 0,1
Diabetes insipidus	Selten ^g	< 0,1	< 0,1
Herzerkrankungen			
Myokarditis	Selten ^g	< 0,1	< 0,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten/produktiver Husten ^h	Sehr häufig	40,2	0,6
Pneumonitis ^b	Sehr häufig	12,6	1,7
Dysphonie	Häufig	3,8	0
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	0,6	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	18,3	0,6
Abdominalschmerzen ⁱ	Sehr häufig	10,1	0,4
Kolitis ^j	Häufig	1,1	0,2
Leber- und Gallenerkrankungen			
Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht ^k	Häufig	6,1	1,9
Hepatitis ^{o,l}	Gelegentlich	0,6	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag ^m	Sehr häufig	21,7	0,6
Pruritus ⁿ	Sehr häufig	12,4	0
Dermatitis	Häufig	1,5	0
Nachtschweiß	Häufig	2,3	0
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	Häufig	8,0	0,2
Myositis	Gelegentlich	0,4	0
Polymyositis ^c	Selten ^g	< 0,1	< 0,1

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

	Alle Grade (%)		Grad 3-4 (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Erhöhte Kreatininspiegel im Blut	Häufig	4,6	0,2
Dysurie	Häufig	2,3	0
Nephritis ^o	Gelegentlich	0,4	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Pyrexie	Sehr häufig	14,7	0,2
Peripheres Ödem	Häufig	7,8	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Infusionsbezogene Reaktion ^p	Häufig	1,9	0

- ^a umfasst Laryngitis, Nasopharyngitis, Peritonsillarabszess, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Tracheobronchitis und Infektionen der oberen Atemwege.
- ^b umfasst Lungenentzündung, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Zytomegalie-Pneumonie, Hämophilus-Pneumonie, Klebsiella-Pneumonie, nekrotisierende Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie und Streptokokken-Pneumonie.
- ^c tödliche Pneumonitis und tödliche Lungenentzündung wurden in der PACIFIC-Studie in ähnlicher Rate bei der mit IMFINZI behandelten Gruppe und der Placebogruppe berichtet; tödliche Hepatitis und tödliche Polymyositis wurden in anderen klinischen Studien berichtet.
- ^d umfasst Gingivitis, orale Infektion, Periodontitis, dentale Pulpitis, Zahnabszess und Zahninfektion.
- ^e umfasst Autoimmunhypothyreose und Hypothyreose.
- ^f umfasst Hyperthyreose, Autoimmunthyreoiditis, Thyreoiditis, subakute Thyreoiditis und Morbus Basedow.
- ^g Häufigkeit basiert auf Ereignissen, die nicht in der PACIFIC-Studie, sondern in anderen klinischen Studien beobachtet wurden (n = 1.889).
- ^h umfasst Husten und produktiven Husten.
- ⁱ umfasst Abdominalschmerzen, Unterbauch- und Oberbauchschmerzen und Flankenschmerzen.
- ^j umfasst Kolitis, Enteritis, Enterokolitis und Proktitis.
- ^k umfasst erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Leberenzyme und erhöhte Transaminasen.
- ^l umfasst Hepatitis, Autoimmunhepatitis, toxische Hepatitis, hepatozelluläre Verletzung, akute Hepatitis und Hepatotoxizität.
- ^m umfasst erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag, pruritischer Ausschlag, pustulöser Ausschlag, Erythem, Ekzem und Hautausschlag.
- ⁿ umfasst generalisierten Pruritus und Pruritus.
- ^o umfasst Autoimmunnephritis, tubulointerstitielle Nephritis, Nephritis, Glomerulonephritis und membranartige Glomerulonephritis.
- ^p umfasst infusionsbezogene Reaktion und Urticaria mit Einsetzen am Tag der Behandlung oder 1 Tag nach der Behandlung.

Immunvermittelte Pneumonitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie (n = 1.889, mehrere Tumorarten) hatten 79 Patienten (4,2 %) eine immunvermittelte Pneumonitis, davon 12 Patienten (0,6 %) eine Pneumonitis des Grads 3, 1 Patient (< 0,1 %) eine Pneumonitis des Grads 4 und 5 Patienten (0,3 %) eine Pneumonitis des Grads 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 53 Tage (Bereich: 1–341 Tage). 45 der 79 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). 2 Patienten erhielten außerdem Infliximab. Bei 26 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 42 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 (2,0 %).

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 traten bei 19 Patienten (1,0 %) eine immunvermittelte Hepatitis auf, einschließlich Grad 3 bei 11 (0,6 %) Patienten und Grad 5 (tödlich) bei 1 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 70 Tage (Bereich: 15–312 Tage). 13 der 19 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt ebenfalls eine Behandlung mit Mycophenolat. Bei 4 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 13 Patienten auf.

Immunvermittelte Kolitis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie traten bei 31 Patienten (1,6 %) eine immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö auf, einschließlich Grad 3 bei 6 (0,3 %) Patienten und Grad 4 bei 1 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 74 Tage (Bereich: 1–365 Tage). 16 der 31 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Ein Patient erhielt ebenfalls eine Behandlung mit Infliximab. Bei 8 Patienten wurde die Behandlung mit IMFINZI abgebrochen. Rekonvaleszenz trat bei 23 Patienten auf.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 137 Patienten (7,3 %) eine immunvermittelte Hypothyreose, einschließlich Grad 3 bei 1 (< 0,1 %) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 85 Tage (Bereich: 9–378 Tage). Von den 137 Patienten erhielten 134 Patienten eine Hormonersatztherapie und zwei Patienten mit Hypothyreose erhielten hochdosiert Kortikosteroide (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), gefolgt von einer Hormonersatztherapie. IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer Hypothyreose abgesetzt.

Hyperthyreose

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 34 Patienten (1,8 %) eine immunvermittelte Hyperthyreose, es gab keine Fälle einer Hyperthyreose des Grads 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 41 Tage (Bereich: 14–195 Tage). 26 der 34 Patienten erhielten eine Arzneimitteltherapie (Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil oder Beta-blocker), 12 Patienten erhielten Thyroxin, wenn eine Hyperthyreose in eine Hypothyreose überging, 12 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide und 3 der 12 Patienten erhielten eine systemische Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer Hyperthyreose abgesetzt. 8 Patienten entwickelten eine Hypothyreose nach einer Hyperthyreose.

Nebenniereninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 7 Patienten (0,4%) eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz, einschließlich Grad 3 bei 1 (< 0,1%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 141 Tage (Bereich: 70–265 Tage). Alle 7 Patienten erhielten systemische Kortikosteroide; 2 der 7 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei keinem Patienten aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 1 Patienten auf.

Typ-1-Diabetes mellitus

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatte 1 (< 0,1%) Patient einen immunvermittelten Typ-1-Diabetes mellitus (Grad 3). IMFINZI wurde aufgrund des Typ-1-Diabetes mellitus abgesetzt. Die Dauer bis zum Auftreten betrug 42 Tage. Dieser 1 Patient erhielt Insulin.

Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatte 1 (< 0,1%) Patient eine immunvermittelte Hypophyseninsuffizienz (Grad 3). Dieser 1 Patient erhielt eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag) und IMFINZI wurde nicht abgesetzt.

Immunvermittelte Nephritis

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 3 Patienten (0,2%) eine immunvermittelte Nephritis, davon 1 Patient (< 0,1%) eine Nephritis des Grads 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 95 Tage (Bereich: 28–239 Tage). 2 (0,1%) Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). IMFINZI wurde bei allen 3 Patienten abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 2 Patienten auf.

Immunvermittelter Hautausschlag

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie hatten 30 (1,6%) Patienten einen immunvermittelten Hautausschlag oder eine Dermatitis, einschließlich Grad 3 bei 7 (0,4%) Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 74 Tage (Bereich: 1–365 Tage). 11 der 30 Patienten erhielten eine hochdosierte Kortikosteroidbehandlung (mindestens 40 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag). Bei 2 Patienten wurde IMFINZI abgesetzt. Rekonvaleszenz trat bei 18 Patienten auf.

Infusionsbezogene Reaktionen

In den kombinierten Sicherheitsdaten zur IMFINZI-Monotherapie traten infusionsbezogene Reaktionen bei 35 (1,9%) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 5 (0,3%) Patienten.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten, die mit Durvalumab in der PACIFIC-Studie behandelt wurden, war der Anteil von Patienten, bei denen ein verschlechterter Laborwert gegenüber dem Ausgangswert auftrat, wie folgt: 38,5% (alle Grade), 2,3% (Grad 3–4) für Alanin-

aminotransferase erhöht; 36,0% (alle Grade), 2,8% (Grad 3–4) für Aspartataminotransferase erhöht; 16,3% (alle Grade) für Kreatinin erhöht; 26,5% (alle Grade) für TSH erhöht > ULN und oberhalb des Ausgangswertes; 31,9% (alle Grade) für TSH erniedrigt < LLN (*lower limit of normal*; unterer Normwert) und unterhalb des Ausgangswertes.

Immunogenität

Von den 1.570 Patienten, die mit IMFINZI 10 mg/kg alle 2 Wochen behandelt wurden und auswertbar hinsichtlich der Präsenz von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) waren, wurden 2,9% (45/1.570) der Patienten positiv auf therapiebedingte ADA getestet. Neutralisierende Antikörper (NAb) gegen Durvalumab wurden bei 0,5% (8/1.570) 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 ist die Reduktion der PK-Exposition weniger als 30% im Vergleich zu einem typischen Patienten und wird nicht als klinisch relevant erachtet.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden bezüglich der Sicherheit keine Unterschiede zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Daten von NSCLC-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-(IgG1 κ)-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

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 Anfangs-krankheitsmerkmale 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 Wirksamkeitsendpunkte 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 3 und Abbildungen 1 und 2 auf Seite 8.

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 ethnische 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 9 zusammengefasst.

Tabelle 3. 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		
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-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

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 erhoben. 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).

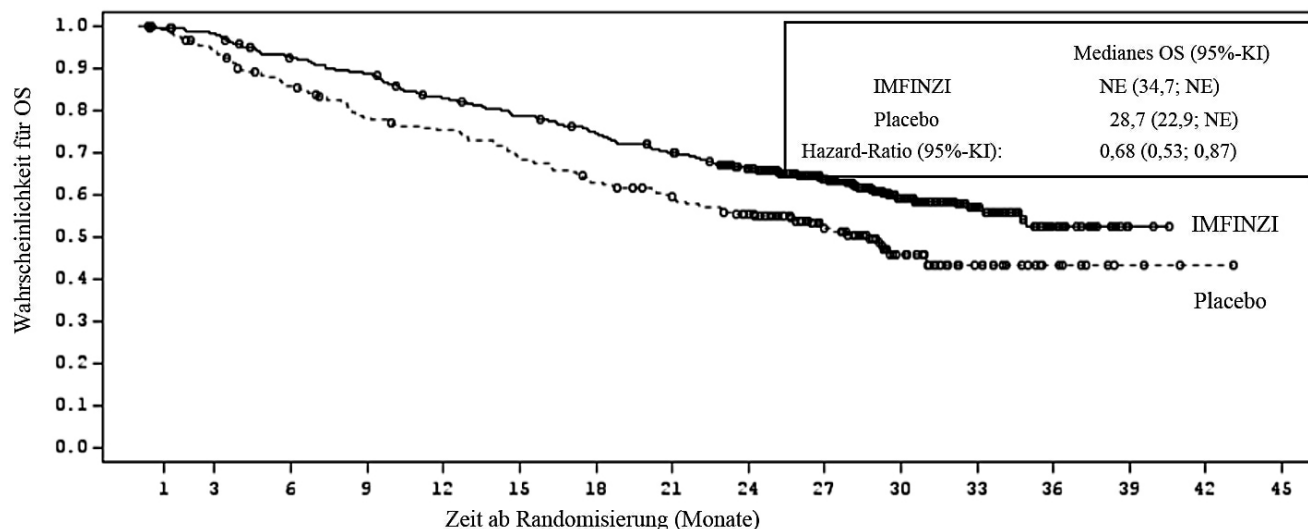
Kinder und Jugendliche

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 bei 1.902 Patienten mit soliden Tumoren bei Dosierungen zwischen 0,1 und 20 mg/kg intravenös alle zwei, drei oder vier Wochen 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 im Dosisbereich ≥ 10 mg/kg alle 2 Wochen umfasste, 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

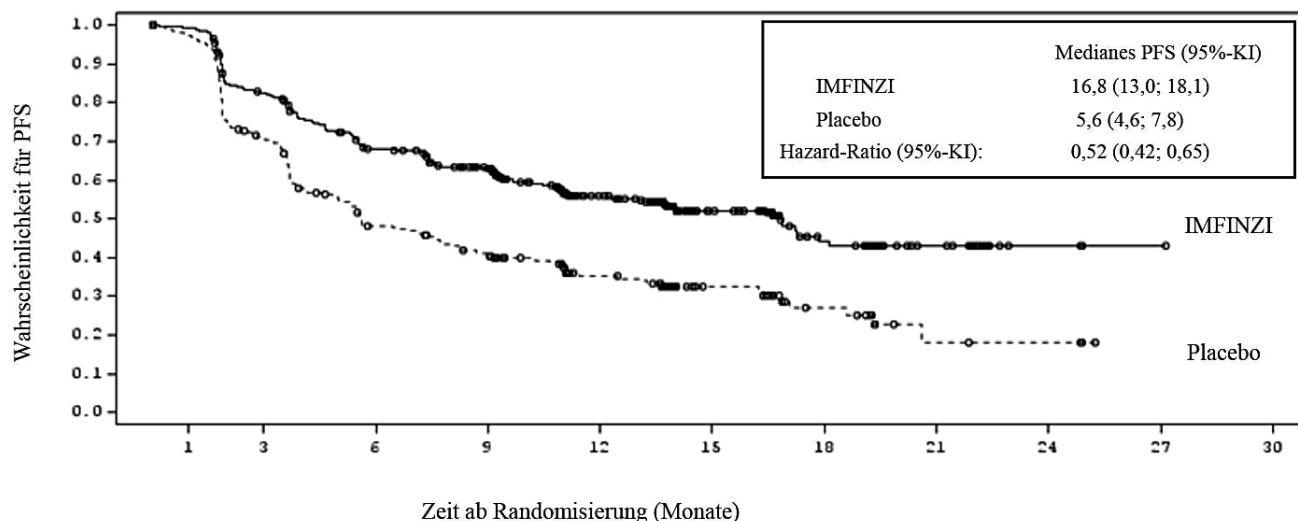
Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve des OS



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

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

der CL_{ss} wurde als nicht klinisch relevant eingestuft. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug, basierend auf der Baseline- CL , etwa 18 Tage. Primäre Eliminationswege von Durvalumab sind Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder Elimination des Antikörper-Zielprotein-Komplexes.

Besondere Patientengruppen

Alter (19–96 Jahre), Körpergewicht (34–149 kg), Geschlecht, positiver Anti-Drug-Antikörper-(ADA)-Status, Albuminwerte, LDH-Werte, Kreatininwerte, lösliches PD-L1, Tumortyp, ethnische Herkunft oder

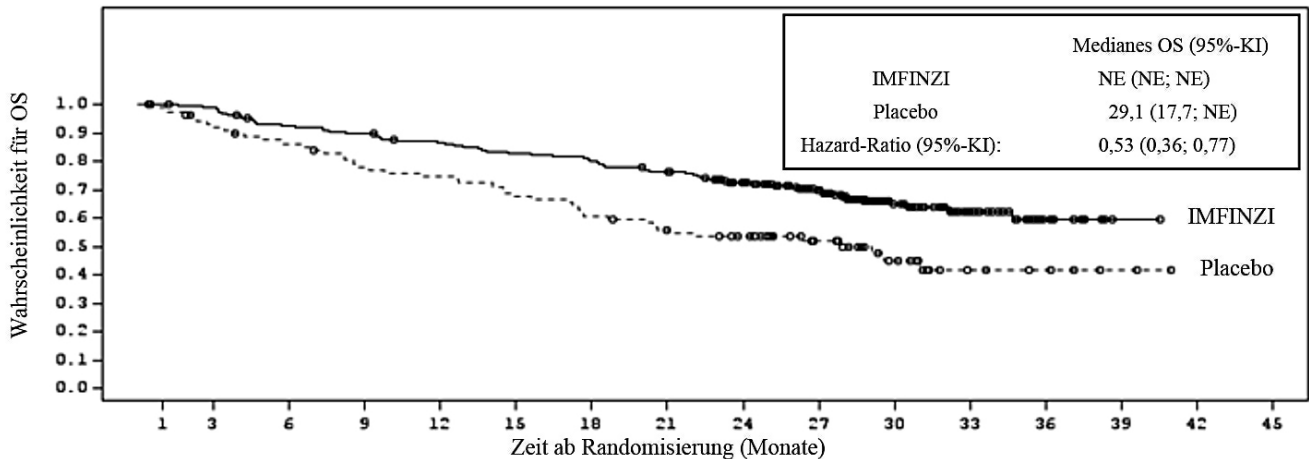
ECOG-Status hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf die PK von Durvalumab.

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

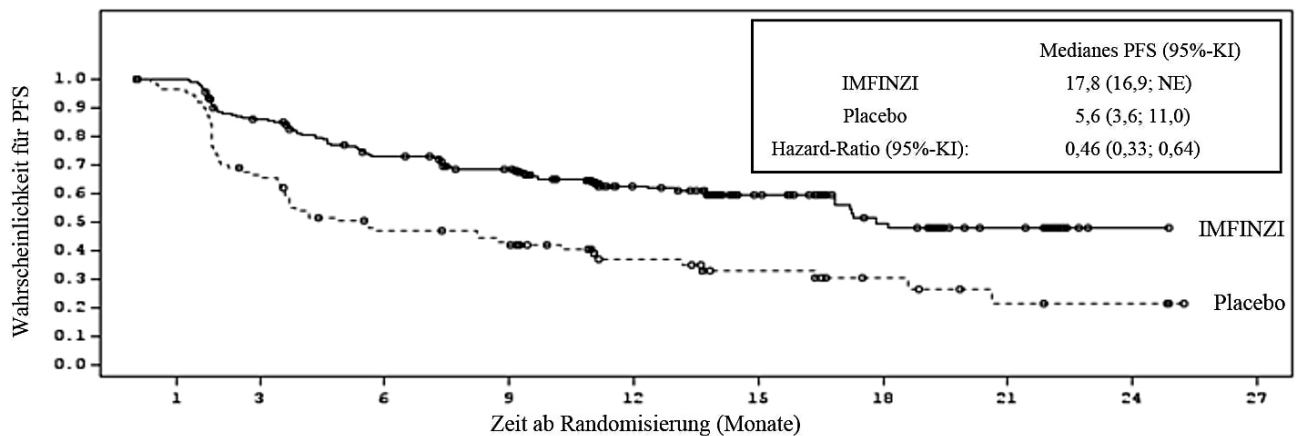
Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve des OS für PD-L1 TC ≥ 1 %



Anzahl Patienten unter Risiko

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

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

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.

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

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

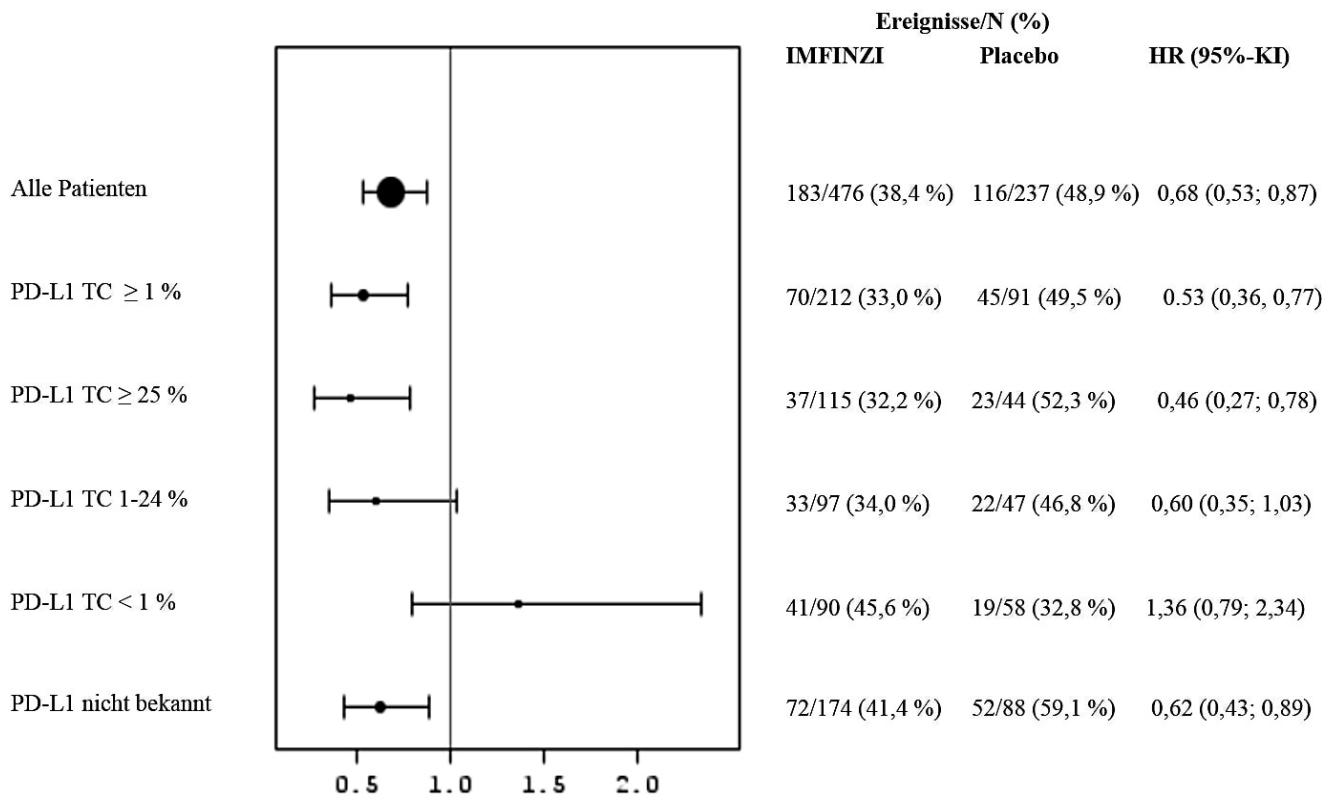
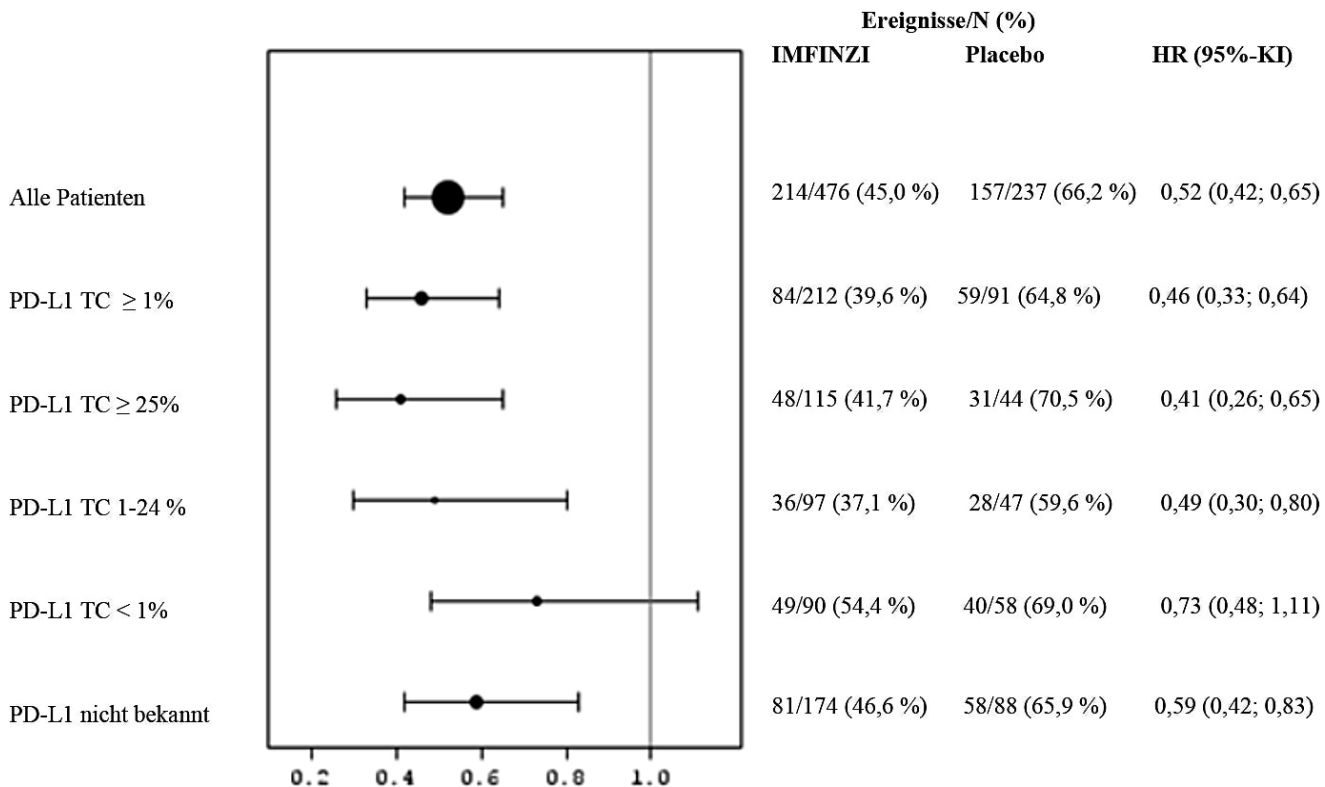


Abbildung 6. Forest-Plot für PFS nach PD-L1-Expression



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 4 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 60 Minuten 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

21.09.2018

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

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