

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMFINZI 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg durvalumab.

Eén injectieflacon van 2,4 ml concentraat bevat 120 mg durvalumab.

Eén injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 500 mg durvalumab.

Durvalumab wordt geproduceerd in zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster) door DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. De oplossing heeft een pH van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 400 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

IMFINZI als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderde, irresectabele niet-kleincellige longkanker (*non-small-cell lung cancer* - NSCLC) in volwassenen bij wie de tumoren PD-L1 tot expressie brengen op $\geq 1\%$ van de tumorcellen en bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond na platinabevattende chemotherapie met radiotherapie (zie rubriek 5.1).

IMFINZI in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gemetastaseerde NSCLC zonder sensibiliserende EGFR-mutaties of ALK-positieve mutaties.

Kleincellige longkanker (SCLC)

IMFINZI in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met kleincellige longkanker in gevorderd stadium (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Galwegkanker (BTC)

IMFINZI in combinatie met gemcitabine en cisplatine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met irresectabele of gemetastaseerde galwegkanker (*biliary tract cancer*, BTC).

Hepatocellulair carcinoom (HCC)

IMFINZI als monotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC).

IMFINZI in combinatie met tremelimumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met gevorderd of irresectabel hepatocellulair carcinoom (HCC).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van kanker.

PD-L1-onderzoek voor patiënten met lokaal gevorderde NSCLC

Patiënten met lokaal gevorderde NSCLC moeten geëvalueerd worden voor behandeling op basis van de tumorexpressie van PD-L1 bevestigd door een gevalideerde test (zie rubriek 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosis voor IMFINZI-monotherapie en IMFINZI combinatietherapie wordt getoond in tabel 1. IMFINZI wordt toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 1 uur.

Tabel 1. Aanbevolen dosis IMFINZI monotherapie en combinatietherapie

Indicatie	Aanbevolen dosis IMFINZI	Duur van de behandeling
Monotherapie		
Lokaal gevorderde NSCLC	10 mg/kg elke 2 weken of 1.500 mg elke 4 weken ^a	Tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of maximaal 12 maanden ^b
HCC	1.500 mg elke 4 weken ^a	Tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit
Combinatietherapie		
Gemetastaseerde NSCLC	Tijdens platinachemotherapie: 1.500 mg ^c in combinatie met tremelimumab 75 mg ^{c,d} en platinabevattende chemotherapie ^e elke 3 weken (21 dagen) gedurende 4 cycli (12 weken) Na platinachemotherapie: 1.500 mg elke 4 weken als monotherapie en op histologie gebaseerde onderhoudstherapie met pemetrexed ^{e,f} elke 4 weken Een vijfde dosis tremelimumab 75 mg ^{g,h} moet naast IMFINZI gegeven worden in week 16	Tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit
ES-SCLC	1.500 mg ⁱ in combinatie met chemotherapie ^e elke 3 weken (21 dagen) gedurende 4 cycli, gevolgd door 1.500 mg elke 4 weken als monotherapie	Tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit
BTC	1.500 mg ⁱ in combinatie met chemotherapie ^e elke 3 weken (21 dagen) tot 8 cycli, gevolgd door 1.500 mg elke 4 weken als monotherapie	Tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit

HCC	IMFINZI 1.500 mg ^k toegediend in combinatie met 300 mg ^k tremelimumab als een enkele dosis bij cyclus 1/dag 1, gevolgd door IMFINZI als monotherapie elke 4 weken.	Tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit
-----	--	---

- ^a Patiënten met een lichaamsgewicht van 30 kg of minder moeten dosering op basis van gewicht ontvangen equivalent aan 10 mg/kg IMFINZI elke 2 weken of 20 mg/kg elke 4 weken als monotherapie tot het gewicht toeneemt tot boven 30 kg.
- ^b Het wordt aanbevolen om bij klinisch stabiele patiënten met initieel bewijs van ziekteprogressie door te gaan met de behandeling totdat ziekteprogressie is bevestigd.
- ^c Patiënten met gemetastaseerde NSCLC met een lichaamsgewicht van 30 kg of minder moeten een dosering op basis van gewicht ontvangen. Zij moeten een dosering van 20 mg/kg IMFINZI krijgen tot het gewicht toeneemt tot boven 30 kg. Patiënten met een lichaamsgewicht van 34 kg of minder moeten een dosering op basis van gewicht ontvangen. Zij moeten een dosering van 1 mg/kg tremelimumab krijgen totdat het gewicht toeneemt tot boven 34 kg.
- ^d Wanneer IMFINZI wordt toegediend in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie, raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor tremelimumab voor doseringsinformatie.
- ^e Wanneer IMFINZI wordt toegediend in combinatie met chemotherapie, raadpleeg dan de SmPC van etoposide, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed en carboplatine of cisplatine voor doseringsinformatie.
- ^f Overweeg een onderhoudstoediening met pemetrexed voor patiënten met niet-plaveiselceltumoren die tijdens de platinabevattende chemotherapiefase zijn behandeld met pemetrexed en carboplatine/cisplatine.
- ^g In het geval van uitstellen van dosering(en) kan na week 16 een vijfde dosis tremelimumab worden gegeven, naast IMFINZI.
- ^h Als patiënten minder dan 4 cycli van de platinabevattende chemotherapie krijgen, dan moeten de resterende cycli van tremelimumab (tot een totaal van 5) naast IMFINZI worden gegeven na de platinachemotherapiefase.
- ⁱ Patiënten met ES-CLC met een lichaamsgewicht van 30 kg of minder moeten dosering op basis van gewicht ontvangen. Zij moeten een dosering van 20 mg/kg IMFINZI krijgen. In combinatie met chemotherapie elke 3 weken (21 dagen), gevolgd door 20 mg/kg elke 4 weken als monotherapie tot het gewicht toeneemt tot boven 30 kg.
- ^j Patiënten met BTC met een lichaamsgewicht van 36 kg of minder moeten dosering op basis van gewicht ontvangen. Zij moeten een dosering van 20 mg/kg IMFINZI krijgen in combinatie met chemotherapie elke 3 weken (21 dagen), gevolgd door 20 mg/kg elke 4 weken als monotherapie tot het gewicht toeneemt tot boven 36 kg.
- ^k Patiënten met HCC met een lichaamsgewicht van 30 kg of minder moeten een op het gewicht gebaseerde dosering ontvangen. Zij moeten een dosering van IMFINZI 20 mg/kg krijgen tot het gewicht toeneemt tot boven 30 kg. Patiënten met een lichaamsgewicht van 40 kg of minder moeten een op het gewicht gebaseerde dosering ontvangen. Zij moeten een dosering van tremelimumab 4 mg/kg krijgen tot het gewicht toeneemt tot boven 40 kg.

Dosisescalatie of -vermindering wordt niet aanbevolen. Tijdelijk of permanent stoppen met de behandeling kan vereist zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid, zie tabel 2.

Richtlijnen voor de behandeling van immuungemedieerde bijwerkingen worden beschreven in tabel 2 (zie rubriek 4.4). Raadpleeg bij gebruik in combinatie met tremelimumab ook de SmPC voor tremelimumab.

Tabel 2. Behandelingwijzigingen en behandelingsaanbevelingen voor IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab

Bijwerkingen	Ernst ^a	Behandelingwijziging	Corticosteroïdebehandeling tenzij anders aangegeven
Immuungemedieerde pneumonitis/interstitiële longziekte	Graad 2	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 of 4	Stop permanent	1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
Immuungemedieerde hepatitis	ALAT of ASAT > 3 - ≤ 5 x ULN of bilirubine totaal > 1,5 - ≤ 3 x ULN	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	ALAT of ASAT > 5 - ≤ 10 x ULN	Stop IMFINZI tijdelijk en stop permanent met tremelimumab (indien van toepassing)	
	Gelijktijdig ALAT of ASAT > 3 x ULN en bilirubine totaal > 2 x ULN ^b	Stop permanent	
	ALAT of ASAT > 10 x ULN of bilirubine totaal > 3 x ULN		
Immuungemedieerde hepatitis bij HCC (of secundaire tumorbetrokkenheid van de lever met afwijkende waarden bij baseline) ^c	ALAT of ASAT > 2,5 - ≤ 5 x BLV en ≤ 20 x ULN	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	ALAT of ASAT > 5 - 7 x BLV en ≤ 20 x ULN of gelijktijdige ALAT of ASAT 2,5 - 5 x BLV en ≤ 20 x ULN en bilirubine totaal > 1,5 - < 2 x ULN ^b	Stop IMFINZI tijdelijk en stop tremelimumab permanent (indien van toepassing)	
	ALAT of ASAT > 7 x BLV of > 20 ULN wat zich het eerst voordoet of bilirubine > 3 X ULN	Stop permanent	
Immuungemedieerde colitis of diarree	Graad 2	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 voor IMFINZI monotherapie	Stop tijdelijk	

Bijwerkingen	Ernst ^a	Behandelin gswijziging	Corticosteroïdebehandeling tenzij anders aangegeven
	Graad 3 voor IMFINZI + tremelimumab	Stop permanent	
	Graad 4	Stop permanent	
Intestinale perforatie ^d	Elke graad	Stop permanent	Raadpleeg onmiddellijk een chirurg bij vermoeden van intestinale perforatie
Immuungemedieerde hyperthyreoïdie, thyreoïditis	Graad 2-4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiël	Symptomatische behandeling, zie rubriek 4.8
Immuungemedieerde hypothyreoïdie	Graad 2-4	Geen wijzigingen	Start schildklierhormoonvervanging zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie of hypofysitis/ hypopituïtarisme	Graad 2-4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiël	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen en hormoonvervanging zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1	Graad 2-4	Geen wijzigingen	Start behandeling met insuline zoals klinisch geïndiceerd
Immuungemedieerde nefritis	Graad 2 met serumcreatinine > 1,5 - 3 x (ULN of baseline)	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 met serumcreatinine > 3 x baseline of > 3-6 x ULN; graad 4 met serumcreatinine > 6 x ULN	Stop permanent	
Immuungemedieerde rash of dermatitis (inclusief pemfigoïd)	Graad 2 gedurende > 1 week	Stop tijdelijk	Start 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3		
	Graad 4	Stop permanent	
Immuungemedieerde myocarditis	Graad 2-4	Stop permanent	Start 2 tot 4 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen ^e
Immuungemedieerde myositis/polymyositis	Graad 2 of 3	Stop tijdelijk ^f	

Bijwerkingen	Ernst ^a	Behandelin gswijziging	Corticosteroïdebehandeling tenzij anders aangegeven
	Graad 4	Stop permanent	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1 of 2	Onderbreek of verlaag de infusiesnelhe id	Overweeg eventueel premedicatie voor profylaxe van volgende infusiereacties
	Graad 3 of 4	Stop permanent	
Infectie	Graad 3 of 4	Stop tijdelijk tot klinisch stabiel	
Immuungemedieerde myasthenia gravis	Graad 2-4	Stop permanent	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
Immuungemedieerde myelitis transversa	Alle gradaties	Stop permanent	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
Immuungemedieerde meningitis	Graad 2	Stop tijdelijk	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 3 of 4	Stop permanent	
Immuungemedieerde encefalitis	Graad 2-4	Stop permanent	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
Immuungemedieerd Guillain-Barré-syndroom	Graad 2-4	Stop permanent	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
Andere immuungemedieerde bijwerkingen ^h	Graad 2 of 3	Stop tijdelijk	Start 1 tot 2 mg/kg/dag prednison of equivalent gevolgd door afbouwen
	Graad 4	Stop permanent	
Niet-immuun-gemedieer de bijwerkingen	Graad 2 en 3	Stop tijdelijk tot ≤ graad 1 of herstel naar baseline	
	Graad 4	Stop permanent ^g	

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.03. ALAT: alanineaminotransferase; ASAT: aspartaataminotransferase; ULN: bovengrens van normaal. BLV (*baseline value*): baselinewaarde.

^b Volg voor patiënten met een alternatieve oorzaak de aanbevelingen voor ASAT- of ALAT-verhogingen zonder gelijktijdige verhogingen van bilirubine.

^c Als ASAT en ALAT bij baseline lager dan of gelijk aan de ULN zijn bij patiënten met leverbetrokkenheid, durvalumab tijdelijk of permanent stopzetten op basis van de aanbevelingen voor hepatitis zonder leverbetrokkenheid.

^d Bijwerking wordt alleen in verband gebracht met IMFINZI in combinatie met tremelimumab.

^e Indien geen verbetering binnen 2 tot 3 dagen ondanks corticosteroïden, start direct met aanvullende immunosuppressieve behandeling. Bij verbetering (graad 0) moet afbouwen van het corticosteroïd worden gestart en voortgezet gedurende ten minste een maand.

^f Stop permanent met IMFINZI indien de bijwerking niet binnen 30 dagen verbetert tot \leq graad 1 of als er tekenen zijn van respiratoire insufficiëntie.

^g In dit geval dient de beslissing om te stoppen, gebaseerd te worden op begeleidende klinische klachten/verschijnselen en klinisch oordeel, met uitzondering van laboratoriumafwijkingen van graad 4.

^h Omvat immune trombocytopenie, pancreatitis, immuungemedieerde artritis, uveïtis en cystitis niet-infectieus.

Voor vermoede immuungemedieerde bijwerkingen moet adequate evaluatie worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen of andere etiologieën uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet IMFINZI en/of tremelimumab tijdelijk worden gestopt en moeten corticosteroiden worden toegediend. Het verhogen van de dosis corticosteroiden en/of het gebruik van aanvullende systemische immunosuppressiva dient te worden overwogen als sprake is van verslechtering of geen verbetering. Bij verbetering tot \leq graad 1, moet afbouwen van het corticosteroid worden gestart en voortgezet gedurende ten minste een maand. Na het tijdelijk stoppen kan binnen 12 weken weer met IMFINZI en/of tremelimumab worden begonnen als de bijwerkingen zijn verbeterd tot \leq graad 1 en de dosis corticosteroid is verlaagd tot \leq 10 mg prednison of equivalent per dag. IMFINZI en tremelimumab moet permanent gestopt worden bij terugkerende immuungemedieerde bijwerkingen van graad 3 (ernstig) en voor alle immuungemedieerde bijwerkingen van graad 4 (levensbedreigend), behalve voor endocrinopathieën die onder controle worden gehouden met hormoonvervanging.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (\geq 65 jaar) (zie rubriek 5.1).

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing van IMFINZI wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. De gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing van IMFINZI wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Gegevens van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IMFINZI bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar zijn niet vastgesteld met betrekking tot NSCLC, SCLC, BTC en HCC. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Buiten de goedgekeurde indicaties is IMFINZI in combinatie met tremelimumab onderzocht bij kinderen van 1 tot en met 17 jaar met neuroblastoom, solide tumor en sarcoom. Uit de resultaten van het onderzoek kon echter niet worden geconcludeerd dat de voordelen van dergelijk gebruik opwegen tegen de risico's. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

IMFINZI is bestemd voor intraveneus gebruik. Het moet worden toegediend als een intraveneuze infusie-oplossing gedurende 1 uur (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

IMFINZI in combinatie met chemotherapie

Wanneer IMFINZI in combinatie met chemotherapie wordt toegediend, dien dan op dezelfde dag IMFINZI toe voorafgaand aan chemotherapie.

IMFINZI in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie

Wanneer IMFINZI wordt gegeven in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie, wordt op de dag van toediening eerst tremelimumab gegeven, gevolgd door IMFINZI en vervolgens platinabevattende chemotherapie.

Wanneer in week 16 IMFINZI wordt gegeven in combinatie met een vijfde dosis tremelimumab en onderhoudstherapie met pemetrexed, dan wordt op de dag van toediening eerst tremelimumab gegeven, gevolgd door IMFINZI en vervolgens onderhoudstherapie met pemetrexed.

IMFINZI, tremelimumab en platinabevattende chemotherapie worden toegediend als afzonderlijke intraveneuze infusies. IMFINZI en tremelimumab worden elk gedurende 1 uur gegeven. Voor platinabevattende chemotherapie, raadpleeg de SmPC voor toedieningsinformatie. Voor onderhoudstherapie met pemetrexed, raadpleeg de SmPC voor toedieningsinformatie. Voor elke infusie moeten afzonderlijke infuuszakken en filters worden gebruikt.

Tijdens cyclus 1 moet tremelimumab worden gevolgd door IMFINZI vanaf ongeveer 1 uur (maximaal 2 uur) na het einde van de tremelimumab-infusie. De infusie met platinabevattende chemotherapie moet ongeveer 1 uur (maximaal 2 uur) na het einde van de infusie met IMFINZI beginnen. Als er tijdens cyclus 1 geen klinisch significante problemen zijn, dan kunnen naar oordeel van de arts, de volgende cycli van IMFINZI onmiddellijk na tremelimumab worden gegeven en kan de periode tussen het einde van de infusie met IMFINZI en het begin van de chemotherapie worden teruggebracht tot 30 minuten.

IMFINZI in combinatie met tremelimumab

Wanneer IMFINZI in combinatie met tremelimumab wordt toegediend, dien dan op dezelfde dag tremelimumab toe voorafgaand aan IMFINZI. IMFINZI en tremelimumab worden toegediend als afzonderlijke intraveneuze infusies. Raadpleeg de SmPC voor informatie over de dosering van tremelimumab.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuungemedieerde pneumonitis

Immuungemedieerde pneumonitis of interstitiële longziekte, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI kregen of IMFINZI in combinatie met tremelimumab (zie rubriek 4.8).

Pneumonitis en bestralingspneumonitis

Bestralingspneumonitis wordt vaak waargenomen bij patiënten die bestralingstherapie krijgen van de long en de klinische presentatie van pneumonitis en bestralingspneumonitis is zeer soortgelijk. In het PACIFIC onderzoek, bij patiënten die behandeling hadden afgerond met ten minste 2 cycli van gelijktijdige chemoradiatie binnen 1 tot 42 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek, trad pneumonitis of bestralingspneumonitis op bij 161 (33,9%) patiënten in de met IMFINZI behandelde groep en bij 58 (24,8%) in de placebogroep, inclusief graad 3 (3,4% vs. 3,0%) en graad 5 (1,1 % vs. 1,7 %).

Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en verschijnselen van pneumonitis of bestralingspneumonitis. Vermoede pneumonitis moet worden bevestigd met radiografische beeldvorming, waarbij andere infectieuze en ziektegerelateerde etiologieën worden uitgesloten, en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde hepatitis

Immuungemedieerde hepatitis, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in

combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). Monitor alanineaminotransferase, aspartaataminotransferase, totaalbilirubine en alkalische fosfatasespiegels voor aanvang van de behandeling en voor elke volgende infusie. Aanvullende monitoring moet worden overwogen op basis van klinische beoordeling. Immuungemedieerde hepatitis moet worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde colitis

Immuungemedieerde colitis of diarree, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). De bijwerkingen intestinale perforatie en dikkedarmperforatie werden gemeld bij patiënten die IMFINZI kregen in combinatie met tremelimumab. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van colitis/diarree en intestinale perforatie en worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Immuungemedieerde hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis

Immuungemedieerde hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen, en hyperthyreoïdie kan volgen op hypothyreoïdie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op abnormale uitslagen bij schildklierfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling. Immuungemedieerde hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyreoïditis moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie. Voor symptomatische bijnierinsufficiëntie moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1, die zich eerst kan voordoen als diabetische ketoacidose die fataal kan zijn als ze niet vroeg wordt ontdekt, trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische tekenen en symptomen van diabetes mellitus type 1. Voor symptomatische diabetes mellitus type 1 moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde hypofysitis/hypopituïtarisme

Immuungemedieerde hypofysitis of hypopituïtarisme trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op klinische tekenen en symptomen van hypofysitis of hypopituïtarisme. Voor symptomatische hypofysitis of hypopituïtarisme moeten patiënten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde nefritis

Immuungemedieerde nefritis, gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op abnormale uitslagen bij nierfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens behandeling met IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde rash

Immuungemedieerde huiduitslag of dermatitis (inclusief pemfigoïd), gedefinieerd als het gebruik van systemische corticosteroïden vereisend en zonder duidelijke andere etiologie, trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). Voorvallen van Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten behandeld met PD-1-remmers. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van huiduitslag of dermatitis en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde myocarditis

Immuungemedieerde myocarditis, die fataal kan zijn, trad op bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van immuungemedieerde myocarditis en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungemedieerde pancreatitis

Immuungemedieerde pancreatitis trad op bij patiënten die IMFINZI kregen in combinatie met tremelimumab en chemotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van immuungemedieerde pancreatitis en worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Andere immuungemedieerde bijwerkingen

Op basis van het werkingsmechanisme van IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kunnen andere potentiële immuungemedieerde bijwerkingen optreden. De volgende immuungerelateerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten behandeld met IMFINZI monotherapie of IMFINZI in combinatie met tremelimumab: myasthenia gravis, myelitis transversa, myositis, polymyositis, meningitis, encefalitis, Guillain-Barré-syndroom, immune trombocytopenie, immuungemedieerde artritis, uveïtis en cystitis niet-infectieus (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen en behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Infusiegerelateerde reacties

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties. Ernstige infusiegerelateerde reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die IMFINZI of IMFINZI in combinatie met tremelimumab kregen (zie rubriek 4.8). Infusiegerelateerde reacties moeten worden behandeld zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Patiënten met een reeds bestaande auto-immuunziekte

Bij patiënten met een reeds bestaande auto-immuunziekte (*autoimmune disease*, AID) wijzen gegevens uit observationele onderzoeken op een verhoogd risico van immuungerelateerde bijwerkingen na behandeling met een immuun-checkpointremmer, vergeleken met patiënten zonder reeds bestaande AID. Daarnaast kwamen opvlammingsen/opflakkingen van de onderliggende AID frequent voor, maar het merendeel was licht en beheersbaar.

Ziektespecifieke voorzorg (BTC)

Cholangitis en galweginfecties

Cholangitis en galweginfecties zijn niet ongewoon bij patiënten met gevorderde BTC. Voorvallen van cholangitis werden in TOPAZ-1 gerapporteerd in beide behandelingsgroepen (14,5% [IMFINZI + chemotherapie] vs. 8,2% [placebo + chemotherapie]); deze hielden meestal verband met galwegstents en hadden geen immuungemedieerde etiologie. Patiënten met BTC (met name degenen met biliaire stents) moeten nauwgezet gemonitord worden op de ontwikkeling van cholangitis of galweginfecties vóór de start van de behandeling en regelmatig daarna.

Gemetastaseerde NSCLC

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) die werden behandeld met IMFINZI in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie (zie rubriek 4.8 en 5.1). Zorgvuldige afweging van potentiële voordelen en risico's van dit regime op individuele basis wordt aanbevolen.

Patiënten uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten met de volgende kenmerken werden uitgesloten van klinische onderzoeken: een baseline ECOG-prestatiescore ≥ 2 ; actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte binnen 2 jaar na de start van het onderzoek; een voorgeschiedenis van immunodeficiëntie; een voorgeschiedenis van ernstige immuungemedieerde bijwerkingen; medische aandoeningen die systemische immunosuppressiva vereisten, behalve een fysiologische dosis systemische corticosteroiden

(≤ 10 mg/dag prednison of equivalent); ongecontroleerde gelijktijdige ziektes; actieve tuberculose of hepatitis B of C of HIV-infectie of patiënten die een levend verzwakt vaccin kregen binnen 30 dagen voorafgaand aan of na de start van IMFINZI. In afwezigheid van gegevens, moet durvalumab met voorzichtigheid worden gebruikt in deze populaties, na zorgvuldige afweging van potentiële voordelen en risico's op individuele basis.

De veiligheid van gelijktijdige profylactische craniale bestraling (PCI) met IMFINZI bij patiënten met ES-SCLC is niet bekend.

Voor meer informatie over de exclusiecriteria voor elk specifiek onderzoek, zie rubriek 5.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van systemische corticosteroiden of immunosuppressiva voorafgaand aan de start van durvalumab, behalve een fysiologische dosis systemische corticosteroiden (≤ 10 mg/dag prednison of equivalent) wordt niet aanbevolen vanwege hun mogelijke verstoring van de farmacodynamische activiteit en de werkzaamheid van durvalumab. Systemische corticosteroiden of andere immunosuppressiva kunnen echter worden gebruikt na het starten met durvalumab voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Er is geen formeel farmacokinetisch (FK) onderzoek naar geneesmiddeleninteractie uitgevoerd met durvalumab. Omdat de primaire eliminatie van durvalumab plaatsvindt via eiwitkatabolisme via het reticulo-endotheliaal systeem of doelgedieerde dispositie, worden geen metabole geneesmiddeleninteracties verwacht. FK-geneesmiddeleninteractie tussen durvalumab en chemotherapie werd beoordeeld in het CASPIAN-onderzoek, waarbij werd aangetoond dat gelijktijdige behandeling met durvalumab geen invloed had op de FK van etoposide, carboplatine of cisplatine. Bovendien had gelijktijdig toegediende chemotherapie op basis van FK-analyse in de populatie, geen significante invloed op de FK van durvalumab. FK-geneesmiddeleninteracties tussen durvalumab in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie werden beoordeeld in het POSEIDON-onderzoek. Er waren geen klinisch betekenisvolle FK-interacties tussen tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, carboplatine of cisplatine bij gelijktijdige behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met durvalumab en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis durvalumab.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van durvalumab bij zwangere vrouwen. Op basis van het werkingsmechanisme kan durvalumab de handhaving van de zwangerschap beïnvloeden en in allogene zwangerschapsmodellen bij muizen werd aangetoond dat verstoring van PD-L1-signalering leidt tot een verhoging van het aantal foetusverliezen. Dieronderzoeken met durvalumab zijn niet indicatief voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Van humaan IgG1 is bekend dat het de placentabarrière passeert en in dieronderzoek werd bevestigd dat durvalumab de placenta passeert. Wanneer durvalumab wordt toegediend aan een zwangere vrouw kan het schade toebrengen aan de foetus en daarom wordt het niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Borstvoeding

Het is niet bekend of durvalumab wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Beschikbare toxicologische gegevens bij cynomolgusapen hebben lage niveaus van durvalumab in de moedermelk aangetoond op dag 28 na de geboorte (zie rubriek 5.3). Bij de mens kunnen antilichamen terechtkomen in de moedermelk, maar de mogelijkheid van absorptie en schade aan de pasgeborene is onbekend. Echter, een mogelijk risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Er moet

worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt dan wel durvalumab niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten van durvalumab op de vruchtbaarheid bij mensen of dieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Durvalumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

IMFINZI als monotherapie

De veiligheid van IMFINZI als monotherapie is gebaseerd op samengevoegde gegevens van 4.045 patiënten met verschillende tumortypes. IMFINZI werd toegediend in een dosis van 10 mg/kg elke 2 weken, 20 mg/kg elke 4 weken of 1.500 mg elke 4 weken. De meest voorkomende (> 10%) bijwerkingen waren hoest/productieve hoest (18,7%), diarree (16,1%), rash (15,5%), artralgie (13,8%), pyrexie (13,0%), buikpijn (13,0%), infecties van de bovenste luchtwegen (12,1%), pruritus (11,4%) en hypothyreoïdie (10,9%). De meest voorkomende (> 2%) bijwerkingen van NCI CTCAE graad \geq 3 waren pneumonie (3,6%) en aspartaataminotransferase verhoogd/alanineaminotransferase verhoogd (2,9%).

IMFINZI werd stopgezet vanwege bijwerkingen bij 3,7% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren pneumonitis (0,9%) en pneumonie (0,7%).

IMFINZI werd uitgesteld of onderbroken vanwege bijwerkingen bij 13,0% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot uitstel of onderbreking van de dosering waren pneumonie (2,2%) en aspartaataminotransferase verhoogd/alanineaminotransferase verhoogd (2,2%).

De veiligheid van IMFINZI als monotherapie bij patiënten die worden behandeld voor HCC is gebaseerd op gegevens van 492 patiënten en kwam overeen met het algehele veiligheidsprofiel in de IMFINZI-monotherapiepool (N = 4.045). De meest voorkomende (> 10%) bijwerkingen waren verhoogd ASAT/verhoogd ALAT (20,3%), buikpijn (17,9%), diarree (15,9%), pruritus (15,4%) en rash (15,2%). De meest voorkomende (> 2%) bijwerkingen van graad \geq 3 waren verhoogd ASAT/verhoogd ALAT (8,1%) en buikpijn (2,2%).

IMFINZI werd stopgezet vanwege bijwerkingen bij 3,7% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren verhoogd ASAT/verhoogd ALAT (0,8%) en hepatitis (0,6%).

IMFINZI werd uitgesteld of onderbroken vanwege bijwerkingen bij 11,6% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot uitstel of onderbreking van de dosis was verhoogd ASAT/verhoogd ALAT (5,9%).

IMFINZI in combinatie met chemotherapie

De veiligheid van IMFINZI in combinatie met chemotherapie is gebaseerd op samengevoegde gegevens van 603 patiënten uit 2 onderzoeken (TOPAZ-1 en CASPIAN). De meest voorkomende (> 10%) bijwerkingen waren neutropenie (53,1%), anemie (43,9%), misselijkheid (37,5%), vermoeidheid (36,8%), trombocytopenie (28%), constipatie (25,4%), verminderde eetlust (22,6%), buikpijn (18,4%), alopecia (18,4%), leukopenie (17,2%), braken (16,9%), pyrexie (15,1%), rash

(14,8%), diarree (13,8%), verhoogde aspartaataminotransferase of verhoogde alanineaminotransferase (10,9%), hoest/productieve hoest (10,8%) en pruritus (10,4%).

De meest voorkomende (> 2%) bijwerkingen van NCI CTCAE graad ≥ 3 waren neutropenie (35,2%), anemie (17,4%), trombocytopenie (11,1%), leukopenie (7,1%), vermoeidheid (5,0%), febrile neutropenie (3,0%), aspartaataminotransferase verhoogd of alanineaminotransferase verhoogd (2,8%) en pneumonie (2,5%).

IMFINZI werd gestopt vanwege bijwerkingen bij 2,0% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting van de behandeling was vermoeidheid (0,3%).

IMFINZI werd uitgesteld of onderbroken vanwege bijwerkingen bij 29,2% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot uitstel of onderbreking van de dosering waren neutropenie (17,1%), anemie (3,8%), trombocytopenie (4,3%), leukopenie (3,5%), vermoeidheid (1,7%) en pyrexie (1,3%).

IMFINZI in combinatie met tremelimumab 75 mg en platinabevattende chemotherapie

De veiligheid van IMFINZI in combinatie met tremelimumab 75 mg en chemotherapie is gebaseerd op gegevens bij 330 patiënten met gemetastaseerde NSCLC. De meest voorkomende (> 20%) bijwerkingen waren anemie (49,7%), nausea (41,5%), neutropenie (41,2%), vermoeidheid (36,1%), rash (25,8%), trombocytopenie (24,5%) en diarree (21,5%). De meest voorkomende (> 2%) bijwerkingen van NCI CTCAE graad ≥ 3 waren neutropenie (23,9%), anemie (20,6%), pneumonie (9,4%), trombocytopenie (8,2%), leukopenie (5,5%), vermoeidheid (5,2%), lipase verhoogd (3,9%), amylase verhoogd (3,6%), febrile neutropenie (2,4%), colitis (2,1%) en aspartaataminotransferase verhoogd/alanineaminotransferase verhoogd (2,1%).

IMFINZI werd gestaakt vanwege bijwerkingen bij 8,5% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren pneumonie (2,1%) en colitis (1,2%).

IMFINZI werd onderbroken als gevolg van bijwerkingen bij 49,4% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het onderbreken van de behandeling waren neutropenie (16,1%), anemie (10,3%), trombocytopenie (7,3%), leukopenie (5,8%), pneumonie (5,2%), aspartaataminotransferase verhoogd / alanineaminotransferase verhoogd (4,8%), colitis (3,3%) en pneumonitis (3,3%).

IMFINZI in combinatie met tremelimumab 300 mg

De veiligheid van IMFINZI gegeven in combinatie met een enkele dosis tremelimumab 300 mg is gebaseerd op gepoolde gegevens (HCC-pool) bij 462 HCC-patiënten uit het HIMALAYA-onderzoek en een ander onderzoek bij HCC-patiënten, Studie 22. De meest voorkomende (> 10%) bijwerkingen waren rash (32,5%), pruritus (25,5%), diarree (25,3%), buikpijn (19,7%), aspartaataminotransferase verhoogd/alanineaminotransferase verhoogd (18,0%), pyrexie (13,9%), hypothyreïdie (13,0%), hoesten/productieve hoest (10,8%), perifeer oedeem (10,4%) en lipase verhoogd (10,0%) (zie tabel 4). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (NCI CTCAE graad ≥ 3) waren aspartaat-aminotransferase verhoogd/alanineaminotransferase verhoogd (8,9%), lipase verhoogd (7,1%), amylase verhoogd (4,3%) en diarree (3,9%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren colitis (2,6%), diarree (2,4%), pneumonie (2,2%) en hepatitis (1,7%).

De frequentie van stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen was 6,5%. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren hepatitis (1,5%) en aspartaataminotransferase verhoogd/alanineaminotransferase verhoogd (1,3%).

De ernst van de bijwerkingen werd beoordeeld op basis van de CTCAE, met definitie graad 1 = licht, graad 2 = matig ernstig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend en graad 5 = overlijden.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Tabel 3 geeft een overzicht van de incidentie van bijwerkingen van IMFINZI in de gepoolde veiligheidsgegevens voor monotherapie (N=4.045) en bij patiënten behandeld met IMFINZI in combinatie met chemotherapie (N=603). Tenzij anders aangegeven, geeft tabel 4 een overzicht weer van de incidentie van bijwerkingen voor patiënten behandeld met IMFINZI in combinatie met tremelimumab 75 mg en platinabevattende chemotherapie in het POSEIDON-onderzoek (N=330) en voor patiënten behandeld met IMFINZI in combinatie met een enkele dosis tremelimumab 300 mg in de HCC-pool (N=462). Bijwerkingen worden vermeld volgens hun systeem/orgaanklasse in MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd naar afnemende frequentie. De overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met IMFINZI

	IMFINZI-monotherapie	IMFINZI in combinatie met chemotherapie
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Zeer vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen ^a	
Vaak	Pneumonie ^{b,c} , Influenza, Orale candidiasis, Tand- en oralewededeleninfecties ^d	Pneumonie ^{b,c} , Infecties van de bovenste luchtwegen ^a
Zelden		Orale candidiasis, Influenza, Tand- en oralewededeleninfecties ^d
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeer vaak		Anemie, Leukopenie ^e , Neutropenie ^f , Trombocytopenie ^g
Vaak		Febriele neutropenie, Pancytopenie ^c
Zelden	Immuuntrombocytopenie ^c	
Endocriene aandoeningen		
Zeer vaak	Hypothyroïdie ^h	
Vaak	Hyperthyroïdie ⁱ	Bijnierinsufficiëntie, Hyperthyroïdie ⁱ , Hypothyroïdie ^h
Soms	Thyreoïditis ⁱ , Bijnierinsufficiëntie	Thyreoïditis ⁱ , Diabetes mellitus type 1
Zelden	Diabetes mellitus type 1, Hypofysitis/hypopituïtarisme, Diabetes insipidus	
Oogaandoeningen		
Zelden	Uveïtis	Uveïtis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak		Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen		
Vaak		Neuropathie perifeer ^k
Zelden	Myasthenia gravis, Meningitis ^l	
Niet bekend	Niet-infectieuze encefalitis ^m , Guillain-Barré-syndroom, Myelitis transversa ⁿ	
Hartaandoeningen		
Soms	Myocarditis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zeer vaak	Hoesten/productieve hoest	Hoesten/productieve hoest
Vaak	Pneumonitis ^c , Dysfonie	Pneumonitis

Soms	Interstitiële longziekte	Interstitiële longziekte, Dysfonie
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Diarree, Buikpijn ^o	Diarree, Buikpijn ^o , Constipatie, Nausea, Braken
Vaak		Stomatitis ^p
Soms	Colitis ^q , Pancreatitis ^f	Colitis ^q , Pancreatitis ^f
Lever- en galaandoeningen		
Zeer vaak		Aspartaataminotransferase verhoogd of Alanineaminotransferase verhoogd ^s
Vaak	Hepatitis ^{c,t} , Aspartaataminotransferase verhoogd of Alanineaminotransferase verhoogd ^{c,s}	Hepatitis ^{c,t}
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Zeer vaak	Rash ^u , Pruritus	Rash ^u , Alopecia, Pruritus
Vaak	Nachtzweeten	Dermatitis
Soms	Dermatitis, Psoriasis, Pemfigoïd ^v	Pemfigoïd ^v , Nachtzweeten, Psoriasis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
Zeer vaak	Artralgie	
Vaak	Myalgie	Myalgie, Artralgie
Soms	Myositis	Immuungemedieerde artritis
Zelden	Polymyositis ^w , Immuungemedieerde artritis	
Nier- en urinewegaandoeningen		
Vaak	Bloed creatinine verhoogd, Dysurie	Bloed creatinine verhoogd, Dysurie
Soms	Nefritis ^x	
Zelden	Cystitis niet-infectieus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak	Pyrexie	Pyrexie, Vermoeidheid ^y
Vaak	Perifeer oedeem ^z	Perifeer oedeem ^z
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
Vaak	Infusiegerelateerde reactie ^{aa}	Infusiegerelateerde reactie ^{aa}

De frequenties van bijwerkingen kunnen mogelijk niet volledig worden toegeschreven aan durvalumab alleen, maar kunnen bijdragen bevatten van de onderliggende ziekte of van andere geneesmiddelen die in een combinatie worden gebruikt.

^a omvat laryngitis, nasofaryngitis, peritonsillair abces, faryngitis, rinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis en infectie van de bovenste luchtwegen.

^b omvat *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie, pneumonie, adenovirale pneumonie, bacteriële pneumonie, cytomegalovirale pneumonie, Haemophilus-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, streptokokkenpneumonie, Candida-pneumonie en Legionella-pneumonie.

^c omvat fatale afloop.

^d omvat gingivitis, orale infectie, periodontitis, dentale pulpitis, tandabces en tandinfectie.

^e omvat leukopenie en een verlaagd aantal witte bloedcellen.

^f omvat neutropenie en een verlaagd aantal neutrofielen.

^g omvat trombocytopenie en een verlaagd aantal bloedplaatjes.

^h omvat auto-immune hypothyreoïdie, hypothyreoïdie, immuungemedieerde hypothyreoïdie, thyreoïd-stimulerend hormoon in het bloed verhoogd.

ⁱ omvat hyperthyreoïdie, ziekte van Basedow, immuungemedieerde hyperthyreoïdie en thyreoïd-stimulerend hormoon in het bloed verlaagd.

^j omvat auto-immune thyreoïditis, immuungemedieerde thyreoïditis, thyreoïditis en subacute thyreoïditis.

^k omvat neuropathie perifeer, paresthesie en perifere sensorische neuropathie.

^l omvat meningitis en niet-infectieuze meningitis.

- ^m de gerapporteerde frequentie van lopende, door AstraZeneca gesponsorde klinische onderzoeken buiten de samengevoegde gegevensset is ‘zelden’ en omvat fatale afloop.
- ⁿ gevallen werden gerapporteerd op basis van gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen.
- ^o omvat buikpijn, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik en pijn in de zij.
- ^p omvat stomatitis en slijmvliesontsteking.
- ^q omvat colitis, enteritis, enterocolitis en proctitis.
- ^r omvat pancreatitis en acute pancreatitis.
- ^s omvat verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde leverenzymen en verhoogde transaminases.
- ^t omvat hepatitis, auto-immune hepatitis, toxische hepatitis, hepatocellulair letsel, acute hepatitis, hepatotoxiciteit en immuungemedieerde hepatitis.
- ^u omvat erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, maculaire rash, maculopapulaire rash, papulaire rash, pruritische rash, pustulaire rash, erytheem, eczeem en rash.
- ^v omvat pemfigoïd, bulleuze dermatitis en pemfigus. De gerapporteerde frequentie van voltooide en lopende onderzoeken is ‘soms’.
- ^w polymyositis (fataal) werd waargenomen bij een patiënt die met IMFINZI werd behandeld in een lopend gesponsord klinisch onderzoek buiten de samengevoegde gegevensset.
- ^x omvat auto-immunonefritis, tubulo-interstitiële nefritis, nefritis, glomerulonefritis en membraanuze glomerulonefritis.
- ^y omvat vermoeidheid en asthenie.
- ^z omvat perifeer oedeem en perifere zwelling.
- ^{aa} omvat infusiegerelateerde reacties en urticaria beginnend op de dag van toediening of 1 dag na toediening.

Tabel 4. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met IMFINZI in combinatie met tremelimumab

	IMFINZI in combinatie met tremelimumab 75 mg en platinabevattende chemotherapie	IMFINZI in combinatie met tremelimumab 300 mg
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Zeer vaak	Infecties van de bovenste luchtwegen ^a , Pneumonie ^b	
Vaak	Influenza, Orale candidiasis	Infecties van de bovenste luchtwegen ^a , Pneumonie ^b , Influenza, Tand- en oralewedeledeninfecties ^c
Soms	Tand- en oralewedeledeninfecties ^c	Orale candidiasis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeer vaak	Anemie ^d , Neutropenie ^{d,e} , Trombocytopenie ^{d,f} , Leukopenie ^{d,g}	
Vaak	Febriële neutropenie ^d , Pancytopenie ^d	
Soms	Immuuntrombocytopenie	
Niet bekend		Immuuntrombocytopenie ^h
Endocriene aandoeningen		
Zeer vaak	Hypothyreoïdie ⁱ	Hypothyreoïdie ⁱ
Vaak	Hyperthyreoïdie ^j , Bijnierinsufficiëntie, Hypopituïtarisme/Hypofysitis, Thyreoïditis ^k	Hyperthyreoïdie ^j , Thyreoïditis ^k , Bijnierinsufficiëntie
Soms	Diabetes insipidus, Type 1-diabetes mellitus	Hypopituïtarisme/Hypofysitis
Niet bekend		Diabetes insipidus ^h , Type 1-diabetes mellitus ^h
Oogaandoeningen		
Soms	Uveïtis	
Zelden		Uveïtis ^h
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak	Verminderde eetlust ^d	

	IMFINZI in combinatie met tremelimumab 75 mg en platinabevattende chemotherapie	IMFINZI in combinatie met tremelimumab 300 mg
Zenuwstelselaandoeningen		
Vaak	Neuropathie perifeer ^{d,l}	
Soms	Encefalitis ^m	Myasthenia gravis, Meningitis
Niet bekend	Myasthenia gravis ⁿ , Guillain-Barré-syndroom ⁿ , Meningitis ⁿ	Guillain-Barré-syndroom ^h , Encefalitis ^h
Hartaandoeningen		
Soms	Myocarditis ^o	Myocarditis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zeer vaak	Hoesten/Productieve hoest	Hoesten/Productieve hoest
Vaak	Pneumonitis ^p , Dysfonie	Pneumonitis ^p
Soms	Interstitiële longziekte	Dysfonie, Interstitiële longziekte
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Nausea ^d , Diarree, Constipatie ^d , Braken ^d	Diarree, Buikpijn ^q
Vaak	Stomatitis ^{d,r} , Amylase verhoogd, Buikpijn ^q , Lipase verhoogd, Colitis ^s , Pancreatitis ^t	Lipase verhoogd, Amylase verhoogd, Colitis ^s , Pancreatitis ^t
Niet bekend	Intestinale perforatie ⁿ , Dikkedarmperforatie ⁿ	Intestinale perforatie ^h , Dikkedarmperforatie ^h
Lever- en galaandoeningen		
Zeer vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd/ Alanineaminotransferase verhoogd ^u	Aspartaataminotransferase verhoogd/ Alanineaminotransferase verhoogd ^u
Vaak	Hepatitis ^v	Hepatitis ^v
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Zeer vaak	Alopecia ^d , Rash ^w , Pruritus	Rash ^w , Pruritus
Vaak		Dermatitis ^x , Nachtzweeten
Soms	Dermatitis, Nachtzweeten, Pemfigoïd	Pemfigoïd
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
Zeer vaak	Artralgie	
Vaak	Myalgie	Myalgie
Soms	Myositis, Polymyositis, Immuungemedieerde artritis ⁿ	Myositis, Polymyositis, Immuungemedieerde artritis
Nier- en urinewegaandoeningen		
Vaak	Bloedcreatinine verhoogd, Dysurie	Bloedcreatinine verhoogd, Dysurie
Soms	Nefritis, Cystitis niet-infectieus	Nefritis ^y
Niet bekend		Cystitis niet-infectieus ^h
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak	Vermoeidheid ^d , Pyrexie	Pyrexie, Perifeer oedeem ^z
Vaak	Perifeer oedeem ^z	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
Vaak	Infusiegerelateerde reactie ^{aa}	Infusiegerelateerde reactie ^{aa}

^a Omvat laryngitis, nasofaryngitis, faryngitis, rinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis en infecties van de bovenste luchtwegen.

^b Omvat *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie, pneumonie en bacteriële pneumonie.

^c Omvat periodontitis, tandpulpitis, tandabces en tandinfectie.

^d Bijwerking is alleen van toepassing op bijwerkingen van chemotherapie in het Poseidon-onderzoek.

^e Omvat neutropenie en verlaagd aantal neutrofielen.

^f Omvat verlaagd aantal bloedplaatjes en trombocytopenie.

^g Omvat leukopenie en verlaagd aantal witte bloedcellen.

^h Bijwerking werd niet waargenomen in de HCC-pool, maar werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met IMFINZI of IMFINZI + tremelimumab in door AstraZeneca gesponsorde klinische onderzoeken.

ⁱ Omvat bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd, hypothyreoïdie en immuungemedieerde hypothyreoïdie.

- ^j Omvat bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verlaagd en hyperthyreoïdie.
- ^k Omvat auto-immune thyreoïditis, immuungemedieerde thyreoïditis, thyreoïditis en subacute thyreoïditis.
- ^l Omvat neuropathie perifeer, paresthesie en perifere sensorische neuropathie
- ^m Omvat encefalitis en auto-immune encefalitis.
- ⁿ Bijwerking werd niet waargenomen in het POSEIDON-onderzoek, maar werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met IMFINZI of IMFINZI+tremelimumab in klinische onderzoeken buiten de POSEIDON-dataset.
- ^o Omvat auto-immune myocarditis.
- ^p Omvat immuungemedieerde pneumonitis en pneumonitis.
- ^q Omvat buikpijn, buikpijn onder, buikpijn boven en flankpijn.
- ^r Omvat slijmvliesontsteking en stomatitis.
- ^s Omvat colitis, enteritis en enterocolitis.
- ^t Omvat auto-immune pancreatitis, pancreatitis en acute pancreatitis.
- ^u Inclusief alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, leverenzym verhoogd en transaminasen verhoogd.
- ^v Omvat auto-immune hepatitis, hepatitis, hepatocellulair letsel, hepatotoxiciteit, acute hepatitis en immuungemedieerde hepatitis.
- ^w Omvat eczeem, erytheem, rash, maculaire rash, maculopapulaire rash, papulaire rash, pruritische rash en pustulaire rash.
- ^x Omvat dermatitis en immuungemedieerde dermatitis.
- ^y Omvat auto-immunnefritis en immuungemedieerde nefritis.
- ^z Omvat perifeer oedeem en perifere zwelling.
- ^{aa} Omvat infusiegerelateerde reactie en urticaria.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

IMFINZI wordt in verband gebracht met immuungemedieerde bijwerkingen. De meeste daarvan, waaronder ernstige reacties, verdwenen na de start van passende medische behandeling en/of behandelingswijzigingen. De gegevens voor de volgende immuungemedieerde bijwerkingen komen uit de gecombineerde veiligheidsdatabase van IMFINZI monotherapie met 4.045 patiënten, waaronder het PACIFIC-onderzoek en aanvullende onderzoeken bij patiënten met verschillende solide tumoren in indicaties waarvoor durvalumab niet is goedgekeurd. In alle onderzoeken werd IMFINZI toegediend in een dosis van 10 mg/kg elke 2 weken, 20 mg/kg elke 4 weken of 1.500 mg elke 3 of 4 weken. Details voor de belangrijke bijwerkingen voor IMFINZI bij toediening in combinatie met chemotherapie worden weergegeven als er klinisch relevante verschillen in vergelijking met IMFINZI-monotherapie werden opgemerkt.

De gegevens voor de volgende immuungemedieerde bijwerkingen zijn ook gebaseerd op 2.280 patiënten die elke 4 weken IMFINZI 20 mg/kg kregen in combinatie met tremelimumab 1 mg/kg of IMFINZI 1.500 mg in combinatie met tremelimumab 75 mg elke 4 weken. Details voor de belangrijke bijwerkingen voor IMFINZI bij toediening in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie worden weergegeven als er klinisch relevante verschillen in vergelijking met IMFINZI in combinatie met tremelimumab werden opgemerkt.

De gegevens voor de volgende immuungemedieerde bijwerkingen weerspiegelen ook de gecombineerde veiligheidsdatabase van IMFINZI in combinatie met tremelimumab 300 mg van 462 patiënten met HCC (de HCC-pool). In deze twee onderzoeken werd IMFINZI toegediend in een dosis van 1.500 mg in combinatie met tremelimumab 300 mg elke 4 weken.

De richtlijnen voor de behandeling van deze bijwerkingen zijn beschreven in rubriek 4.2 en 4.4.

Immuungemedieerde pneumonitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, (n=4.045 meerdere tumortypen), trad immuungemedieerde pneumonitis op bij 103 (2,5%) patiënten, waaronder graad 3 bij 27 (0,7%) patiënten, graad 4 bij 2 (< 0,1%) patiënten en graad 5 bij 7 (0,2%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 56 dagen (bereik: 2-814 dagen). Vijfenzeventig van de 103 patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (minstens 40 mg prednison of een equivalent per dag), 2

patiënten kregen ook infliximab en 1 patiënt kreeg ook cyclosporine. IMFINZI werd bij 40 patiënten gestaakt. Herstel trad op bij 61 patiënten.

Immuungemedieerde pneumonitis trad vaker op bij patiënten in het PACIFIC-onderzoek die de behandeling met gelijktijdige chemoradiatie hadden afgerond binnen 1 tot 42 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek (10,7%) dan bij de andere patiënten in de gecombineerde veiligheidsdatabase (1,0%).

In het PACIFIC-onderzoek, (n=475 in de IMFINZI-arm, en n=234 in de placebo-arm) trad immuungemedieerde pneumonitis op bij 47 (9,9%) patiënten in de met IMFINZI behandelde groep en 14 (6,0%) patiënten in de placebogroep, waaronder graad 3 bij 9 (1,9%) patiënten op IMFINZI vs. 6 (2,6%) patiënten op placebo en graad 5 (fataal) bij 4 (0,8%) patiënten op IMFINZI vs. 3 (1,3%) patiënten op placebo. De mediane tijd tot aanvang in de met IMFINZI behandelde groep was 46 dagen (bereik: 2-342 dagen) vs. 57 dagen (bereik: 26-253 dagen) in de placebogroep. In de met IMFINZI behandelde groep kregen alle patiënten systemische corticosteroiden, waaronder 30 patiënten die een corticosteroïdebehandeling met hoge doses kregen (minstens 40 mg prednison of een equivalent per dag) en 2 patiënten kregen ook infliximab. In de placebogroep kregen alle patiënten systemische corticosteroiden, waaronder 12 patiënten die een corticosteroïdebehandeling met hoge doses kregen (minstens 40 mg prednison of een equivalent per dag) en 1 patiënt kreeg ook cyclofosfamide en tacrolimus. Herstel trad op bij 29 patiënten in de met IMFINZI behandelde groep vs. 6 in de placebogroep.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase van IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde pneumonitis op bij 86 (3,8%) patiënten, waaronder graad 3 bij 30 (1,3%) patiënten, graad 4 bij 1 (< 0,1%) patiënt en graad 5 (fataal) bij 7 (0,3%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 57 dagen (bereik: 8 - 912 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroiden en 79 van de 86 patiënten kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Zeven patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 39 patiënten. Herstel trad op bij 51 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde pneumonitis op bij 6 (1,3%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (0,2%) patiënt en graad 5 (fataal) bij 1 (0,2%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 29 dagen (bereik: 5-774 dagen). Zes patiënten kregen systemische corticosteroiden, en 5 van de 6 patiënten kregen een behandeling met hoge doses corticosteroiden (minstens 40 mg prednison of een equivalent per dag). Eén patiënt kreeg ook andere immunosuppressiva. Bij 2 patiënten werd de behandeling stopgezet. Herstel trad op bij 3 patiënten.

Immuungemedieerde hepatitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde hepatitis op bij 112 (2,8%) patiënten, waaronder graad 3 bij 65 (1,6%) patiënten, graad 4 bij 8 (0,2%) patiënten en graad 5 (fataal) bij 6 (0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 31 dagen (bereik: 1-644 dagen). Achtenzestig van de 112 patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (minstens 40 mg prednison of een equivalent per dag). Zeven patiënten kregen ook behandeling met mycofenolaat. IMFINZI werd bij 26 patiënten gestaakt. Herstel trad op bij 54 patiënten.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde hepatitis op bij 80 (3,5%) patiënten, waaronder graad 3 bij 48 (2,1%) patiënten, graad 4 bij 8 (0,4%) patiënten en graad 5 (fataal) bij 2 (< 0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 36 dagen (bereik: 1 - 533 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroiden en 68 van de 80 patiënten kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Acht patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 27 patiënten. Herstel trad op bij 47 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) kwam immuungemedieerde hepatitis voor bij 34 (7,4%) patiënten, waaronder graad 3 bij 20 (4,3%) patiënten, graad 4 bij 1 (0,2%) patiënt en graad 5 (fataal) bij 3 (0,6%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 29 dagen (bereik: 13-313 dagen). Alle patiënten kregen systemische

corticosteroiden, en 32 van de 34 patiënten kregen een behandeling met hoge doses corticosteroiden (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Negen patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. Bij 10 patiënten werd de behandeling gestaakt. Herstel trad op bij 13 patiënten.

Immuungemedieerde colitis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI als monotherapie, trad immuungemedieerde colitis of diarree op bij 77 (1,9%) patiënten, waaronder graad 3 bij 15 (0,4%) patiënten en graad 4 bij 2 (< 0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 71 dagen (bereik: 1-920 dagen). Vijfenvijftig van de 77 patiënten kregen een corticosteroïdebehandeling met hoge doses (minstens 40 mg prednison of een equivalent per dag). Twee patiënten kregen ook behandeling met infliximab en 1 patiënt kreeg ook mycofenolaat. IMFINZI werd bij 13 patiënten gestaakt. Herstel trad op bij 54 patiënten.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde colitis of diarree op bij 167 (7,3%) patiënten, waaronder graad 3 bij 76 (3,3%) patiënten en graad 4 bij 3 (0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 57 dagen (bereik: 3 - 906 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroiden en 151 van de 167 patiënten kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). Tweeëntwintig patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. De behandeling werd gestaakt bij 54 patiënten. Herstel trad op bij 141 patiënten.

Intestinale perforatie en dikkedarmperforatie werden soms gemeld bij patiënten die IMFINZI kregen in combinatie met tremelimumab.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde colitis of diarree op bij 31 (6,7%) patiënten, waaronder graad 3 bij 17 (3,7%) patiënten. De mediane tijd tot het optreden was 23 dagen (bereik: 2-479 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroiden, en 28 van de 31 patiënten kregen een behandeling met hoge doses corticosteroiden (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Vier patiënten kregen ook andere immunosuppressiva. Bij 5 patiënten werd de behandeling gestaakt. Herstel trad op bij 29 patiënten.

Intestinale perforatie werd waargenomen bij patiënten die IMFINZI kregen in combinatie met tremelimumab (zelden) in onderzoeken buiten de HCC-pool.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Immuungemedieerde hypothyreoïdie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie trad immuungemedieerde hypothyreoïdie op bij 307 (7,6%) patiënten, inclusief graad 3 bij 3 ($\leq 0,1\%$) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 86 dagen (bereik: 1-951 dagen). Van de 307 patiënten kregen 303 patiënten hormoonvervangende therapie en 5 patiënten hooggedoseerde corticosteroiden (minstens 40 mg per dag prednison of een equivalent) voor immuungemedieerde hypothyreoïdie. Geen van de patiënten stopte met IMFINZI als gevolg van immuungemedieerde hypothyreoïdie. Herstel trad op bij 61 patiënten.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde hypothyreoïdie op bij 209 (9,2%) patiënten, waaronder graad 3 bij 6 (0,3%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 85 dagen (bereik: 1 - 624 dagen). Dertien patiënten kregen systemische corticosteroiden en 8 van de 13 kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). De behandeling werd gestaakt bij 3 patiënten. Herstel trad op bij 52 patiënten. Immuungemedieerde hypothyreoïdie werd voorafgegaan door immuungemedieerde hyperthyreoïdie bij 25 patiënten of immuungemedieerde thyreoïditis bij 2 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde hypothyreoïdie op bij 46 (10,0%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 85 dagen (bereik: 26-763 dagen). Eén patiënt werd behandeld met een hoge dosis corticosteroiden (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Alle patiënten hadden andere therapie nodig, waaronder hormoonvervangings therapie. Herstel trad op bij 6 patiënten. Immuungemedieerde hypothyreoïdie werd voorafgegaan door immuungemedieerde hyperthyreoïdie bij 4 patiënten.

Immuungemedieerde hyperthyreoïdie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie trad immuungemedieerde hyperthyreoïdie op bij 64 (1,6%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 43 dagen (bereik: 1-253 dagen). Negenenvijftig van de 64 patiënten kregen medische therapie (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchloraat, calciumkanaalblokker of bètablokker), 13 patiënten kregen systemische corticosteroiden en 5 van de 13 patiënten kregen hooggedoseerde systemische behandeling met corticosteroiden (minstens 40 mg per dag prednison of een equivalent). Eén patiënt stopte met IMFINZI omwille van immuungemedieerde hyperthyreoïdie. Herstel trad op bij 47 patiënten. Tweeëntwintig patiënten kregen hypothyreoïdie na hyperthyreoïdie.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde hyperthyreoïdie op bij 62 (2,7%) patiënten, waaronder graad 3 bij 5 (0,2%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 33 dagen (bereik: 4-176 dagen). Achttien patiënten kregen systemische corticosteroiden en 11 van de 18 patiënten kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Drieënvijftig patiënten hadden andere therapie nodig (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchloraat, calciumantagonist of bètablokker). Eén patiënt staakte de behandeling vanwege hyperthyreoïdie. Herstel trad op bij 47 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde hyperthyreoïdie op bij 21 (4,5%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (0,2%) patiënt. De mediane tijd tot het optreden was 30 dagen (bereik: 13-60 dagen). Vier patiënten kregen systemische corticosteroiden, en alle vier de patiënten kregen een behandeling met hoge doses corticosteroiden (ten minste 40 mg prednison of een equivalent per dag). Twintig patiënten hadden een andere therapie nodig (thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchloraat, calciumkanaalblokker of bètablokker). Eén patiënt stopte met de behandeling vanwege hyperthyreoïdie. Herstel trad op bij 17 patiënten.

Immuungemedieerde thyreoïditis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie trad immuungemedieerde thyreoïditis op bij 16 (0,4%) patiënten, inclusief graad 3 bij 2 (< 0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 49 dagen (bereik: 14-217 dagen). Van de 16 patiënten kregen 13 patiënten hormoonvervangende therapie en 3 patiënten hooggedoseerde corticosteroiden (minstens 40 mg per dag prednison of een equivalent). Eén patiënt stopte met IMFINZI omwille van immuungemedieerde thyreoïditis. Herstel trad op bij 5 patiënten. Drie patiënten kregen hypothyreoïdie na thyreoïditis.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde thyreoïditis op bij 15 (0,7%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 57 dagen (bereik: 22-141 dagen). Vijf patiënten kregen systemische corticosteroiden en 2 van de 5 patiënten kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Dertien patiënten hadden andere therapie nodig, waaronder hormoonvervangings therapie, thiamazol, carbimazol, propylthiouracil, perchloraat, calciumantagonist of bètablokker. Geen van de patiënten staakte de behandeling vanwege immuungemedieerde thyreoïditis. Herstel trad op bij 5 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde thyreoïditis op bij 6 (1,3%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 56 dagen (bereik: 7-84 dagen). Twee patiënten kregen systemische corticosteroiden, en 1 van de 2 patiënten kreeg een behandeling met hoge doses corticosteroiden (ten minste 40 mg prednison of een equivalent per dag). Alle patiënten hadden een andere therapie nodig, waaronder hormoonvervangings therapie. Herstel trad op bij 2 patiënten.

Immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie trad immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie op bij 20 (0,5%) patiënten, inclusief graad 3 bij 6 (0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 157,5 dagen (bereik: 20-547 dagen). Alle 20 patiënten kregen systemische corticosteroiden; 7 van de 20 patiënten kregen hooggedoseerde behandeling met corticosteroiden

(minstens 40 mg per dag prednison of een equivalent). Geen van de patiënten stopte met IMFINZI omwille van immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie. Herstel trad op bij 6 patiënten.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie op bij 33 (1,4%) patiënten, waaronder graad 3 bij 16 (0,7%) patiënten en graad 4 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 105 dagen (bereik: 20 - 428 dagen). Tweeëndertig patiënten kregen systemische corticosteroïden en 10 van de 32 patiënten kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). Bij één patiënt werd de behandeling gestaakt. Herstel trad op bij 11 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde bijnierinsufficiëntie op bij 6 (1,3%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (0,2%) patiënt. De mediane tijd tot het optreden was 64 dagen (bereik: 43-504 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden, en 1 van de 6 patiënten kreeg een behandeling met hoge doses corticosteroïden (ten minste 40 mg prednison of een equivalent per dag). Herstel trad op bij 2 patiënten.

Immuungemedieerde diabetes mellitus type 1

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie trad immuungemedieerde diabetes mellitus type 1 op bij 3 (< 0,1%) patiënten, waaronder graad 3 bij 2 (< 0,1%) patiënten en graad 4 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De tijd tot aanvang was 43 dagen (bereik: 42-518 dagen). Alle drie de patiënten hadden langdurige insulinebehandeling nodig. Bij één patiënt werd IMFINZI definitief stopgezet. Eén patiënt herstelde en één patiënt herstelde met restverschijnselen.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) kwam immuungemedieerde diabetes mellitus type 1 voor bij 6 (0,3%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt en graad 4 bij 2 (< 0,1%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 58 dagen (bereik: 7-220 dagen). Alle patiënten hadden insuline nodig. De behandeling werd gestaakt voor 1 patiënt. Herstel trad op bij 1 patiënt.

Immuungemedieerde hypofysitis/hypopituïtarisme

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie trad immuungemedieerde hypofysitis/hypopituïtarisme op bij 4 (< 0,1%) patiënten, waaronder graad 3 bij 3 (< 0,1%) patiënten. De tijd tot aanvang van de voorvallen was 74 dagen (bereik: 44-225 dagen). Twee patiënten kregen hooggedoseerde behandeling met corticosteroïden (minstens 40 mg per dag prednison of een equivalent), twee patiënten stopten met IMFINZI omwille van immuungemedieerde hypofysitis/hypopituïtarisme en herstel trad op bij 1 patiënt.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde hypofysitis/hypopituïtarisme op bij 16 (0,7%) patiënten, waaronder graad 3 bij 8 (0,4%) patiënten. De mediane tijd tot optreden van de voorvallen was 123 dagen (bereik: 63 - 388 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroïden en 8 van de 16 patiënten kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). Vier patiënten hadden ook endocriene therapie nodig. De behandeling werd gestaakt bij 2 patiënten. Herstel trad op bij 7 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde hypofysitis/hypopituïtarisme op bij 5 (1,1%) patiënten. De mediane tijd tot optreden van de voorvallen was 149 dagen (bereik: 27-242 dagen). Vier patiënten kregen systemische corticosteroïden, en 1 van de 4 patiënten kreeg een behandeling met hoge doses corticosteroïden (ten minste 40 mg prednison of een equivalent per dag). Drie patiënten hadden ook endocriene therapie nodig. Herstel trad op bij 2 patiënten.

Immuungemedieerde nefritis

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie trad immuungemedieerde nefritis op bij 18 (0,4%) patiënten, inclusief graad 3 bij 4 (< 0,1%) patiënten en graad 4 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 77,5 dagen (bereik: 4-393 dagen). Dertien patiënten kregen hooggedoseerde behandeling met corticosteroïden (minstens 40 mg per dag prednison of een

equivalent) en 1 patiënt kreeg ook mycofenolaat. IMFINZI werd stopgezet bij 7 patiënten. Herstel trad op bij 9 patiënten.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde nefritis op bij 9 (0,4%) patiënten, waaronder graad 3 bij 1 (< 0,1%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 79 dagen (bereik: 39-183 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroiden en 7 patiënten kregen een behandeling met een hoge dosis corticosteroiden (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). De behandeling werd gestaakt bij 3 patiënten. Herstel trad op bij 5 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde nefritis op bij 4 (0,9%) patiënten, waaronder graad 3 bij 2 (0,4%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 53 dagen (bereik: 26-242 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroiden, en 3 van de 4 kregen een behandeling met hoge doses corticosteroiden (ten minste 40 mg prednison of een equivalent per dag). Bij 2 patiënten werd de behandeling stopgezet. Herstel trad op bij 3 patiënten.

Immuungemedieerde rash

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie trad immuungemedieerde rash of dermatitis (inclusief pemfigoïd) op bij 65 (1,6%) patiënten, inclusief graad 3 bij 17 (0,4%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 54 dagen (bereik: 4-576 dagen). Drieëndertig van de 65 patiënten kregen hooggedoseerde behandeling met corticosteroiden (minstens 40 mg per dag prednison of een equivalent). IMFINZI werd stopgezet bij 5 patiënten. Herstel trad op bij 43 patiënten.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) trad immuungemedieerde rash of dermatitis (inclusief pemfigoïd) op bij 112 (4,9%) patiënten, waaronder graad 3 bij 17 (0,7%) patiënten. De mediane tijd tot aanvang was 35 dagen (bereik: 1-778 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroiden en 57 van de 112 patiënten kregen een hoge dosis corticosteroïdebehandeling (minstens 40 mg prednison of equivalent per dag). De behandeling werd gestaakt bij 10 patiënten. Herstel trad op bij 65 patiënten.

In de HCC-pool (n=462) trad immuungemedieerde rash of dermatitis (inclusief pemfigoïd) op bij 26 (5,6%) patiënten, waaronder graad 3 bij 9 (1,9%) patiënten en graad 4 bij 1 (0,2%) patiënt. De mediane tijd tot aanvang was 25 dagen (bereik: 2-933 dagen). Alle patiënten kregen systemische corticosteroiden en 14 van de 26 patiënten kregen een behandeling met hoge doses corticosteroiden (ten minste 40 mg prednison of equivalent per dag). Eén patiënt kreeg andere immunosuppressiva. Bij 3 patiënten werd de behandeling stopgezet. Herstel trad op bij 19 patiënten.

Infusiegerelateerde reacties

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI-monotherapie traden infusiegerelateerde reacties op bij 55 (1,4%) patiënten, inclusief graad 3 bij 5 (0,1%) patiënten. Er waren geen voorvallen van graad 4 of 5.

In de gecombineerde veiligheidsdatabase met IMFINZI in combinatie met tremelimumab (n=2.280) traden infusiegerelateerde reacties op bij 45 (2,0%) patiënten, waaronder graad 3 bij 2 (< 0,1%) patiënten. Er waren geen voorvallen van graad 4 of 5.

Laboratoriumafwijkingen

Bij patiënten behandeld met durvalumab monotherapie was het aandeel patiënten bij wie ten opzichte van baseline een verandering tot een laboratoriumafwijking van graad 3 of 4 optrad, als volgt: 3,8% voor verhoogde alanineaminotransferase, 6,1% voor verhoogde aspartaataminotransferase, 0,9% voor verhoogde bloedcreatinine, 5,4% voor verhoogde amylase en 8,4% voor verhoogde lipase. Het aandeel patiënten bij wie ten opzichte van baseline een TSH-verandering optrad van \leq ULN tot enige graad $>$ ULN was 19,3% en het aandeel patiënten bij wie ten opzichte van baseline een TSH-verandering optrad van \geq LLN tot enige graad $<$ LLN was 17,5%.

Bij patiënten behandeld met durvalumab in combinatie met chemotherapie was het aandeel patiënten bij wie ten opzichte van baseline een verandering tot een laboratoriumafwijking van graad 3 of 4 optrad, als volgt: 6,4% voor verhoogde alanineaminotransferase, 6,5% voor verhoogde aspartaataminotransferase, 4,2% voor verhoogde bloedcreatinine, 6,4% voor verhoogde amylase en 11,7% voor verhoogde lipase. Het aandeel patiënten bij wie ten opzichte van baseline een TSH-verandering optrad van \leq ULN tot enige graad $>$ ULN was 20,3% en het aandeel patiënten bij wie ten opzichte van baseline een TSH-verandering optrad van \geq LLN tot enige graad $<$ LLN was 24,1%.

Bij patiënten die werden behandeld met IMFINZI in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie, was het percentage patiënten dat een verschuiving van baseline naar een laboratoriumafwijking van graad 3 of 4 ondervond, als volgt: 6,2% voor alanineaminotransferase verhoogd, 5,2% voor aspartaataminotransferase verhoogd, 4,0% voor bloedcreatinine verhoogd, 9,4% voor amylase verhoogd en 13,6% voor lipase verhoogd. Het percentage patiënten bij wie ten opzichte van de baseline een TSH-verandering optrad van \leq ULN tot enige graad $>$ ULN was 24,8% en het percentage dat een TSH-verandering ervoer van een baselinewaarde \geq LLN naar $<$ LLN was 32,9%.

Bij patiënten die werden behandeld met IMFINZI in combinatie met tremelimumab was het percentage patiënten dat een verandering van baseline naar een laboratoriumafwijking van graad 3 of 4 ondervond, als volgt: 5,1% voor alanineaminotransferase verhoogd, 5,8% voor aspartaataminotransferase, 1,0% voor bloedcreatinine verhoogd, 5,9% voor amylase verhoogd en 11,3% voor lipase verhoogd. Het percentage patiënten bij wie ten opzichte van baseline een TSH-verandering optrad van \leq ULN naar $>$ ULN was 4,2% en het percentage patiënten bij wie ten opzichte van baseline een TSH-verandering optrad van \geq LLN naar $<$ LLN was 17,2%.

Immunogeniciteit

Immunogeniciteit van IMFINZI als monotherapie is gebaseerd op samengevoegde gegevens van 3.069 patiënten behandeld met IMFINZI 10 mg/kg elke 2 weken of 20 mg/kg elke 4 weken als een afzonderlijk middel en beoordeelbaar voor de aanwezigheid van antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's). Vierentachtig patiënten (2,7%) testten positief op tijdens de behandeling optredende ADA's. Neutraliserende antilichamen (nAb) tegen durvalumab werden gedetecteerd bij 0,5% (16/3.069) van de patiënten. De aanwezigheid van ADA's had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek of de veiligheid. Het aantal patiënten is onvoldoende om de impact van ADA op de werkzaamheid te kunnen bepalen.

In verschillende fase III-onderzoeken met IMFINZI in combinatie met andere therapeutische middelen, ontwikkelde 0% tot 10,1% van de patiënten ADA's tijdens de behandeling. Neutraliserende antilichamen tegen durvalumab werden gedetecteerd bij 0% tot 1,7% van de patiënten die werden behandeld met IMFINZI in combinatie met andere therapeutische middelen. De aanwezigheid van ADA's had geen duidelijk effect op de farmacokinetiek of veiligheid.

Ouderen

Er werden geen verschillen in veiligheid gerapporteerd tussen oudere (\geq 65 jaar) en jongere patiënten.

In de onderzoeken PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 en HIMALAYA zijn de gegevens over veiligheid voor patiënten van 75 jaar en ouder te beperkt om een conclusie te trekken voor deze populatie.

Bij eerstelijnspatiënten met gemetastaseerde NSCLC in het POSEIDON-onderzoek werden enkele verschillen in veiligheid gemeld tussen oudere (\geq 65 jaar) en jongere patiënten. De veiligheidsgegevens van patiënten van 75 jaar of ouder zijn beperkt tot in totaal 74 patiënten. Bij 35 patiënten van 75 jaar of ouder die werden behandeld met IMFINZI in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie, was er een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen en een hoger percentage stopzettingen van enige studiebehandeling als gevolg van bijwerkingen (respectievelijk 45,7% en 28,6%) ten opzichte van 39 patiënten van 75 jaar of ouder die alleen platinabevattende chemotherapie kregen (respectievelijk 35,9% en 20,5%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met durvalumab. In geval van overdosering moeten patiënten nauwgezet gemonitord worden op tekenen en symptomen van bijwerkingen, en gepaste symptomatische behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, PD-1/PDL-1 (geprogrammeerde celdood eiwit-1/celdood ligand-1) remmers. ATC-code: L01FF03.

Werkingsmechanisme

Expressie van het eiwit 'geprogrammeerde celdood ligand-1' (PD-L1) is een adaptieve immuunrespons die tumoren helpt te ontsnappen aan de detectie en eliminatie door het immuunsysteem. PD-L1 kan worden geïnduceerd door ontstekingsignalen (bijvoorbeeld IFN-gamma) en expressie kan plaatsvinden op zowel tumorcellen als met de tumor geassocieerde immuuncellen in een tumor micro-omgeving. PD-L1 blokkeert de T-celfunctie en -activatie door middel van interactie met PD-1 en CD80 (B7,1). Door te binden aan zijn receptoren vermindert PD-L1 de cytotoxische T-celactiviteit, de proliferatie en de productie van cytokine.

Durvalumab is een geheel humaan, immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) monokonaal antilichaam dat selectief de interactie blokkeert van PD-L1 met PD-1 en CD80 (B7,1). Durvalumab induceert geen antilichaamafhankelijke celgedemedieerde cytotoxiciteit (ADCC). Selectieve blokkade van PD-L1/PD-1 en PD-L1/CD80 interacties verhogen de antitumor immuunresponsen en verhogen T-celactivatie.

De combinatie van tremelimumab, een CTLA4-remmer en durvalumab, een PD-L1-remmer zorgt voor verbetering van antitumor-T-celactivatie en -functie bij meerdere fases van de immuunrespons, wat resulteert in verbeterde antitumorresponsen. In muriene syngene tumormodellen resulteerde dubbele blokkade van PD-L1 en CTLA4 in verhoogde antitumoractiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De doses durvalumab van 10 mg/kg elke 2 weken of 1.500 mg elke 4 weken werden beoordeeld in NSCLC en ES-SCLC klinische onderzoeken. Op basis van modellering en simulatie van blootstelling, blootstelling-veiligheidsrelaties en het vergelijken van de blootstelling-werkzaamheid gegevens, zijn er geen verwachte klinisch significante verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen de durvalumab doses van 10 mg/kg elke 2 weken of 1.500 mg elke 4 weken.

NSCLC – PACIFIC Onderzoek

De werkzaamheid van IMFINZI werd beoordeeld in het PACIFIC-onderzoek, een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenteronderzoek bij 713 patiënten met lokaal gevorderde irresectabele NSCLC. De patiënten hadden ten minste twee kuren van definitieve op platina gebaseerde chemotherapie met bestralingstherapie ondergaan binnen 1 tot 42 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek en hadden een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1. Tweënnegentig procent van de patiënten had een totale dosis van 54 tot 66 Gy aan straling ontvangen. Het onderzoek excludeerde patiënten die progressie hadden vertoond na chemoradiatietherapie, patiënten met eerdere blootstelling aan een anti-PD-1- of anti-PD-L1-antilichaam, patiënten met actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte binnen twee jaar na de start van het onderzoek;

voorgeschiedenis van immunodeficiëntie; voorgeschiedenis van ernstige immuungemedieerde bijwerkingen; medische aandoeningen die systemische immunosuppressiva vereisten, behalve een fysiologische dosis systemische corticosteroiden; actieve tuberculose of hepatitis B of C of HIV-infectie of patiënten die binnen 30 dagen voorafgaand aan of na de start van IMFINZI een verzwakt vaccin kregen. De patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) of 10 mg/kg placebo (n = 237) via intraveneuze infusie elke 2 weken gedurende maximaal 12 maanden of tot onaanvaardbare toxiciteit of bevestigde ziekteprogressie. De randomisatie werd gestratificeerd naar geslacht, leeftijd (< 65 jaar vs. ≥ 65 jaar) en rookstatus (roker vs. niet-roker). Patiënten bij wie de ziekte na 12 maanden onder controle was, kregen de optie om bij ziekteprogressie opnieuw te worden behandeld. Tumorbeoordelingen werden elke 8 weken uitgevoerd gedurende de eerste 12 maanden en vervolgens elke 12 weken daarna.

Patiënten werden onafhankelijk van het PD-L1-expressieniveau van hun tumor ingesloten. Waar beschikbaar, werden gearhiveerde monsters van tumorweefsel, afgenomen voor chemoradiatietherapie, retrospectief getest op PD-L1-expressie op tumorcellen (TC) met de VENTANA PD-L1 (SP263) IHC analyse. Van de 713 gerandomiseerde patiënten, leverde 63% van de patiënten een weefselmonster van voldoende kwaliteit en hoeveelheid om PD-L1-expressie te bepalen en 37% was onbekend.

De demografische en baseline ziektekenmerken waren tussen de onderzoekarmen goed in balans. De baseline demografische gegevens van de totale onderzoekspopulatie waren als volgt: mannen (70%), leeftijd ≥ 65 jaar (45%), leeftijd ≥ 75 jaar (8%), blank (69%), Aziatisch (27%), overige (4%), rookt (16%), heeft in het verleden gerookt (75%), heeft nooit gerookt (9%), ECOG-prestatiestatus 0 (49%), ECOG-prestatiestatus 1 (51%). De ziektekenmerken waren als volgt: Stadium IIIA (53%), stadium IIIB (45%), histologische subgroepen van plaveiselcel (46%), niet-plaveiselcel (54%). Van de 451 patiënten met PD-L1-expressie beschikbaar, had 67% TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] en 33% had TC < 1%.

De twee primaire eindpunten van het onderzoek waren progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) van IMFINZI vs. placebo. De secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten PFS na 12 maanden (PFS 12) en 18 maanden (PFS 18) vanaf randomisatie en tijd van randomisatie tot tweede progressie (PFS2). PFS werd beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale toetsing (*Blinded Independent Central Review* - BICR) volgens RECIST v1.1.

Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering in PFS in de met IMFINZI behandelde groep vergeleken met de placebogroep [hazard ratio (HR) = 0,52 (95%-BI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. Het onderzoek toonde een statistisch significante verbetering in OS in de met IMFINZI behandelde groep vergeleken met de placebogroep [hazard ratio (HR) = 0,68 (95%-BI: 0,53, 0,87), p = 0,00251].

In de 5 jaar durende follow-up-analyse, met een mediane follow-up van 34,2 maanden, bleef IMFINZI verbeterde OS en PFS aantonen in vergelijking met placebo. De OS- en PFS-resultaten van de primaire analyse en de follow-up-analyse zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheidsresultaten voor het PACIFIC-onderzoek

	Primaire analyse ^a		5 jaar durende follow-up-analyse ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Aantal sterfgevallen (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediaan (maanden) (95%-BI)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
HR (95%-BI)	0,68 (0,53, 0,87)		0,72 (0,59, 0,89)	
2-zijdige p-waarde	0,00251			
OS na 24 maanden (%) (95%-BI)	66,3% (61,7%, 70,4%)	55,6% (48,9%, 61,3%)	66,3% (61,8%, 70,4%)	55,3% (48,6%, 61,4%)

	Primaire analyse ^a		5 jaar durende follow-up-analyse ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
p-waarde	0,005			
OS na 48 maanden (%) (95%-BI)			49,7% (45%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
OS na 60 maanden (%) (95%-BI)			42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Aantal voorvallen (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13, 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
HR (95%-BI)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,45, 0,68)	
p-waarde	p < 0,0001			
PFS na 12 maanden (%) (95%-BI)	55,9% (51,0%, 60,4%)	35,3% (29,0%, 41,7%)	55,7% (51%, 60,2%)	34,5% (28,3%, 40,8%)
PFS na 18 maanden (%) (95%-BI)	44,2% (37,7%, 50,5%)	27,0% (19,9%, 34,5%)	49,1% (44,2%, 53,8%)	27,5% (21,6%, 33,6%)
PFS na 48 maanden (%) (95%-BI)			35,0% (29,9%, 40,1%)	19,9% (14,4%, 26,1%)
PFS na 60 maanden (%) (95%-BI)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2^c				
Mediane PFS2 (maanden) (95%-BI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
HR (95%-BI)	0,58 (0,46, 0,73)			
p-waarde	p < 0,0001			

^a Primaire analyse van PFS bij data cut-off op 13 februari 2017. Primaire analyse van OS en PFS2 bij data cut-off op 22 maart 2018

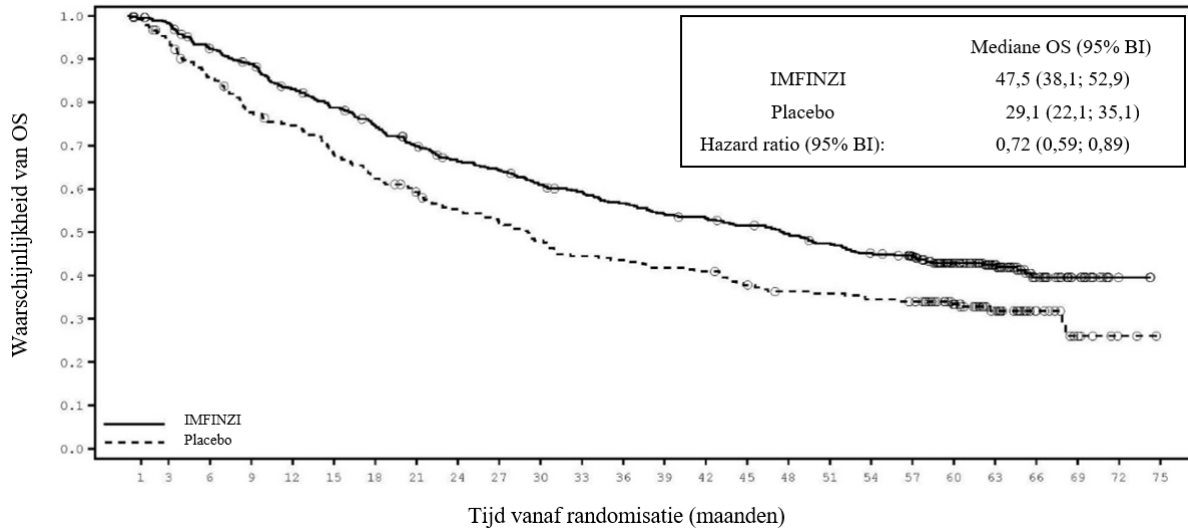
^b Follow-up-analyse van OS en PFS bij data cut-off op 11 januari 2021.

^c PFS2 wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van tweede progressie (gedefinieerd door lokale standaard klinische praktijk) of overlijden.

NR: Niet bereikt

De Kaplan-Meier-curves voor OS en PFS van de 5 jaar durende follow-up-analyse worden weergegeven in figuur 1 en 2.

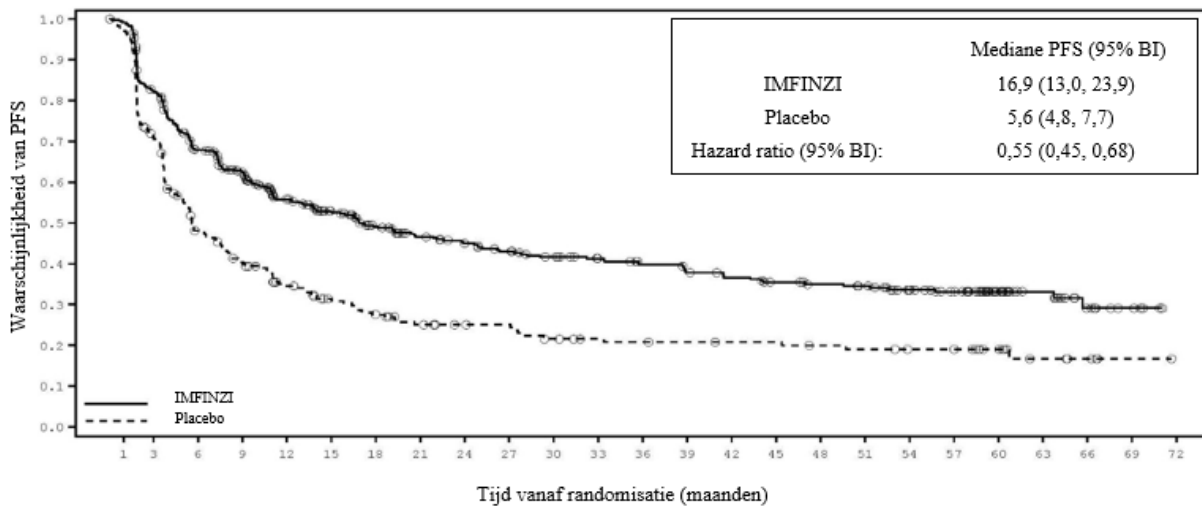
Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van OS



Aantal patiënten dat een risico loopt

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

Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van PFS



Aantal patiënten dat een risico loopt

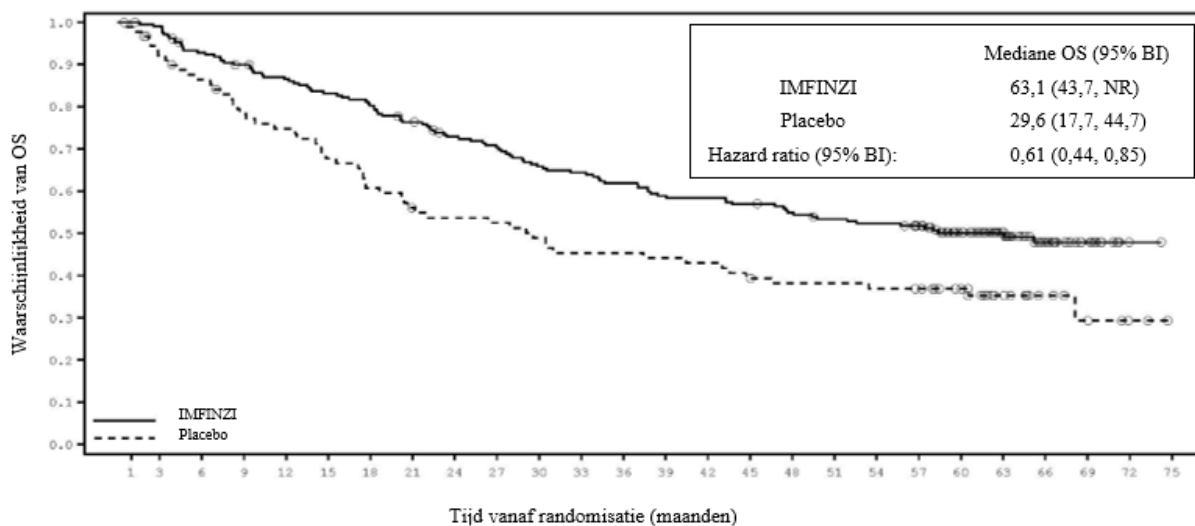
Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

De verbeteringen in PFS en OS ten voordele van patiënten die IMFINZI krijgen vergeleken met diegenen die placebo krijgen, werden consistent waargenomen in alle geanalyseerde voorgedefinieerde subgroepen, inclusief etniciteit, leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van roken, EGFR-mutatiestatus en histologie.

Post-hocsubgroepanalyse bij PD-L1-expressie

Er werden aanvullende subgroepanalyses uitgevoerd om de werkzaamheid van PD-L1-expressie per tumor ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) te evalueren en voor patiënten van wie de PD-L1-status niet bepaald kan worden (PD-L1 onbekend). De PFS- en OS-resultaten van de 5 jaar durende follow-up-analyse zijn samengevat in figuur 3, 4, 5 en 6.

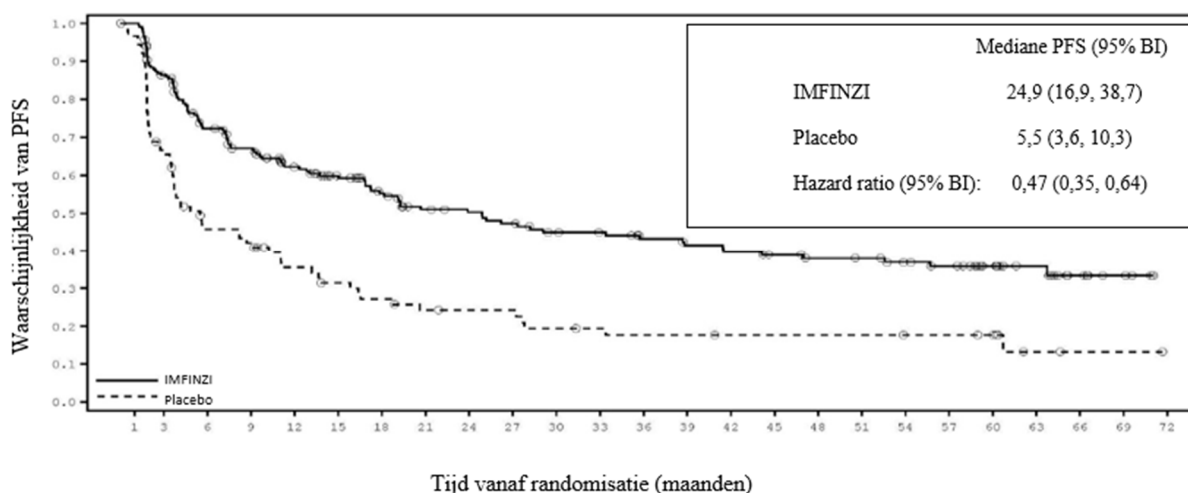
Figuur 3. Kaplan-Meier-curve van OS voor PD-L1 TC $\geq 1\%$



Aantal patiënten dat een risico loopt

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

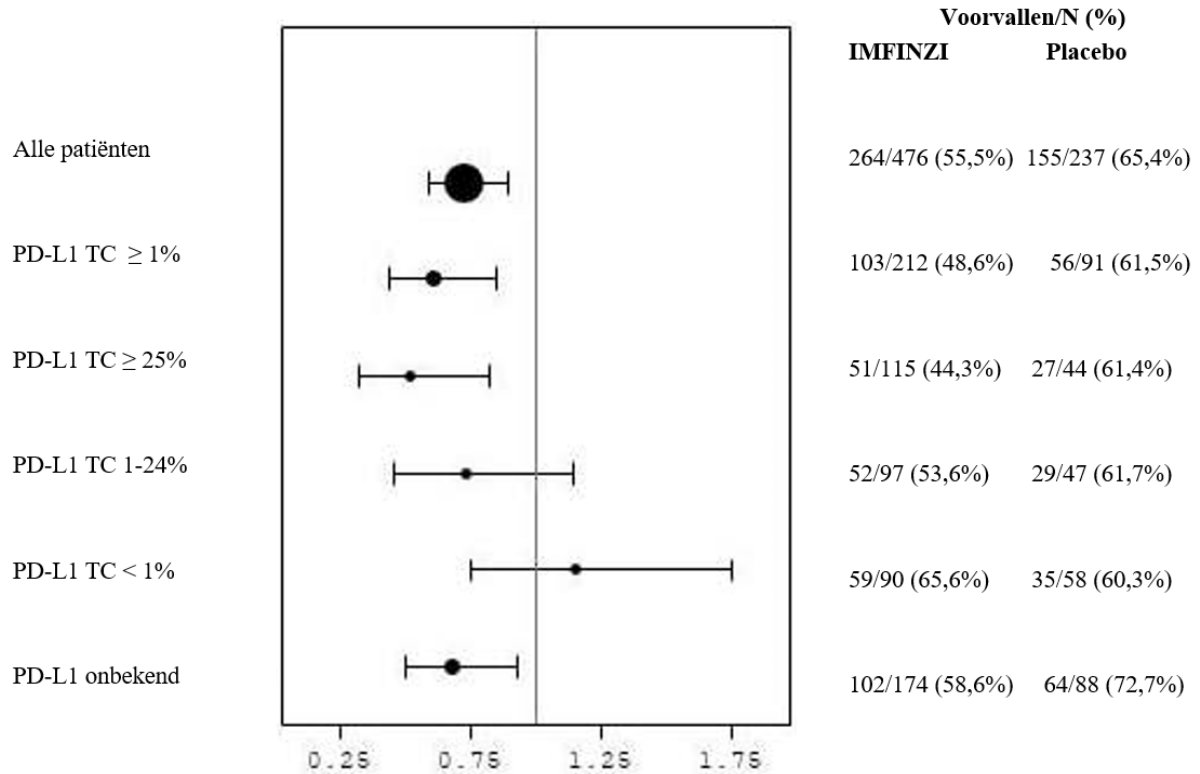
Figuur 4. Kaplan-Meier-curve van PFS voor PD-L1 TC $\geq 1\%$



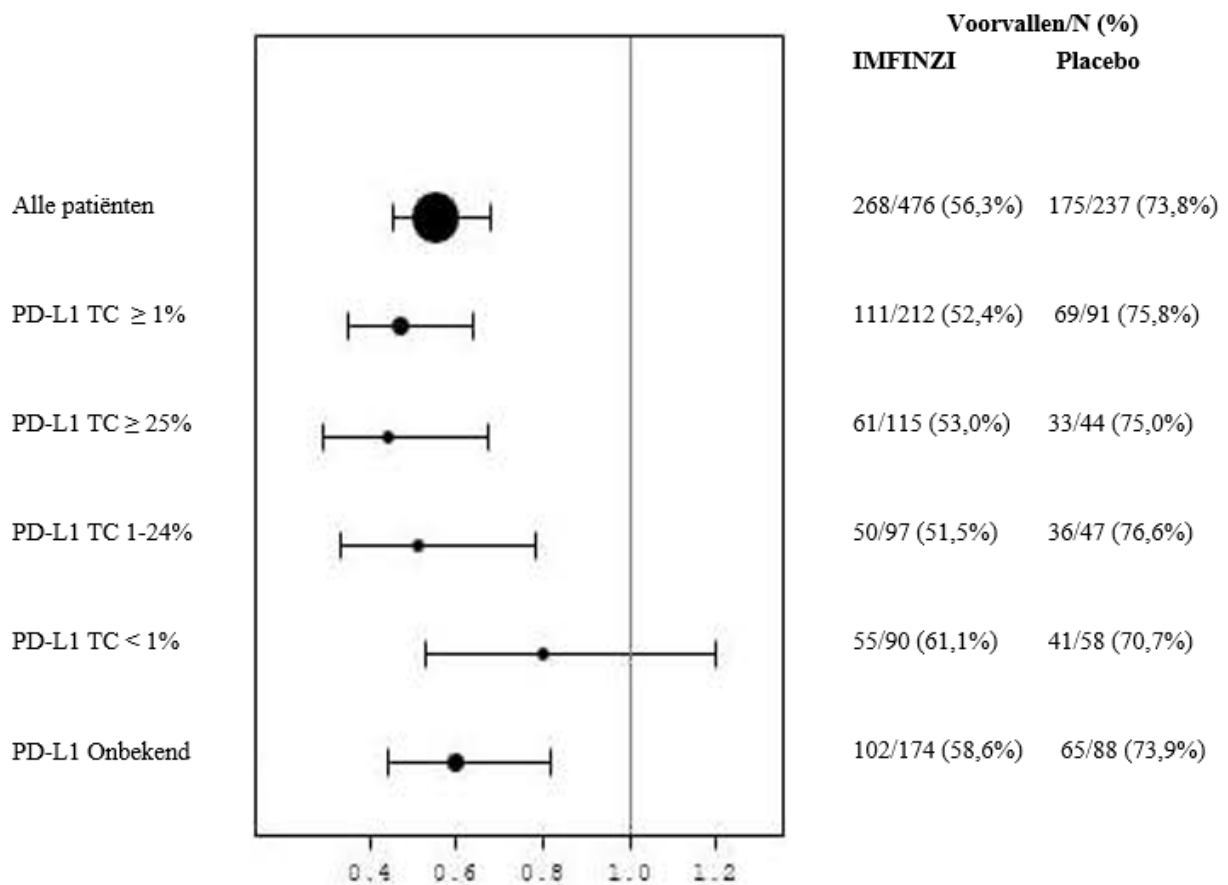
Aantal patiënten dat een risico loopt

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

Figuur 5. Forest-plot van OS per PD-L1 expressie



Figuur 6. Forest-plot van PFS per PD-L1 expressie



Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van durvalumab in de subgroep met PD-L1 TC \geq 1% consistent met de 'intent-to-treat'-populatie. Dit gold ook voor de subgroep met PD-L1 TC < 1% subgroep.

Door de patiënt gerapporteerde resultaten (PRO)

Door de patiënt gerapporteerde symptomen, functie en gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) werden verzameld met gebruikmaking van de EORTC QLQ-C30 en de longkankermodule daarvan (EORTC QLQ-LC13). De LC13 en C30 werden beoordeeld op baseline, elke 4 weken gedurende de eerste 8 weken, gevolgd door elke 8 weken tot afronding van de behandelingsperiode of staken van IMFINZI als gevolg van toxiciteit of ziekteprogressie. De therapietrouw was vergelijkbaar tussen de groep die IMFINZI kreeg en de groep die met placebo werd behandeld (83% vs. 85,1% van het totale aantal evalueerbare ingevulde formulieren).

Op baseline werden geen verschillen in door de patiënt gerapporteerde symptomen, functie en HRQoL waargenomen tussen IMFINZI- en placebogroepen. Gedurende de duur van het onderzoek tot week 48 was er geen klinisch belangrijk verschil tussen IMFINZI en placebogroepen wat betreft symptomen, functioneren en HRQoL (zoals beoordeeld door een verschil groter dan of gelijk aan 10 punten).

NSCLC – POSEIDON-onderzoek

Het POSEIDON-onderzoek was ontworpen om de werkzaamheid van IMFINZI met of zonder tremelimumab in combinatie met platinabevattende chemotherapie te evalueren. POSEIDON was een gerandomiseerd, open-label, multicenteronderzoek bij 1.013 patiënten met gemetastaseerde NSCLC zonder sensibiliserende epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-mutaties of anaplastisch lymfoomkinase (ALK)-genomische tumorafwijkingen. Patiënten met histologisch of cytologisch gedocumenteerde gemetastaseerde NSCLC kwamen in aanmerking voor inclusie. De patiënten hadden geen eerdere chemotherapie of enige andere systemische therapie voor gemetastaseerde NSCLC gekregen. Voorafgaand aan de randomisatie werd de PD-L1-status van de tumor van de patiënten bevestigd met behulp van de Ventana PD-L1 (SP263)-assay. Bij inclusie hadden de patiënten een Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus van 0 of 1.

Het onderzoek excludeerde patiënten met actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekte; actieve en/of onbehandelde hersenmetastasen; een voorgeschiedenis van immunodeficiëntie; toediening van systemische immunosuppressie binnen 14 dagen vóór het begin van IMFINZI of tremelimumab, met uitzondering van een fysiologische dosis systemische corticosteroiden; actieve tuberculose of hepatitis B- of C- of HIV-infectie; en patiënten die binnen 30 dagen voor of na de start van IMFINZI en/of tremelimumab een levend verzwakt vaccin kregen (zie rubriek 4.4).

Randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-expressie op tumorcellen (TC) ($TC \geq 50\%$ vs. $TC < 50\%$), ziektestadium (Stadium IVA vs. Stadium IVB, volgens de 8e editie van het American Joint Committee on Cancer) en histologie (niet-plaveiselcel vs. plaveiselcel).

De patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd om de volgende therapie te krijgen:

- Groep 1: IMFINZI 1.500 mg met 75 mg tremelimumab en platinabevattende chemotherapie elke 3 weken gedurende 4 cycli gevolgd door IMFINZI 1.500 mg elke 4 weken als monotherapie. Een vijfde dosis tremelimumab 75 mg werd gegeven in week 16 naast IMFINZI dosis 6.
- Groep 2: IMFINZI 1.500 mg en platinabevattende chemotherapie elke 3 weken gedurende 4 cycli, gevolgd door IMFINZI 1.500 mg elke 4 weken als monotherapie.
- Groep 3: Platinabevattende chemotherapie elke 3 weken gedurende 4 cycli. Patiënten konden naar inschatting van de onderzoeker 2 extra cycli krijgen (in totaal 6 cycli na randomisatie), zoals klinisch geïndiceerd.

In de 3 behandelarmen kregen de patiënten een van de volgende op histologie gebaseerde chemotherapieregimes:

- Niet-plaveiselcel-NSCLC
 - Pemetrexed 500 mg/m² met carboplatine AUC 5-6 of cisplatine 75 mg/m² om de 3 weken. Tenzij gecontra-indiceerd door de onderzoeker, kon onderhoudsbehandeling met pemetrexed worden gegeven.

- Plaveiselcel-NSCLC
 - Gemcitabine 1.000 of 1.250 mg/m² op dag 1 en 8 met cisplatine 75 mg/m² of carboplatine AUC 5-6 op dag 1 om de 3 weken.
- Niet-plaveiselcel- of plaveiselcel-NSCLC
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² op dag 1, 8 en 15 met carboplatine AUC 5-6 op dag 1 om de 3 weken.

Tremelimumab werd gegeven tot een maximum van 5 doseringen, tenzij er sprake was van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. IMFINZI en op histologie gebaseerde onderhoudstherapie met pemetrexed (indien van toepassing) werden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Tumorbeoordelingen werden uitgevoerd in week 6 en week 12 vanaf de datum van randomisatie en vervolgens om de 8 weken tot bevestigde objectieve ziekteprogressie. Overlevingsbeoordelingen werden elke 2 maanden na het staken van de behandeling uitgevoerd.

De twee primaire eindpunten van het onderzoek waren PFS en OS voor IMFINZI + platinabevattende chemotherapie (Groep 2) versus platinabevattende chemotherapie alleen (Groep 3).

De belangrijkste secundaire eindpunten van het onderzoek waren PFS en OS voor IMFINZI + tremelimumab + platinabevattende chemotherapie (Groep 1) en platinabevattende chemotherapie alleen (Groep 3). De secundaire eindpunten omvatten onder andere objectieve-responspercentage (*objective response rate*, ORR) en responsduur (*Duration of Response*, DoR). PFS, ORR en DoR werden beoordeeld met behulp van BICR volgens RECIST v1.1.

De demografische en baseline ziektekenmerken waren goed in evenwicht tussen de onderzoeksgroepen. De baseline demografie van de totale onderzoekspopulatie was als volgt: man (76,0%), leeftijd \geq 65 jaar (47,1%), leeftijd \geq 75 jaar (11,3%), mediane leeftijd 64 jaar (bereik: 27 tot 87 jaar); blank (55,9%), Aziatisch (34,6%), zwart of Afro-Amerikaans (2,0%), overige rassen (7,6%) waarvan niet-Spaans of Latino (84,2%); huidige roker of oud-roker (78,0%); WHO/ECOG PS 0 (33,4%), WHO/ECOG PS 1 (66,5%). De ziektekenmerken waren als volgt: Stadium IVA (50,0%), Stadium IVB (49,6%), histologische subgroepen van plaveiselcel (36,9%), niet-plaveiselcel (62,9%), hersenmetastasen (10,5%), PD-L1-expressie TC \geq 50% (28,8%), PD-L1-expressie TC < 50% (71,1%).

Het onderzoek liet een statistisch significante verbetering in OS zien met IMFINZI + tremelimumab + platinabevattende chemotherapie (Groep 1) versus platinabevattende chemotherapie (Groep 3). IMFINZI + tremelimumab + platinabevattende chemotherapie toonde een statistisch significante verbetering in PFS ten opzichte van platinabevattende chemotherapie alleen. De resultaten worden hieronder samengevat.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten voor het POSEIDON-onderzoek

	Groep 1: IMFINZI+tremelimumab+ platinabevattende chemotherapie (n=338)	Groep 3: Platinabevattende chemotherapie (n=337)
OS^a		
Aantal sterfgevallen (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95%-BI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-waarde ^c	0,00304	
PFS^a		
Aantal voorvallen (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95%-BI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-waarde ^c	0,00031	

ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Volledige respons n (%)	2 (0,6)	0
Partiële respons n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Mediane DoR (maanden) (95%-BI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analyse van PFS bij data cut-off 24 juli 2019 (mediane follow-up 10,15 maanden). Analyse van OS bij data cut-off 12 maart 2021 (mediane follow-up 34,86 maanden). De grenzen voor het verklaren van werkzaamheid (Groep 1 vs. Groep 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-zijdig) werden bepaald door een Lan-DeMets alpha-spending functie die een O'Brien-Fleming-benadering benadert. PFS werd beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1.

^b HR worden afgeleid met behulp van een Cox pH-model gestratificeerd naar PD-L1, histologie en ziektestadium.

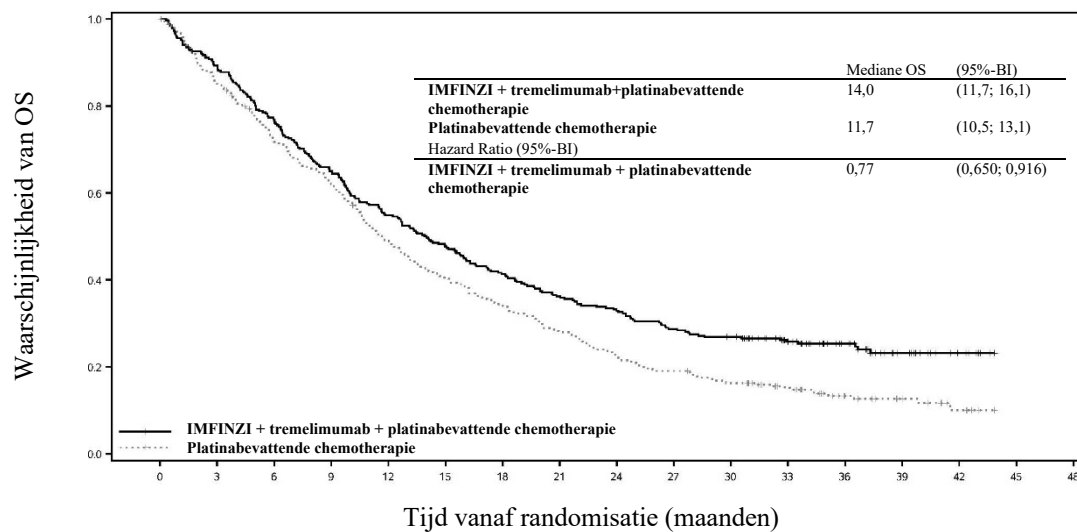
^c 2-zijdige p-waarde op basis van een log-rank-test gestratificeerd naar PD-L1, histologie en ziektestadium.

^d Bevestigde objectieve respons.

^e Post-hocanalyse

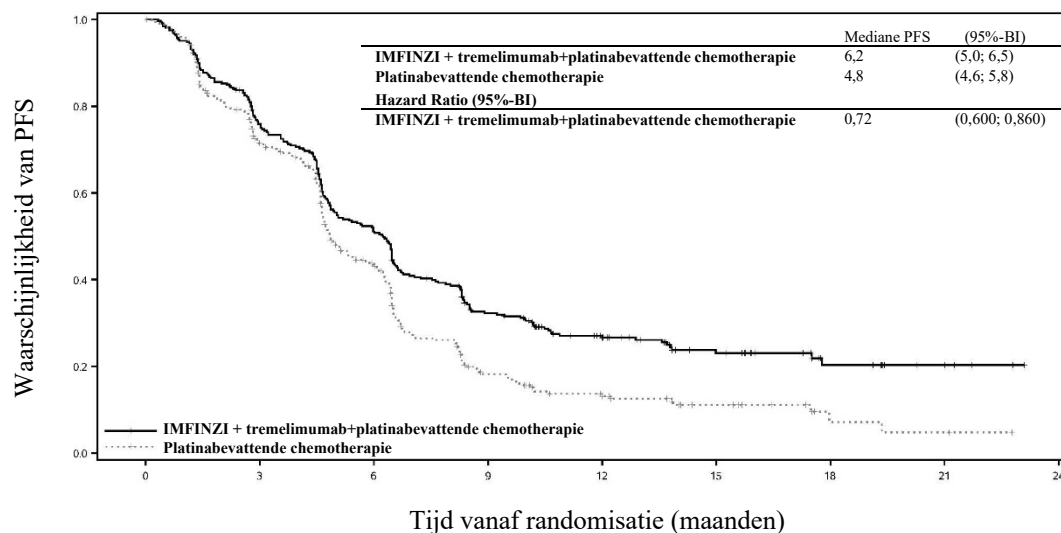
NR=Niet bereikt, BI=betrouwbaarheidsinterval

Figuur 7. Kaplan-Meier-curve van OS



Aantal patiënten dat een risico loopt																
Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + platinabevattende chemotherapie	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinabevattende chemotherapie	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

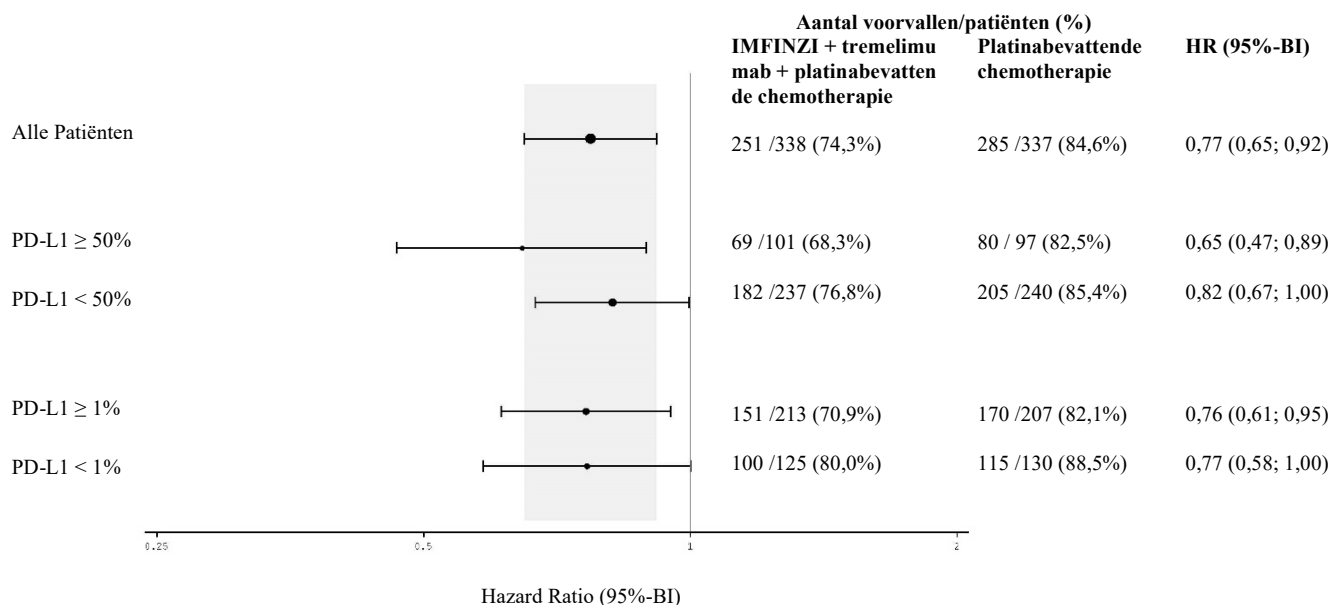
Figuur 8. Kaplan-Meier-curve van PFS



Aantal patiënten dat een risico loopt									
Maand	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + platinabevattende chemotherapie	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinabevattende chemotherapie	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Figuur 9 geeft een samenvatting weer van de werkzaamheidsresultaten van OS naar PD-L1-tumorexpressie in vooraf gespecificeerde subgroepanalyses.

Figuur 9. Forest-plot van OS naar PD-L1-expressie voor IMFINZI + tremelimumab + platinabevattende chemotherapie versus platinabevattende chemotherapie



Oudere populatie

In totaal werden 75 patiënten van ≥ 75 jaar opgenomen in de groep met IMFINZI in combinatie met tremelimumab en chemotherapie (n=35) en de groep met platinabevattende chemotherapie alleen (n=40) van het POSEIDON-onderzoek. Een HR van 1,05 (95%-BI: 0,64; 1,71) voor OS werd waargenomen voor IMFINZI in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie vs. platinabevattende chemotherapie binnen deze onderzoekssubgroep. Vanwege het exploratieve karakter van deze subgroepanalyse kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken, maar voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer dit regime voor oudere patiënten wordt overwogen.

SCLC – CASPIAN-onderzoek

CASPIAN was een onderzoek gericht op het beoordelen van de werkzaamheid van IMFINZI met of zonder tremelimumab in combinatie met etoposide en carboplatine of cisplatine. CASPIAN was een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek in 805 behandelingsnaïeve ES-SCLC-patiënten met WHO/ECOG-performancestatus van 0 of 1, lichaamsgewicht > 30 kg, geschikt voor het ontvangen van een platinabevattend chemotherapieregime als eerstelijnsbehandeling voor SCLC, met een levensverwachting ≥ 12 weken, ten minste één doellaesie volgens RECIST 1.1 en voldoende orgaan- en beenmergfunctie. Patiënten met asymptomatische of behandelde uitzaaiingen in de hersenen kwamen in aanmerking. In het onderzoek werden patiënten met een voorgeschiedenis van borstbestralingstherapie, een voorgeschiedenis van een actieve primaire immunodeficiëntie, auto-immuunaandoeningen waaronder paraneoplastisch syndroom (PNS), actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekten of inflammatoire aandoeningen, gebruik van systemische immunosuppressiva binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de behandeling met uitzondering van een fysiologische dosis systemische corticosteroiden, actieve tuberculose of hepatitis

B of C of HIV-infectie of patiënten die binnen 30 dagen voorafgaand aan of na het begin van IMFINZI een levend, verzwakt vaccin kregen, uitgesloten.

Randomisatie werd gestratificeerd volgens de geplande platinabevattende therapie (carboplatine of cisplatine) in cyclus 1.

Patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd voor ontvangst van:

- Groep 1: IMFINZI 1.500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposide en ofwel carboplatine of cisplatine.
- Groep 2: IMFINZI 1.500 mg + etoposide en ofwel carboplatine of cisplatine.
- Groep 3: Carboplatine (AUC 5 of 6 mg/ml/min) of cisplatine (75-80 mg/m²) op dag 1 en etoposide (80-100 mg/m²) intraveneus op dag 1, 2 en 3 van iedere cyclus van 21 dagen gedurende 4-6 cycli.

Voor patiënten gerandomiseerd naar groep 1 en 2 was etoposide en ofwel carboplatine of cisplatine beperkt tot 4 cycli met een regime elke 3 weken na randomisatie. IMFINZI-monotherapie werd elke 4 weken voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Toediening van IMFINZI als monotherapie was toegestaan na ziekteprogressie als de patiënt klinisch stabiel was en een klinisch voordeel had van de behandeling, zoals bepaald door de onderzoeker.

Patiënten gerandomiseerd naar groep 3 mochten in totaal maximaal 6 cycli etoposide en ofwel carboplatine of cisplatine krijgen. Na voltooiing van etoposide + platina was PCI alleen toegestaan in groep 3, naar het oordeel van de onderzoeker.

Beoordelingen van de tumor werden uitgevoerd in week 6 en week 12 na de datum van randomisatie, en daarna elke 8 weken tot bevestigde objectieve ziekteprogressie. Er werden elke 2 maanden na stopzetting van de behandeling overlevingsbeoordelingen verricht.

De primaire eindpunten van het onderzoek waren totale overleving (OS) van IMFINZI + etoposide + platina (groep 2) vs. etoposide + platina alleen (groep 3) en IMFINZI + tremelimumab + etoposide + platina (groep 1) vs. etoposide + platina alleen (groep 3). Het belangrijkste secundaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS). Andere secundaire eindpunten waren ORR, OS- en PFS-mijlpalen en PRO. PFS en ORR werden beoordeeld met behulp van beoordelingen door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.

De demografische gegevens en baseline-ziektekenmerken waren in evenwicht tussen de twee onderzoeksgroepen (268 patiënten in groep 2 en 269 patiënten in groep 3). De demografische baselinegegevens van de totale onderzoekspopulatie waren als volgt: man (69,6%), leeftijd ≥ 65 jaar (39,6%), mediane leeftijd 63 jaar (bereik: 28 tot 82 jaar), blank (83,8%), Aziatisch (14,5%), zwart of Afro-Amerikaans (0,9%), overig (0,6%), niet-hispanic of latino (96,1%), actieve of voormalige roker (93,1%), nooit-roker (6,9%), WHO/ECOG PS 0 (35,2%), WHO/ECOG PS 1 (64,8%), stadium IV 90,3%, 24,6% van de patiënten kreeg cisplatine en 74,1% van de patiënten kreeg carboplatine. In groep 3 kreeg 56,8% van de patiënten 6 cycli etoposide + platina en kreeg 7,8% van de patiënten PCI.

Bij een geplande tussentijdse (primaire) analyse werd in het onderzoek een statistisch significante verbetering in OS aangetoond met IMFINZI + etoposide + platina (groep 2) ten opzichte van etoposide + platina alleen (groep 3) [HR=0,73 (95%-BI: 0,591; 0,909), p=0,0047]. Hoewel niet formeel getest op significantie, toonde IMFINZI + etoposide + platina een verbetering aan in PFS ten opzichte van etoposide + platina alleen [HR=0,78 (95%-BI: 0,645; 0,936)].

De resultaten voor PFS, ORR en DoR in de geplande finale analyses (DCO: 27 januari 2020) zijn samengevat in tabel 7. De Kaplan-Meier-curve voor PFS wordt weergegeven in figuur 11.

De resultaten voor OS met de geplande langetermijn-follow-upanalyses van de OS (DCO: 22 maart 2021) (mediane follow-up: 39,3 maanden) worden weergegeven in tabel 7. IMFINZI + etoposide

+ platina (groep 2) bleven, ten opzichte van etoposide + platina (groep 3), een aanhoudende verbetering voor OS aantonen. De Kaplan-Meier-curve voor OS wordt weergegeven in afbeelding 10.

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten van het CASPIAN-onderzoek

	Finale analyses ^a		Langetermijn follow-up-analyses ^b	
	Groep 2: IMFINZI + etoposide en ofwel carboplatine of cisplatine (n = 268)	Groep 3: etoposide en ofwel carboplatine of cisplatine (n = 269)	Groep 2: IMFINZI + etoposide en ofwel carboplatine ofwel cisplatine (n=268)	Groep 3: etoposide en ofwel carboplatine ofwel cisplatine (n=269)
OS				
Aantal sterfgevallen (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95%-BI) ^c	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
p-waarde ^d	0,0032		0,0003	
OS na 18 maanden (%) (95%-BI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS na 36 maanden (%) (95%-BI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Aantal voorvallen (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95%-BI) ^c	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS na 6 maanden (%) (95%-BI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS na 12 maanden (%) (95%-BI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
ORR n (%) (95%-BI)^e	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Complete respons n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Partiële respons n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Mediane DoR (maanden) (95%-BI)^{e,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a Finale analyse van PFS, ORR en DoR op data cut-off op 27 januari 2020.

^b Langetermijn follow-up-analyse van OS op data cut-off op 22 maart 2021.

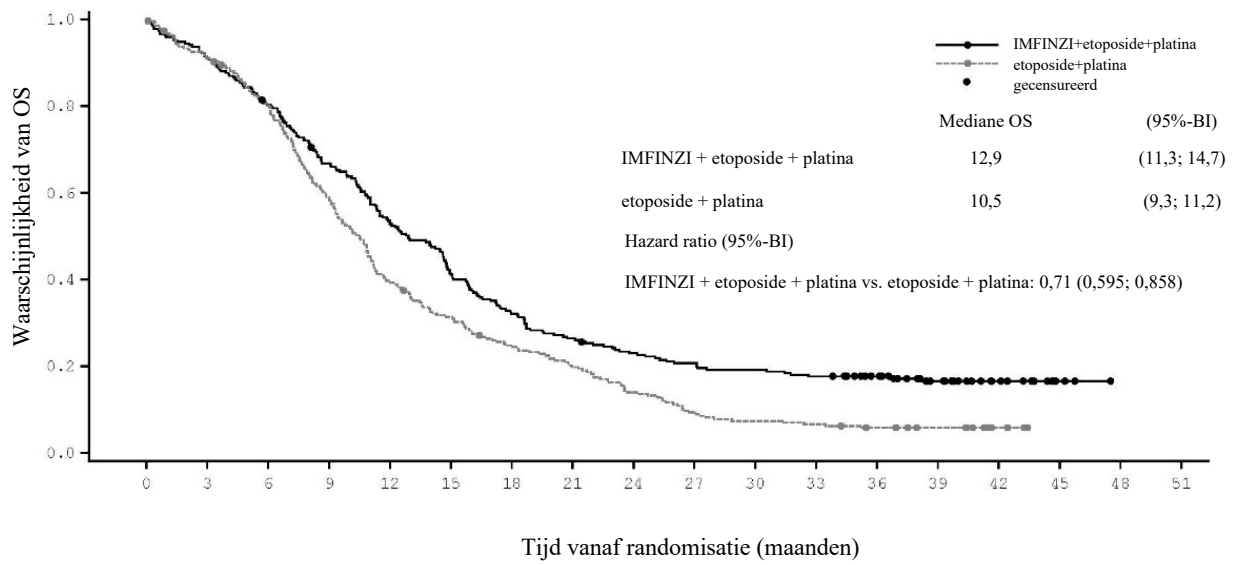
^c De analyse werd uitgevoerd aan de hand van de gestratificeerde logranktoets, aangepast voor geplande platinatherapie in cyclus 1 (carboplatine of cisplatine) en aan de hand van de ranktoetsen van de associatiebenadering.

^d Bij de tussentijdse analyse (data cut-off op 11 maart 2019) was de OS p-waarde 0,0047, wat voldeed aan de grens voor het verklaren van statistische significantie van 0,0178 voor een 4% algehele 2-zijdige alfa, op basis van een Lan-DeMets 'α-spending'-functie met O'Brien-Fleming-type grens met het daadwerkelijk aantal waargenomen voorvallen.

^e Bevestigde objectieve respons.

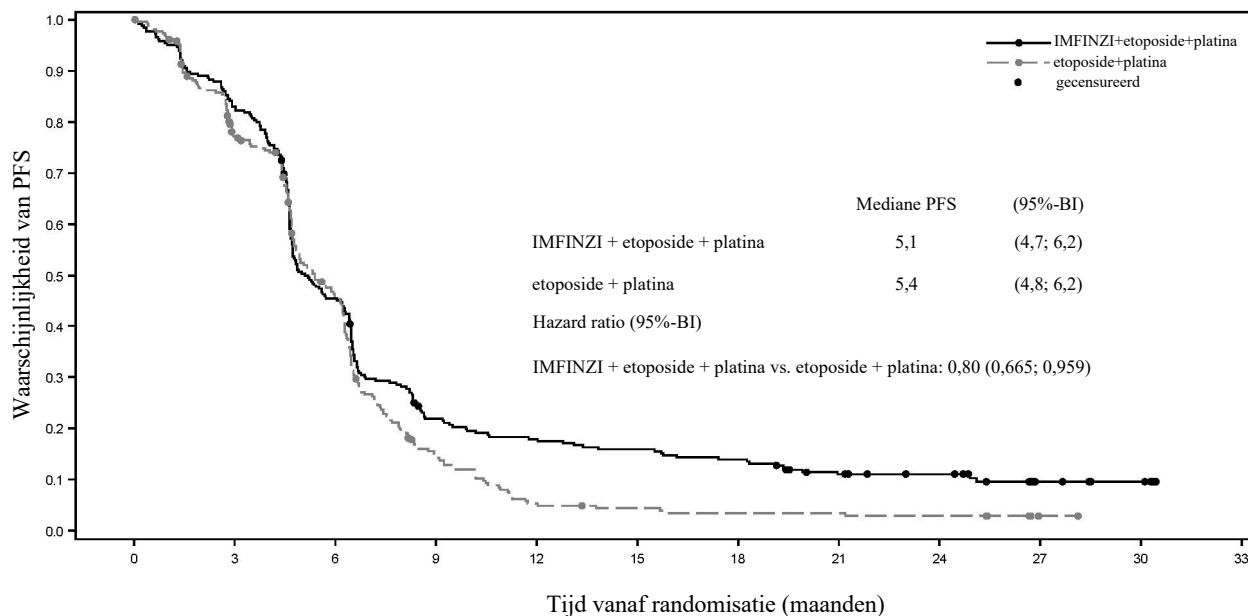
^f Post-hocanalyse.

Figuur 10. Kaplan-Meier-curve voor OS



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

Figuur 11. Kaplan-Meier-curve voor PFS



Aantal patiënten dat risico loopt	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposide + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposide + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Subgroepanalyse

De verbeteringen in OS ten gunste van de patiënten die IMFINZI + etoposide + platina kregen ten opzichte van de patiënten die alleen etoposide + platina kregen, werden consistent waargenomen in de vooraf gespecificeerde subgroepen op basis van demografische gegevens, geografische regio, gebruik van carboplatine of cisplatine en ziektekenmerken.

BTC-TOPAZ-1-onderzoek

De werkzaamheid van IMFINZI in combinatie met gemcitabine en cisplatine werd beoordeeld in het TOPAZ-1-onderzoek. TOPAZ-1 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenteronderzoek bij 685 patiënten met BTC (inclusief intrahepatisch en extrahepatisch cholangiocarcinoom en galblaascarcinoom) en een ECOG Performance-status van 0 of 1. Patiënten hadden geen eerdere therapie gekregen in de gevorderde/irresectabele setting. Patiënten die recidiverende ziekte ontwikkelden > 6 maanden na de operatie en/of voltooiing van de adjuvante therapie zijn geïnccludeerd. De patiënten moesten een adequate orgaan- en beenmergfunctie en aanvaardbare serumbilirubinespiegels ($\leq 2,0$ x de bovengrens van normaal [ULN]) hebben en elke klinisch significante galwegobstructie moest vóór randomisatie worden verholpen.

In het onderzoek werden patiënten met ampullair carcinoom, met hersenmetastasen, actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuunziekten, inflammatoire aandoeningen, HIV-infectie of actieve infecties, waaronder tuberculose of hepatitis C of patiënten met huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van IMFINZI, uitgesloten. Patiënten met actief hepatitis B-virus mochten deelnemen als ze antivirale therapie kregen.

Randomisatie werd gestratificeerd naar ziektestatus (aanvankelijk irresectabel vs. recidiverend) en primaire tumorlocatie (intrahepatisch cholangiocarcinoom vs. extrahepatisch cholangiocarcinoom vs. galblaascarcinoom).

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd voor ontvangst van:

- Groep 1: IMFINZI 1.500 mg toegediend op dag 1 + gemcitabine 1.000 mg/m² en cisplatine 25 mg/m² (elk toegediend op dag 1 en 8) elke 3 weken (21 dagen) gedurende 8 cycli, gevolgd door IMFINZI 1.500 mg elke 4 weken tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, of
- Groep 2: Placebo toegediend op dag 1 + gemcitabine 1.000 mg/m² en cisplatine 25 mg/m² (elk toegediend op dag 1 en 8) elke 3 weken (21 dagen) gedurende 8 cycli, gevolgd door placebo elke 4 weken tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Beoordelingen van de tumor werden uitgevoerd elke 6 weken gedurende de eerste 24 weken na de datum van randomisatie, en daarna elke 8 weken tot bevestigde objectieve ziekteprogressie.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was OS, Het belangrijkste secundaire eindpunt was PFS. Andere secundaire eindpunten waren ORR, DoR en PRO. PFS, ORR en DoR werden door de onderzoeker beoordeeld volgens RECIST v1.1.

De demografische gegevens en baseline-ziektekenmerken waren in evenwicht tussen de twee onderzoeksgroepen (341 patiënten in groep 1 en 344 patiënten in groep 2), De demografische baselinegegevens van de totale onderzoekspopulatie waren als volgt: man (50,4%), leeftijd < 65 jaar (53,3%), blank (37,2%), Aziatisch (56,4%), zwart of Afro-Amerikaans (2%), overig (4,2%), niet-hispanic of -latino (93,1%), ECOG-PS 0 (49,1%), vs. PS 1 (50,9%), primaire tumorlocatie (intrahepatische galwegen 55,9%, extrahepatische galwegen 19,1% en galblaas 25,0%), ziektestatus [terugkerend (19,1%) vs. irresectabel (80,7%), gemetastaseerd (86,0%) vs. lokaal gevorderd (13,9%)]. PD-L1-expressie werd geëvalueerd op tumor- en immuuncellen met behulp van de Ventana PD-L1 (SP263)-assay en het TAP (tumor area positivity)-algoritme. 58,7% van de patiënten had een TAP ≥ 1% en 30,1% had een TAP < 1%.

OS en PFS werden formeel getest tijdens een vooraf geplande interimanalyse (data cut-off 11 augustus 2021) na een mediane follow-up van 9,8 maanden. De werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabel 8 en figuur 13. De maturiteit voor OS was 62% en de maturiteit voor PFS was 84%. IMFINZI + chemotherapie (groep 1) liet een statistisch significante verbetering zien ten opzichte van placebo + chemotherapie (groep 2) in OS en in PFS.

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten voor het TOPAZ-1-onderzoek^a

	IMFINZI + gemcitabine en cisplatine (n = 341)	Placebo + gemcitabine en cisplatine (n = 344)
OS		
Aantal sterfgevallen (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95%-BI) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
p-waarde ^{c,d}	0,021	
Mediane follow-up van alle patiënten (maanden)	10,2	9,5
PFS		
Aantal voorvallen (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95%-BI) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
p-waarde ^{c,e}	0,001	
Mediane follow-up van alle patiënten (maanden)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Complete respons n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Partiële respons n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		

Mediane DoR (maanden) (95%-BI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6.2 (4,4; 7,3)
---	----------------	----------------

^a Analyse bij data cut-off op 11 augustus 2021.

^b Berekend met behulp van de Kaplan-Meier-techniek. BI voor mediaan afgeleid op basis van de Brookmeyer-Crowley-methode.

^c De analyse voor HR werd uitgevoerd met behulp van een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model en de 2-zijdige p-waarde is gebaseerd op een gestratificeerde log-rank-test, beide zijn gecorrigeerd voor ziektestatus en primaire tumorlocatie.

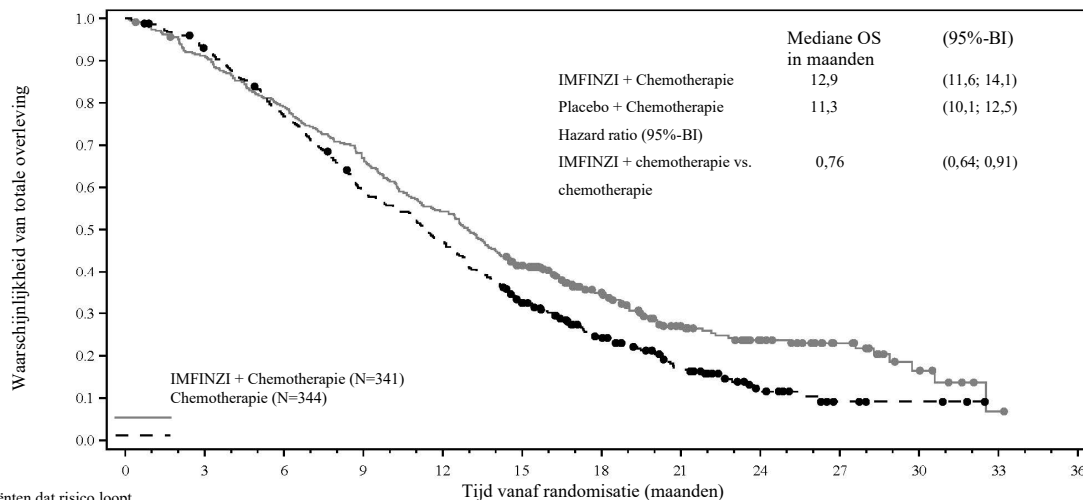
^d Bij de interimanalyse (data cut-off: 11 augustus 2021) was de p-waarde voor OS 0,021, wat de grens voor het verklaren van statistische significantie van 0,03 bereikte voor een totale 2-zijdige alfa van 4,9%, gebaseerd op een Lan-DeMets-alfa-bestedingsfunctie met O'Brien Fleming-typegrens met het werkelijke aantal waargenomen voorvallen.

^e Bij de interimanalyse (data cut-off: 11 augustus 2021) was de p-waarde voor PFS 0,001, wat de grens voor het verklaren van statistische significantie van 0,0481 bereikte voor een totale 2-zijdige alfa van 4,9%, gebaseerd op een Lan-DeMets-alfa-bestedingsfunctie met Pocock-typegrens met het werkelijke aantal waargenomen voorvallen.

^f Bevestigde objectieve respons.

Een aanvullende geplande OS-opvolganalyse (data cut-off: 25 februari 2022) werd 6,5 maanden na de tussentijdse analyse uitgevoerd met een OS-maturiteit van 77%. IMFINZI + chemotherapie bleef verbeterde OS laten zien in vergelijking met chemotherapie alleen [HR = 0,76, (95%-BI: 0,64; 0,91)] en de mediane follow-up nam toe tot 12 maanden.

Figuur 12. Kaplan-Meier-curve voor OS, follow-up-OS-analyse bij data cut-off op 25 februari 2022

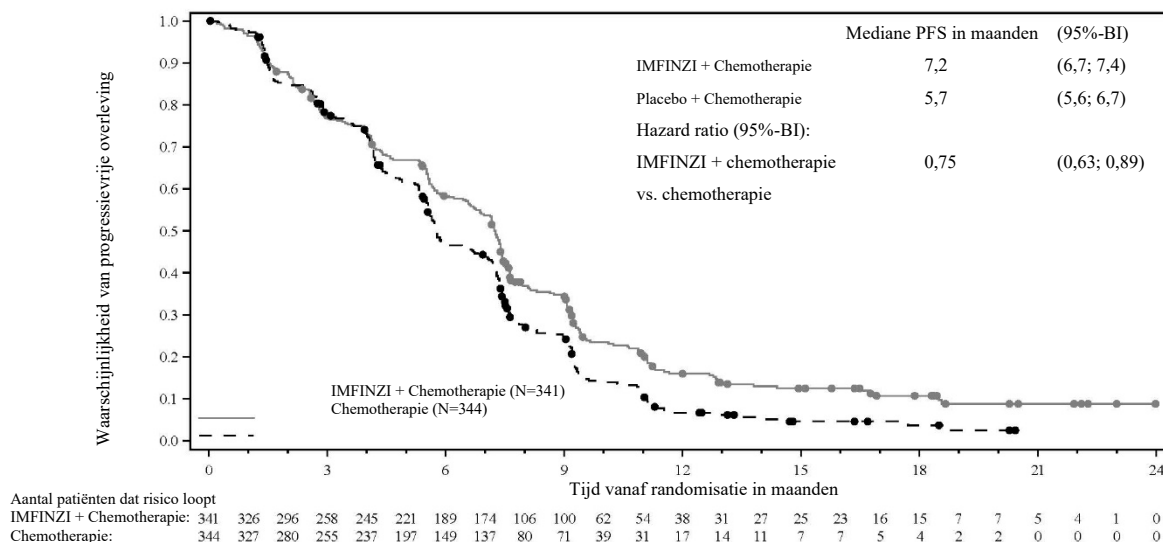


Aantal patiënten dat risico loopt

IMFINZI + Chemotherapie: 341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0

Chemotherapie: 344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 3 2 1 0 0

Figuur 13. Kaplan-Meier-curve voor PFS, inferentiële (primaire) analyse bij data cut-off op 11 augustus 2021



HCC - HIMALAYA-onderzoek

De werkzaamheid van IMFINZI als monotherapie en gegeven in combinatie met een enkele dosis tremelimumab 300 mg werd geëvalueerd in het HIMALAYA-onderzoek, een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek bij patiënten met bevestigd uHCC die geen voorafgaande systemische behandeling voor HCC kregen. Het onderzoek includeerde patiënten met Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-stadium C of B (niet in aanmerking komend voor locoregionale therapie) en Child-Pugh-score A.

Het onderzoek excludeerde patiënten met hersenmetastasen of een voorgeschiedenis van hersenmetastasen, co-infectie van virale hepatitis B en hepatitis C; actieve of eerdere gedocumenteerde gastro-intestinale (GI) bloedingen binnen 12 maanden; ascites waarvoor niet-farmacologische interventie nodig was binnen 6 maanden; leverencefalopathie binnen 12 maanden voor het begin van de behandeling; actieve of eerdere gedocumenteerde auto-immuun- of ontstekingsaandoeningen.

Patiënten met oesofageale varices werden geïncludeerd, behalve patiënten met actieve of eerdere gedocumenteerde GI-bloedingen binnen 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.

De randomisatie werd gestratificeerd op basis van macrovasculaire invasie (MVI) (ja vs. nee), etiologie van de leverziekte (bevestigd hepatitis B-virus vs. bevestigd hepatitis C-virus vs. andere) en ECOG-prestatiestatus (0 vs. 1). In het HIMALAYA-onderzoek werden 1.171 patiënten 1:1:1 gerandomiseerd voor het krijgen van:

- IMFINZI: durvalumab 1.500 mg om de 4 weken.
- Tremelimumab 300 mg als enkele dosis + IMFINZI 1.500 mg; gevolgd door IMFINZI 1.500 mg om de 4 weken.
- Sorafenib 400 mg tweemaal daags.

De tumoren werden gedurende de eerste 12 maanden om de 8 weken beoordeeld en daarna om de 12 weken. Gedurende de eerste 3 maanden na stopzetting van de behandeling werd de overleving maandelijks beoordeeld, daarna om de 2 maanden.

Het primaire eindpunt was OS-superioriteit voor de vergelijking van IMFINZI gegeven in combinatie met een enkele dosis tremelimumab versus sorafenib. De belangrijkste secundaire doelstellingen waren OS non-inferioriteit gevolgd door superioriteit voor de vergelijking van IMFINZI versus sorafenib. Verdere secundaire eindpunten omvatten PFS, door de onderzoeker beoordeelde ORR en DoR volgens RECIST v1.1.

De demografische gegevens en de baseline kenmerken van de ziekte waren goed in evenwicht tussen de onderzoeksgroepen. De demografische baselinekenmerken van de totale onderzoekspopulatie waren als volgt: man (83,7%), leeftijd < 65 jaar (50,4%), blank (44,6%), Aziatisch (50,7%), zwart of Afro-Amerikaans (1,7%), ander ras (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%); Child-Pugh-score A (99,5%), macrovasculaire invasie (25,2%), extrahepatische verspreiding (53,4%), baseline AFP < 400 ng/ml (63,7%), baseline AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), virale etiologie; hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), niet-geïnfecteerd (42,2%), evalueerbare PD-L1-gegevens (86,3%), PD-L1 Tumor Area Positivity (TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263)-assay].

De resultaten worden weergegeven in tabel 9, figuur 14 en figuur 15.

Tabel 9. Resultaten van de werkzaamheid van het HIMALAYA-onderzoek voor IMFINZI gegeven in combinatie met een enkele dosis tremelimumab 300 mg en IMFINZI als monotherapie vs. Sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Duur van de follow-up			
Mediane follow-up (maanden) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Aantal sterfgevallen (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Mediane OS (maanden) (95%-BI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)	16,6 (14,1; 19,1)
HR (95%-BI) ^{b, c}	0,78 (0,66; 0,92)		-
p-waarde ^d	0,0035		-
HR (95%-BI) ^{b, c, e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Aantal voorvallen (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Mediane PFS (maanden) (95%-BI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)	3,65 (3,19; 3,75)
HR (95%-BI)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (95%-BI)	-	1,02 (0,88; 1,19)	
ORR			
ORR n (%)^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Volledige respons n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Partiële respons n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Mediane DoR (maanden)	22,3	18,4	16,8

^a Berekend met behulp van de omgekeerde Kaplan-Meier-techniek (met censorindicator omgekeerd).

^b Gebaseerd op gestratificeerd Cox-model, aangepast voor behandeling, etiologie van leverziekte (HBV versus HCV versus andere), ECOG (0 versus 1).

^c Uitgevoerd met behulp van een gestratificeerde log-rank-test, aangepast voor behandeling, etiologie van leverziekte (HBV versus HCV versus andere), ECOG (0 versus 1) en macrovasculaire invasie (ja versus nee).

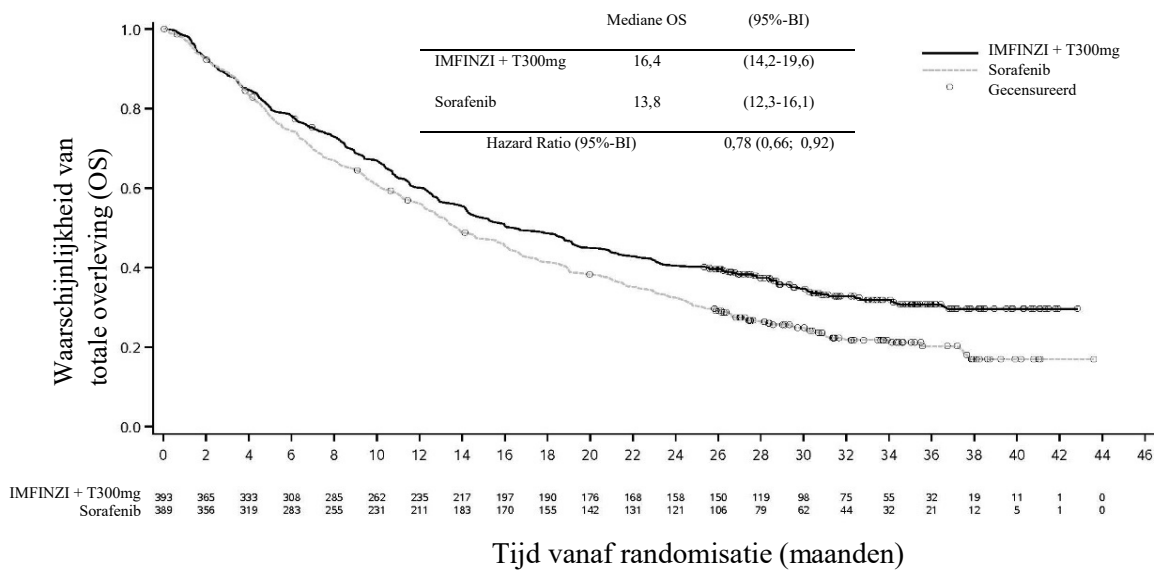
^d Op basis van een Lan-DeMets alpha-spending functie met O'Brien-Fleming-type grens en het werkelijke aantal waargenomen gebeurtenissen, was de grens voor het verklaren van statistische significantie voor IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. Sorafenib 0,0398 (Lan^{en}DeMets 1983).

^e De non-inferioriteitsmarge voor HR (IMFINZI versus Sorafenib) is 1,08 gebruikmakend van een 95,67% betrouwbaarheidsinterval op basis van een Lan-DeMets alpha-spending functie met O'Brien-Fleming-type grens en het werkelijke aantal waargenomen gebeurtenissen (Lan^{en}DeMets 1983). Op basis van het testen van de superioriteit van IMFINZI versus Sorafenib was de p-waarde 0,0674 en bereikte deze geen statistische significantie.

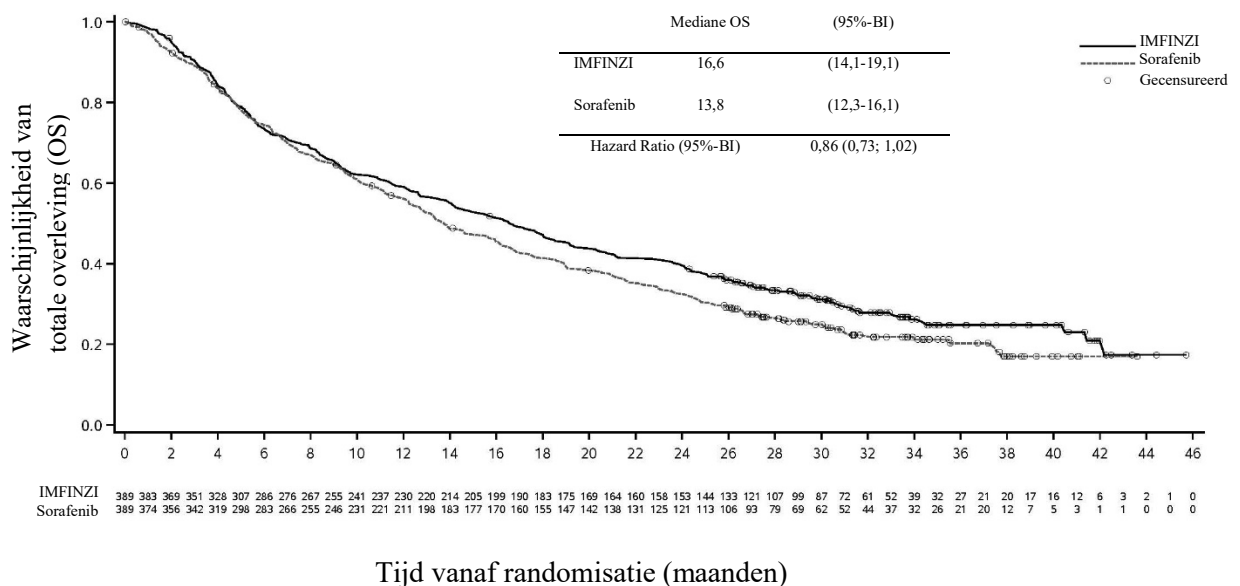
^f Bevestigde complete respons.

BI = betrouwbaarheidsinterval

Figuur 14. Kaplan-Meier-curve van OS van IMFINZI in combinatie met een enkele dosis van 300 mg tremelimumab



Figuur 15. Kaplan-Meier curve van OS van IMFINZI gegeven als monotherapie



Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IMFINZI in combinatie met tremelimumab bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Onderzoek D419EC00001 was een multicenter, open-label dosisbepalings- en dosisexpansieonderzoek om de veiligheid, voorlopige werkzaamheid en farmacokinetiek van IMFINZI in combinatie met tremelimumab gevolgd door IMFINZI-monotherapie te evalueren bij pediatrie patiënten met gevorderde maligne solide tumoren (behalve primaire tumoren van het centraal zenuwstelsel) die ziekteprogressie vertoonden en voor wie geen standaard-behandeling bestaat. Aan de studie namen 50 pediatrie patiënten deel met een leeftijdscategorie van 1 tot en met 17 jaar met primaire tumorcategorieën: neuroblastoom, solide tumor en sarcoom. Patiënten kregen intraveneus elke 4 weken gedurende 4 cycli ofwel IMFINZI 20 mg/kg in combinatie met tremelimumab 1 mg/kg of IMFINZI 30 mg/kg in combinatie met tremelimumab 1 mg/kg, gevolgd door IMFINZI als monotherapie elke 4 weken. In de dosisbepalingsfase werd de combinatietherapie met IMFINZI en tremelimumab voorafgegaan door een enkele cyclus IMFINZI-monotherapie; Acht

patiënten in deze fase stopten echter met de behandeling voordat ze tremelimumab kregen. Van de 50 patiënten die aan het onderzoek deelnamen, kregen er dus 42 IMFINZI in combinatie met tremelimumab en 8 alleen IMFINZI. In de dosisexpansiefase werd een ORR (*objective response rate*) van 5,0% (1 op de 20 patiënten) gerapporteerd in de analyseset die kon worden beoordeeld op respons. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen ten opzichte van de bekende veiligheidsprofielen van IMFINZI en tremelimumab bij volwassenen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (FK) van durvalumab werd beoordeeld voor IMFINZI als afzonderlijk middel, in combinatie met chemotherapie, in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie en in combinatie met tremelimumab.

De FK van durvalumab werd bestudeerd bij 2.903 patiënten met solide tumoren met doses variërend van 0,1 tot 20 mg/kg, elke twee, drie of vier weken intraveneus als monotherapie toegediend. De farmacokinetische blootstelling nam meer dan dosisproportioneel toe (niet-lineaire farmacokinetiek) bij doses < 3 mg/kg en dosisproportioneel (lineaire farmacokinetiek) bij doses \geq 3 mg/kg. Steady state werd bereikt na ongeveer 16 weken. Op basis van een farmacokinetische populatie-analyse die 1.878 patiënten behandeld met durvalumab als monotherapie omvatte in het dosisbereik van \geq 10 mg/kg elke twee weken, was het geometrisch gemiddeld steady-state distributievolume (V_{ss}) gelijk aan 5,64 l. De klaring (CL) van durvalumab daalde in de loop van de tijd, wat resulteerde in een geometrische gemiddelde steady-state klaring (CL_{ss}) van 8,16 ml/u op dag 365; de daling in CL_{ss} werd niet als klinisch relevant beschouwd. De terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$), gebaseerd op baseline CL, was ongeveer 18 dagen. Er was geen klinisch betekenisvol verschil tussen de FK van durvalumab als afzonderlijk middel, in combinatie met chemotherapie, in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie en in combinatie met tremelimumab. De primaire eliminatie van durvalumab vindt plaats via eiwitkatabolisme via het reticulo-endotheliaal systeem of doelgedieerde dispositie.

Speciale populaties

Leeftijd (19–96 jaar), lichaamsgewicht (31-149 kg), geslacht, positieve anti-geneesmiddelantilichaam (ADA) status, albumineniveaus, LDH-niveaus, creatinineniveaus, oplosbaar PD-L1, tumortype, ras of ECOG-status hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van durvalumab.

Nierinsufficiëntie

Lichte (creatinineklaring (CrCL) 60 tot 89 ml/min) en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring (CrCL) 30 tot 59 ml/min) hadden geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van durvalumab. Het effect van ernstige nierinsufficiëntie (CrCL 15 tot 29 ml/min) op de farmacokinetiek van durvalumab is onbekend; echter, aangezien IgG-monoklonale antilichamen niet primair via de nieren worden geklaard, heeft een verandering in nierfunctie naar verwachting geen invloed op de blootstelling aan durvalumab.

Leverinsufficiëntie

Lichte leverinsufficiëntie (bilirubine \leq ULN en ASAT > ULN of bilirubine > 1,0 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT) of matige leverinsufficiëntie (bilirubine > 1,5 tot $3 \times$ ULN en elke ASAT) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van durvalumab. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine > $3,0 \times$ ULN en elke ASAT) op de farmacokinetiek van durvalumab is onbekend; echter, omdat IgG monoklonale antilichamen niet primair worden geklaard via de lever, heeft een verandering in leverfunctie naar verwachting geen invloed op de blootstelling aan durvalumab.

Pediatrische patiënten

De FK van durvalumab in combinatie met tremelimumab werd geëvalueerd in een onderzoek bij 50 pediatrische patiënten met een leeftijdscategorie van 1 tot en met 17 jaar in onderzoek D419EC00001. Patiënten kregen intraveneus elke 4 weken gedurende 4 cycli ofwel durvalumab

20 mg/kg in combinatie met tremelimumab 1 mg/kg ofwel durvalumab 30 mg/kg in combinatie met tremelimumab 1 mg/kg, gevolgd door durvalumab als monotherapie elke 4 weken. Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse was de systemische blootstelling aan durvalumab bij pediatrische patiënten ≥ 35 kg die elke 4 weken durvalumab 20 mg/kg kregen vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die elke 4 weken durvalumab 20 mg/kg kregen, terwijl bij pediatrische patiënten (≥ 35 kg) die elke 4 weken durvalumab 30 mg/kg kregen de blootstelling ongeveer 1,5 keer hoger was vergeleken met de blootstelling bij volwassenen die elke 4 weken durvalumab 20 mg/kg kregen. Bij pediatrische patiënten < 35 kg die elke 4 weken durvalumab 30 mg/kg kregen, was de systemische blootstelling vergelijkbaar met de blootstelling bij volwassenen die elke 4 weken durvalumab 20 mg/kg kregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

De carcinogeniciteit en het genotoxisch potentieel van durvalumab zijn niet beoordeeld.

Reproductietoxicologie

Zoals gemeld in de literatuur speelt de PD-1/PD-L1-baan een centrale rol bij het handhaven van de zwangerschap door het aanhouden van een maternale immuuntolerantie voor de foetus, en bij allogene zwangerschapsmodellen bij muizen bleek verstoring van de PD-L1-signalering te leiden tot een verhoging van het foetusverlies. In reproductieonderzoeken bij dieren werd de toediening van durvalumab aan zwangere cynomolgus-apen vanaf de bevestiging van zwangerschap tot en met de geboorte, bij blootstellingsniveaus van ongeveer 18 maal hoger dan die waargenomen bij de klinische dosis van 10 mg/kg durvalumab (op basis van de AUC) in verband gebracht met het passeren van de placenta maar niet met maternale toxiciteit of effecten op de embryofoetale ontwikkeling, het resultaat van de zwangerschap of de postnatale ontwikkeling. Verwaarloosbare niveaus van durvalumab werden gevonden in de melk van cynomolgus-apen op dag 28 na de geboorte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Histidinehydrochloridemonohydraat
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 80
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon:

3 jaar.

Verdunde oplossing

De chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond gedurende maximaal 30 dagen bij 2 °C tot 8°C en gedurende maximaal 24 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) vanaf het moment van bereiding.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de 'in-use'-bewaartijden en -condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C

tot 8 °C of 12 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C), tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

IMFINZI is verkrijgbaar in twee verpakkingen:

2,4 ml (in totaal 120 mg durvalumab) concentraat in een type 1-glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een grijze aluminium flip-offsluiting. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

10 ml (in totaal 500 mg durvalumab) concentraat in een type 1-glazen injectieflacon met een elastomeer stop en een witte aluminium flip-offsluiting. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing

IMFINZI wordt geleverd als een injectieflacon met een enkele dosis en bevat geen conserveringsmiddelen. Aseptische techniek moet in acht worden genomen.

- Inspecteer het geneesmiddel visueel op deeltjes en verkleuring. IMFINZI is een heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing. Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes worden waargenomen. De injectieflacon niet schudden.
- Trek de vereiste hoeveelheid op uit de injectieflacon(s) met IMFINZI en breng deze over in een intraveneuze (IV) zak die 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie bevat of 5%- (50 mg/ml) glucose-oplossing voor injectie. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig om te keren. De eindconcentratie van de verdunde oplossing moet liggen tussen 1 mg/ml en 15 mg/ml. De oplossing niet bevriezen of schudden.
- Eventueel in de injectieflacon achtergebleven restant weggooien.

Toediening

- Dien de infusie-oplossing intraveneus toe gedurende 1 uur door middel van een intraveneuze lijn met een steriele, laag-eiwitbindende 0,2 of 0,22 micron inline filter.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde infusielijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2018
Datum van laatste verlenging: 24 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMFINZI 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
durvalumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml concentraat bevat 50 mg durvalumab.
Eén injectieflacon van 2,4 ml concentraat bevat 120 mg durvalumab.
Eén injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 500 mg durvalumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 80, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

IMFINZI 50 mg/ml steriel concentraat
durvalumab
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

AstraZeneca AB

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

IMFINZI 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie durvalumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IMFINZI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IMFINZI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IMFINZI bevat de werkzame stof durvalumab. Dit is een monoklonaal antilichaam, een soort eiwit dat ontworpen is om een specifiek doel in het lichaam te herkennen. IMFINZI werkt door uw immuunsysteem te helpen bij het bestrijden van de kanker.

IMFINZI wordt gebruikt voor de behandeling van een type longkanker met de naam niet-kleincellige longkanker (NSCLC) bij volwassenen. Het wordt gebruikt als enige middel (monotherapie) als bij u NSCLC:

- is uitgezaaid binnen uw long en niet via een operatie kan worden verwijderd, en
 - heeft gereageerd of is gestabiliseerd na eerste behandeling met chemotherapie en radiotherapie.
- Het wordt gebruikt in combinatie met tremelimumab en chemotherapie wanneer bij u NSCLC:
- zich heeft verspreid in beide longen (en/of naar andere delen van het lichaam), niet operatief kan worden verwijderd en
 - geen veranderingen (mutaties) vertoont in EGFR- (epidermale groeifactorreceptor) of ALK- (anaplastisch lymfoomkinase) genen.

IMFINZI in combinatie met chemotherapie wordt gebruikt voor de behandeling van een type longkanker, genaamd kleincellige longkanker in gevorderd stadium (ES-SCLC) bij volwassenen. Het wordt gebruikt als uw SCLC:

- zich heeft verspreid in uw longen (of naar andere delen van het lichaam) en
- niet eerder is behandeld.

IMFINZI in combinatie met chemotherapie wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een type kanker van de galwegen (cholangiocarcinoom) en een type kanker van de galblaas die samen galwegkanker (BTC) worden genoemd. Het wordt gebruikt als de BTC:

- zich bij u heeft verspreid in uw galwegen en galblaas (of naar andere delen van het lichaam).

IMFINZI wordt alleen gebruikt of in combinatie met tremelimumab voor de behandeling van een type leverkanker dat gevorderd of niet-resectabel hepatocellulair carcinoom (HCC) heet bij volwassenen. Het wordt gebruikt wanneer bij u HCC:

- niet door een operatie kan worden verwijderd (niet-resectabel), en
- zich mogelijk heeft verspreid in uw lever of naar andere delen van het lichaam.

Als u vragen heeft over hoe IMFINZI werkt of waarom dit geneesmiddel voor u is voorgeschreven, stelt u die vragen dan aan uw arts of apotheker.

Wanneer IMFINZI wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, is het belangrijk dat u ook de bijsluiter leest van die andere geneesmiddelen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van deze geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor durvalumab of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 “Inhoud van de verpakking en overige informatie”. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u IMFINZI krijgt als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een ziekte waarbij het immuunsysteem van het lichaam zijn eigen cellen aanvalt);
- een orgaantransplantatie heeft ondergaan;
- longproblemen of ademhalingsproblemen heeft;
- leverproblemen heeft.

Als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is (of u niet zeker bent), neem dan contact op met uw arts voordat u IMFINZI krijgt.

Als u IMFINZI krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen krijgen.

Als u een van de volgende bijwerkingen heeft, moet u onmiddellijk uw arts bellen of bezoeken. Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven die ernstigere complicaties voorkomen en helpen bij het verminderen van uw symptomen. Uw arts kan de volgende dosis van IMFINZI uitstellen of stoppen met uw behandeling met IMFINZI als u het volgende heeft:

- **ontsteking van de longen:** symptomen zijn onder meer nieuwe of erger wordende hoest, kortademigheid of pijn op de borst;
- **ontsteking van de lever:** symptomen zijn onder meer misselijkheid of braken, zich minder hongerig voelen, pijn aan de rechterkant van de maag, geel worden van de huid of het oogwit, sufheid, donkere urine of gemakkelijker bloeden of een blauwe plek krijgen dan normaal;
- **ontsteking van de ingewanden:** symptomen zijn onder meer diarree of vaker ontlasting hebben dan gebruikelijk, of zwarte, teerachtige of plakkerige ontlasting met bloed of slijm, ernstige maagpijn of gevoelige maag, gat in de darm;
- **ontsteking van klieren** (met name de schildklier, de bijnier, hypofyse en de alvleesklier): symptomen zijn onder meer snelle hartslag, extreme vermoeidheid, gewichtstoename of gewichtsverlies, duizeligheid of flauwvallen, haaruitval, het koud hebben, obstipatie, hoofdpijn die niet verdwijnt of ongebruikelijke hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid en overgeven;
- **diabetes type 1:** symptomen zijn onder meer hoge bloedsuiker, zich hongriger of dorstiger voelen dan gebruikelijk, meer plassen dan gebruikelijk, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, of een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of een andere geur van uw urine of zweet;
- **ontsteking van de nieren:** symptomen zijn onder meer een vermindering van de hoeveelheid urine (minder plassen);
- **ontsteking van de huid:** symptomen zijn onder meer uitslag, jeuk, huidblaren of zweren in de mond of op andere vochtige oppervlakken;

- **ontsteking van de hartspier:** symptomen zijn onder meer pijn op de borst, kortademigheid of onregelmatige hartslag;
- **ontsteking van of problemen met de spieren:** symptomen zijn onder meer spierpijn, spierzwakte of snelle vermoeidheid van de spieren;
- **ontsteking van het ruggenmerg** (myelitis transversa): symptomen zijn onder meer pijn, gevoelloosheid, tintelingen of zwakte van de armen of benen; problemen met de blaas of de darmen, waaronder vaker plassen, urine-incontinentie, moeite met plassen en obstipatie;
- **infusiegerelateerde reacties:** symptomen zijn onder meer rillingen of trillen, jeuk of huiduitslag, rood worden, kortademigheid of piepende ademhaling, duizeligheid of koorts;
- **ontsteking van de hersenen** (encefalitis) **of ontsteking van het vlies rond het ruggenmerg en de hersenen** (meningitis): klachten zijn onder meer epileptische aanvallen, stijve nek, hoofdpijn, koorts, koude rillingen, braken, ooggevoeligheid voor licht, verwarring en slaperigheid;
- **ontsteking van de zenuwen:** symptomen zijn onder meer pijn, zwakte en verlamming in de ledematen (Guillain-Barré-syndroom);
- **ontsteking van de gewrichten:** tekenen en symptomen zijn onder meer gewrichtspijn, zwelling en/of stijfheid (immuungemedieerde artritis);
- **ontsteking van het oog:** tekenen en symptomen zijn onder meer roodheid van het oog, pijn aan het oog, gevoeligheid voor licht en/of niet goed of wazig zien (uveïtis);
- **laag aantal bloedplaatjes:** symptomen zijn onder meer bloedingen (neus of tandvlees) en/of blauwe plekken.

Als u een van de bovengenoemde bijwerkingen heeft, moet u onmiddellijk uw arts bellen of bezoeken.

IMFINZI werkt in op uw afweersysteem. Het kan in delen van uw lichaam ontstekingen veroorzaken. Uw risico op deze bijwerkingen kan hoger zijn als u al een auto-immuunziekte heeft (een aandoening waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt). Het kan zijn dat u regelmatig opvlammingen/opflakkingen van uw auto-immuunziekte ervaart, deze zijn in de meeste gevallen mild van aard.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IMFINZI mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het niet is onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IMFINZI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en geneesmiddelen zonder voorschrift.

Zwangerschap

- Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u IMFINZI gebruikt.
- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens uw behandeling met IMFINZI en gedurende ten minste 3 maanden na uw laatste dosis.

Borstvoeding

- Zeg het tegen uw arts als u borstvoeding geeft.
- Vraag uw arts of u borstvoeding kunt geven tijdens of na uw behandeling met IMFINZI.
- Het is niet bekend of IMFINZI in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat IMFINZI invloed heeft op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken.

Als u echter bijwerkingen heeft die invloed hebben op uw concentratievermogen en uw reactievermogen, moet u voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

IMFINZI wordt u gegeven in een ziekenhuis of kliniek onder toezicht van een ervaren arts.

- De aanbevolen dosis IMFINZI is 10 mg per kg lichaamsgewicht elke 2 weken of 1.500 mg elke 3 of 4 weken.
- Uw arts geeft u IMFINZI via een infusie (druppelinfuus) in uw ader gedurende ongeveer 1 uur.
- Uw arts beslist hoeveel behandelingen u nodig heeft.
- Afhankelijk van uw type kanker kan IMFINZI worden gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker.
- Wanneer IMFINZI wordt gegeven in combinatie met tremelimumab en chemotherapie voor uw longkanker, krijgt u eerst tremelimumab, daarna IMFINZI en vervolgens chemotherapie
- Wanneer IMFINZI wordt gegeven in combinatie met chemotherapie voor uw longkanker, krijgt u eerst IMFINZI, gevolgd door chemotherapie.
- Wanneer IMFINZI wordt gegeven in combinatie met tremelimumab voor uw leverkanker, krijgt u eerst tremelimumab, gevolgd door IMFINZI.
- Raadpleeg de bijsluiter van de andere geneesmiddelen tegen kanker om het gebruik van deze andere geneesmiddelen te begrijpen. Als u vragen heeft over deze geneesmiddelen, raadpleeg dan uw arts.

Als u een afspraak voor het krijgen van IMFINZI niet nakomt

- Bel onmiddellijk uw arts om een nieuwe afspraak te maken.
 - Het is erg belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.
- Heeft u nog andere vragen over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u IMFINZI krijgt, kunt u een aantal ernstige bijwerkingen krijgen (zie rubriek 2).

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een of meer van de volgende bijwerkingen krijgt, die zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken met patiënten die alleen IMFINZI kregen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infecties van de bovenste luchtwegen
- een onderactieve schildklier, wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken
- hoesten
- diarree
- maagpijn
- huiduitslag of jeuk
- koorts
- gewrichtspijn (artralgie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ernstige longinfecties (pneumonie)
- schimmelinfectie in de mond
- infecties van het zachte weefsel van tanden en mond
- griepachtige ziekte
- een overactieve schildklier, wat snelle hartslag of gewichtsverlies kan veroorzaken

- ontsteking van de longen (pneumonitis)
- hese stem (dysfonie)
- afwijkende uitslagen bij levertests (aspartaataminotransferase verhoogd; alanineaminotransferase verhoogd)
- nachtzweeten
- spierpijn (myalgie)
- afwijkende resultaten bij nierfunctietests (bloedcreatinine verhoogd)
- pijn bij het plassen (dysurie)
- zwellen van de benen (perifeer oedeem)
- reactie op de infusie van het geneesmiddel die koorts of rood worden kan veroorzaken
- ontsteking van de lever die misselijkheid of zich minder hongerig voelen kan veroorzaken (hepatitis)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- ontsteking van de schildklier (thyreoïditis)
- verminderde secretie van hormonen geproduceerd door de bijnieren die vermoeidheid kan veroorzaken
- littekenvorming op longweefsel
- blaarvorming op de huid
- ontsteking van de ingewanden of de darmen (colitis)
- ontsteking van de spieren (myositis)
- ontsteking van het hart (myocarditis)
- ontsteking van de nieren (nefritis) die uw hoeveelheid urine kan verlagen
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- rode, jeukende, droge, schilferige plekken met verdikte huid (psoriasis)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- een aandoening die leidt tot hoge bloedsuikerniveaus (diabetes mellitus type 1)
- onderactieve functie van de hypofyse (hypopituitarisme waaronder diabetes insipidus) die vermoeidheid en een verhoging van uw hoeveelheid urine kan veroorzaken
- een aandoening waarbij de spieren verzwakken en een snelle vermoeidheid van de spieren optreedt (myasthenia gravis)
- hersenvliesontsteking, een ontsteking van de vliezen die om de hersenen en het ruggenmerg liggen (meningitis)
- laag aantal bloedplaatjes veroorzaakt door een immuunreactie (immuuntrombocytopenie)
- blaasontsteking (cystitis). Tekenen en symptomen kunnen zijn: vaak plassen en/of pijnlijke urinelozing, aandrang om te plassen, bloed in de urine, pijn of druk in de onderbuik.
- ontsteking van het oog (uveïtis)
- ontsteking van de gewrichten (immuungemedieerde artritis)

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- ontsteking van de zenuwen: (Guillain-Barré-syndroom)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten die IMFINZI in combinatie met chemotherapie krijgen (de frequentie en ernst van bijwerkingen kunnen variëren afhankelijk van de ontvangen chemotherapeutische middelen):

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- laag aantal witte bloedcellen
- laag aantal rode bloedcellen
- laag aantal bloedplaatjes
- misselijkheid, braken, verstopping, maagpijn, diarree
- afwijkende uitslagen bij levertests (aspartaataminotransferase verhoogd; alanineaminotransferase verhoogd)

- haaruitval
- huiduitslag, rode verdikte huiduitslag, droge of jeukende huid; ontsteking van de huid
- koorts
- verminderd hongergevoel
- vermoeidheid of zwakte
- hoesten

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- laag aantal witte bloedcellen met tekenen van koorts
- onderactieve schildklier, overactieve schildklier, ontsteking van de schildklier
- gebrek aan energie; algemeen gevoel van ongemak of ziekte
- ontsteking van de zenuwen die gevoelloosheid, zwakte, tintelingen of brandende pijn in de armen en benen veroorzaakt (neuropathie perifeer)
- kortademigheid
- ernstige longinfecties (pneumonie)
- infecties van tanden/kiezen en zachte weefsels in de mond
- zwelling (oedeem)
- zwelling van de benen (perifeer oedeem)
- ontsteking van de mond of lippen
- spierpijn (myalgie)
- ontsteking van de longen (pneumonitis)
- bloedstolsel in de long (longembolie)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- laag aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie)
- verminderde afscheiding van hormonen geproduceerd door de bijnieren, wat vermoeidheid kan veroorzaken
- ontsteking van de lever, wat misselijkheid of verminderd hongergevoel kan veroorzaken (hepatitis)
- afwijkende nierfunctietestwaarden (verhoogd bloedcreatinine)
- pijn bij het plassen (dysurie)
- reactie op de infusie van het geneesmiddel, wat koorts of rode huid kan veroorzaken
- schimmelinfectie in de mond
- gewrichtspijn (artralgie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- griepachtige ziekte
- diabetes mellitus type 1
- hese stem (dysfonie)
- littekenvorming in longweefsel
- ontsteking van de ingewanden of de darmen (colitis)
- nachtelijk zweten
- rode, jeukende, droge, schilferige plekken met verdikte huid (psoriasis)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- blaarvorming op de huid
- ontsteking van de gewrichten (immuungemedieerde artritis)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- ontsteking van het oog (uveïtis)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten die IMFINZI in combinatie met tremelimumab en platinabevattende chemotherapie krijgen (de frequentie en ernst van bijwerkingen kunnen variëren afhankelijk van de ontvangen chemotherapeutische middelen):

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie van de bovenste luchtwegen

- longinfectie (pneumonie)
- laag aantal rode bloedcellen
- laag aantal witte bloedcellen
- laag aantal bloedplaatjes
- een onderactieve schildklier, wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken
- verminderde eetlust
- hoesten
- misselijkheid
- diarree
- verstopping (constipatie)
- braken
- afwijkende uitslagen bij levertests (aspartaataminotransferase verhoogd; alanineaminotransferase verhoogd)
- haaruitval
- huiduitslag
- jeuk
- gewrichtspijn (artralgie)
- vermoeidheid of zwakte
- koorts

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- griepachtige ziekte
- schimmelinfectie in de mond
- laag aantal witte bloedcellen met verschijnselen van koorts
- laag aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie)
- overactieve schildklier, wat een snelle hartslag of gewichtsverlies kan veroorzaken
- verminderde afscheiding van hormonen geproduceerd door de bijniere, wat vermoeidheid kan veroorzaken
- onderactieve functie van de hypofyse; ontsteking van de hypofyse
- ontsteking van de schildklier (thyreoïditis)
- ontsteking van de zenuwen die gevoelloosheid, zwakte, tintelingen of brandende pijn in de armen en benen veroorzaakt (neuropathie perifeer)
- ontsteking van de longen (pneumonitis)
- hese stem (dysfonie)
- ontsteking van mond of lippen
- afwijkende uitslagen bij alvleeskliertests
- maagpijn
- ontsteking van de ingewanden of de darmen (colitis)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- ontsteking van de lever, wat misselijkheid of verminderd hongergevoel kan veroorzaken (hepatitis)
- spierpijn (myalgie)
- afwijkende nierfunctietestwaarden (verhoogd bloedcreatinine)
- pijn bij het plassen (dysurie)
- zwellen van de benen (perifeer oedeem)
- reactie op de infusie van het geneesmiddel, wat koorts of rode huid kan veroorzaken

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- infecties van tanden/kiezen en zachte weefsels in de mond
- laag aantal bloedplaatjes met verschijnselen van overmatig bloeden en blauwe plekken (immuuntrombocytopenie)
- diabetes insipidus
- diabetes mellitus type 1
- ontsteking van de hersenen (encefalitis)

- ontsteking van het hart (myocarditis)
- littekenvorming in longweefsel
- blaarvorming van de huid
- nachtzweeten
- ontsteking van de huid
- ontsteking van de spieren (myositis)
- ontsteking van de spieren en vaten
- ontsteking van de nieren (nefritis) die uw hoeveelheid urine kan verlagen
- blaasontsteking (cystitis). Klachten en verschijnselen kunnen zijn: vaak en/of pijnlijk plassen, aandrang om te plassen, bloed in de urine, pijn of druk in de onderbuik.
- ontsteking van het oog (uveïtis)
- ontsteking van de gewrichten (immuungemedieerde artritis)

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- een aandoening waarbij de spieren zwak worden en de spieren snel vermoeid raken (myasthenia gravis)
- ontsteking van de zenuwen (Guillain-Barré-syndroom)
- ontsteking van het vlies rond het ruggenmerg en de hersenen (meningitis)
- gat in de darm (darmperforatie)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek bij patiënten die IMFINZI in combinatie met tremelimumab gebruikten:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- een onderactieve schildklier, wat vermoeidheid of gewichtstoename kan veroorzaken
- hoesten
- diarree
- maagpijn
- afwijkende uitslagen bij levertests (aspartaataminotransferase verhoogd; alanineaminotransferase verhoogd)
- huiduitslag
- jeuk
- koorts
- zwelling van de benen (perifeer oedeem)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie van de bovenste luchtwegen
- longinfectie (pneumonie)
- griepachtige ziekte
- infecties van tanden/kiezen en zachte weefsels in de mond
- overactieve schildklier, wat een snelle hartslag of gewichtsverlies kan veroorzaken
- ontsteking van de schildklier (thyreoïditis)
- verminderde afscheiding van hormonen geproduceerd door de bijniere, wat vermoeidheid kan veroorzaken
- ontsteking van de longen (pneumonitis)
- abnormale pancreasfunctietesten
- ontsteking van de ingewanden of de darmen (colitis)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- ontsteking van de lever (hepatitis)
- ontsteking van de huid
- nachtzweeten
- spierpijn (myalgie)
- afwijkende nierfunctietestwaarden (bloedcreatinine verhoogd)

- pijn bij het plassen (dysurie)
- reactie op de infusie van het geneesmiddel, wat koorts of rode huid kan veroorzaken

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- schimmelinfectie in de mond
- onderactieve hypofyse; ontsteking van de hypofyse
- een aandoening waarbij de spieren zwak worden en de spieren snel vermoeid raken (myasthenia gravis)
- hersenvliesontsteking, een ontsteking van de vliezen die om de hersenen en het ruggenmerg liggen (meningitis)
- ontsteking van het hart (myocarditis)
- hese stem (dysfonie)
- littekenvorming van longweefsel
- blaarvorming van de huid
- ontsteking van de spieren (myositis)
- ontsteking van de spieren en vaten
- ontsteking van de nieren (nefritis) wat de hoeveelheid urine kan verminderen
- ontsteking van de gewrichten (immuungemedieerde artritis)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- ontsteking van het oog (uveïtis)

Andere bijwerkingen die zijn gemeld met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- laag aantal bloedplaatjes met verschijnselen van overmatig bloeden en blauwe plekken (immuuntrombocytopenie)
- diabetes insipidus
- diabetes mellitus type 1
- ontsteking van de zenuwen: (Guillain-Barré-syndroom)
- ontsteking van de hersenen (encefalitis)
- gat in de darm (darmperforatie)
- blaasontsteking (cystitis). Klachten en verschijnselen kunnen zijn: vaak en/of pijnlijk plassen, aandrang om te plassen, bloed in de urine, pijn of druk in de onderbuik.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de bovengenoemde bijwerkingen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

IMFINZI wordt u gegeven in een ziekenhuis of kliniek en de zorgverlener is verantwoordelijk voor de bewaring ervan. De bewaargegevens zijn als volgt:

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Dit geneesmiddel niet gebruiken als het troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.

Ongebruikte hoeveelheden van de infusie-oplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is durvalumab.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg durvalumab.

Elke injectieflacon bevat 500 mg durvalumab in 10 ml concentraat of 120 mg durvalumab in 2,4 ml concentraat.

De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Hoe ziet IMFINZI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IMFINZI concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een conserveringsmiddelvrije, heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 glazen injectieflacon van 2,4 ml concentraat of met 1 glazen injectieflacon van 10 ml concentraat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

Nederland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

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

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding en toediening van de infusie

- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Het concentraat is een heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. Voer de injectieflacon af als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- De injectieflacon niet schudden.
- Trek de vereiste hoeveelheid concentraat op uit de injectieflacon(s) en breng deze over in een intraveneuze (IV) zak die 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie bevat, of 5%- (50 mg/ml) glucose-oplossing voor injectie voor het bereiden van een verdunde oplossing met een eindconcentratie die varieert van 1 tot 15 mg/ml. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig om te keren.
- Zodra het geneesmiddel verdund is, moet het onmiddellijk worden gebruikt. De verdunde oplossing mag niet worden ingevroren. De chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit is aangetoond gedurende maximaal 30 dagen bij 2 °C tot 8 °C en gedurende maximaal 24 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) vanaf het moment van bereiding.
- Vanuit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de 'in-use'-bewaartijden en -condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of 12 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C), tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.
- Indien in de koelkast bewaard, moet men intraveneuze zakken op kamertemperatuur laten komen voorafgaand aan gebruik. Dien de infusie-oplossing intraveneus toe gedurende 1 uur door middel van een intraveneuze lijn met een steriele, laag-eiwitbindende 0,2 of 0,22 micron inline filter.
- Dien geen andere geneesmiddelen gelijktijdig toe via dezelfde infusielijn.
- IMFINZI is een enkelvoudige dosis. Eventueel in de injectieflacon achtergebleven restant afvoeren.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor durvalumab, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over 'uveïtis' en 'artritis' uit klinische onderzoeken, de literatuur, spontane meldingen en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen durvalumab en 'uveïtis' en 'artritis' op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die durvalumab bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over immuungerelateerde bijwerkingen bij patiënten met een reeds bestaande auto-immuunziekte die worden behandeld met immuun-checkpointremmers, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen durvalumab en een verhoogd risico van immuungerelateerde bijwerkingen bij patiënten met een reeds bestaande auto-immuunziekte op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die durvalumab bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de PRAC-aanbeveling stemt het CHMP in met de door het PRAC getrokken algemene conclusies en redenen voor aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor durvalumab is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het(de) geneesmiddel(en) dat(die) durvalumab bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.