

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMFINZI 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg durvalumabi.

Üks 2,4 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 120 mg durvalumabi.

Üks 10 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 500 mg durvalumabi.

Durvalumabi toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil imetaja (hiina hamstri munasarja) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge või opalestsentsne värvitu kuni veidi kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Lahuse pH on umbes 6,0 ja osmolaalsus umbes 400 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mitteväikerakk-kopsuvähk

IMFINZI kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga neoadjuvantravina, millele järgneb IMFINZI monoteeraapia adjuvantravina, on näidustatud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kõrge retsidiiveerumise risk ning puuduvad EGFR-mutatsioonid või ALK ümberkorraldused (valiku kriteeriumid vt lõik 5.1).

IMFINZI monoteeraapia on näidustatud lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud (vt lõik 5.1).

IMFINZI kombinatsioonis tremelimumabi ja platinapõhise keemiaraviga on näidustatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel puuduvad sensibiliseerivad EGFR-mutatsioonid või ALK-positiivsed mutatsioonid.

Väikerakk-kopsuvähk

IMFINZI monoteeraapia on näidustatud piirdunud staadiumis väikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.

IMFINZI kombinatsioonis etoposiidiga ja kas karboplatiini või tsisplatiiniga on näidustatud kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

Sapiteede vähk

IMFINZI kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga on näidustatud mitteresetseeritava või metastaatilise sapiteede vähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

Hepatotsellulaarne kartsinoom

IMFINZI monoterapia on näidustatud kaugelearenenud või mitteresetseeritava hepatotsellulaarse kartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

IMFINZI kombinatsioonis tremelimumabiga on näidustatud kaugelearenenud või mitteresetseeritava hepatotsellulaarse kartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

Endomeetriumiivähk

IMFINZI kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga on näidustatud primaarse kaugelearenenud või retsidiiveerunud endomeetriumiivähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellele sobib süsteemne ravi, millele järgneb säilitusravi:

- IMFINZI monoterapiaga valepaardumisreparatsiooni geeni defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR) endomeetriumiivähi korral;
- IMFINZI kombinatsioonis olapariibiga toimiva valepaardumisreparatsiooni geeniga (*mismatch repair proficient*, pMMR) endomeetriumiivähi korral.

Lihasinvasiivne kusepõievähk

IMFINZI kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga neoadjuvantravina, millele pärast radikaalset tsüstektomiat järgneb IMFINZI monoterapia adjuvantravina, on näidustatud resetseeritava lihasinvasiivse kusepõievähi raviks täiskasvanud patsientidel.

Mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom

IMFINZI kombinatsioonis FLOT-keemiaraviga neoadjuvant- ja adjuvantravina, millele järgneb adjuvantne IMFINZI monoterapia, on näidustatud resetseeritava mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravi kogemusega arst.

PD-L1 määramine lokaalselt levinud mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidel

Lokaalselt levinud NSCLC-ga patsientidel tuleb enne ravi alustamist valideeritud testi abil kindlaks määrata tuumorirakkudest PD-L1 ekspressioon (vt lõik 5.1).

Valepaardumisreparatsiooni (*mismatch repair*, MMR) geeni määramine endomeetriumiivähiga patsientidel

Endomeetriumiivähiga patsientidel tuleb enne ravi alustamist valideeritud testi abil kindlaks määrata kasvaja MMR staatus (vt lõik 5.1).

Annustamine

IMFINZI soovitatavad annused monoterapiaks ja kombinatsioonraviks on näidatud tabelis 1. IMFINZI manustatakse ühetunnise intravenoosse infusioonina.

Kui IMFINZI't manustatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, lugege lisateavet nende preparaate ravimi omaduste kokkuvõttest.

Tabel 1. IMFINZI soovitatav annus monoterapiaks ja kombinatsioonraviks

Näidustus	IMFINZI soovitatav annus	Ravi kestus
Monoterapia		
Lokaalselt levinud NSCLC	10 mg/kg iga 2 nädala järel või 1500 mg iga 4 nädala järel ^a	Kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või maksimaalselt 12 kuud ^b

Piirdunud staadiumis väikerakk-kopsuvähk (<i>limited-stage small cell lung cancer</i> , LS-SCLC)	1500 mg iga 4 nädala järel ^a	Kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või maksimaalselt 24 kuud
Hepatotsellulaarne kartsinoom (<i>hepatocellular carcinoma</i> , HCC)	1500 mg iga 4 nädala järel ^a	Kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni
Kombinatsioonravi		
Resetseeritav NSCLC	1500 mg ^c kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga iga 3 nädala järel kuni 4 tsüklit enne operatsiooni, millele järgneb 1500 mg monoterapiana iga 4 nädala järel kuni 12 tsüklit pärast operatsiooni.	Neoadjuvantravi faas: kuni haiguse progresseerumiseni, mis välistab definitiivse kirurgilise ravi, või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Adjuvantravi faas: kuni retsidiivi tekkimiseni, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või maksimaalselt 12 tsüklit pärast operatsiooni.
Metastaatiline NSCLC	<u>Platinapõhise keemiaravi ajal:</u> 1500 mg ^d kombinatsioonis 75 mg tremelimumab ^d ja platinapõhise keemiaraviga iga 3 nädala (21 päeva) järel 4 tsükli (12 nädala) jooksul <u>Pärast platinapõhist keemiaravi:</u> 1500 mg iga 4 nädala järel monoterapiana ja histoloogiapõhine säilitusravi pemetrekseediga ^e iga 4 nädala järel Viies tremelimumabi 75 mg annus ^{f,g} tuleb manustada 16. nädalal koos IMFINZI'ga	Kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni
Kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähk (<i>extensive-stage small cell lung cancer</i> , ES-SCLC)	1500 mg ^h kombinatsioonis keemiaraviga iga 3 nädala (21 päeva) järel, 4 tsüklit, seejärel monoterapiana 1500 mg iga 4 nädala järel	Kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni
Sapiteede vähk (<i>biliary tract cancer</i> , BTC)	1500 mg ⁱ kombinatsioonis keemiaraviga iga 3 nädala (21 päeva) järel, kuni 8 tsüklit, seejärel monoterapiana 1500 mg iga 4 nädala järel	Kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni

HCC	IMFINZI 1500 mg ^j , manustatuna kombinatsioonis 300 mg ^j tremelimumabi üksikannusega 1. tsükli 1. päeval, millele järgneb IMFINZI monoteraapia iga 4 nädala järel.	Kuni täheldatakse kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.
Endomeetriumiivähk	1120 mg kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga iga 3 nädala (21 päeva) järel minimaalselt 4 ja kuni 6 tsükli, seejärel IMFINZI 1500 mg ^k iga 4 nädala järel monoteraapiana (dMMR patsiendid) või kombinatsioonis 300 mg olapariibiga kaks korda ööpäevas (pMMR patsiendid).	Kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.
Lihasinvasiivne kusepõieivähk (<i>muscle invasive bladder cancer</i> , MIBC)	1500 mg ^l kombinatsioonis keemiaraviga iga 3 nädala järel 4 tsükli enne operatsiooni, seejärel monoteraapiana 1500 mg ^l iga 4 nädala järel kuni 8 tsükli pärast operatsiooni.	Neoadjuvantravi faas: kuni haiguse progresseerumiseni, mis välistab definitiivse kirurgilise ravi, või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Adjuvantravi faas: kuni retsidiivi tekkimiseni, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või maksimaalselt 8 tsükli pärast operatsiooni.
Mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom (<i>Gastric or Gastro- oesophageal Junction Adenocarcinoma</i> , GC/GEJC)	1500 mg ^m kombinatsioonis FLOT-keemiaraviga iga 4 nädala järel kuni 2 tsükli enne operatsiooni, millele järgneb 1500 mg ^m koos FLOT-keemiaraviga iga 4 nädala järel kuni 2 tsükli ning seejärel monoteraapiana 1500 mg iga 4 nädala järel kuni 10 tsükli, kokku kuni 12 tsükli pärast operatsiooni.	Neoadjuvantravi faas: kuni haiguse progresseerumiseni, mis välistab definitiivse kirurgilise ravi, või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Adjuvantravi faas: kuni progressiooni või retsidiivi tekkimiseni, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või maksimaalselt 12 tsükli pärast operatsiooni.

^a Patsientidele, kelle kehakaal on 30 kg või vähem, peab annustama kehakaalu järgi annuses, mis vastab IMFINZI 10 mg/kg iga 2 nädala järel või 20 mg/kg iga 4 nädala järel monoteraapiana, kuni kehakaal tõuseb üle 30 kg.

^b Haiguse progresseerumise esialgsete tunnustega kliiniliselt stabiilsetel patsientidel on soovitatav jätkata ravi haiguse progresseerumise kinnitumiseni.

^c Resetseeritava NSCLC-ga patsientidele, kelle kehakaal on 30 kg või vähem, peab IMFINZI't annustama kehakaalu järgi 20 mg/kg. Kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga annustada 20 mg/kg iga 3 nädala (21 päeva) järel enne operatsiooni, millele järgneb monoteraapia annuses 20 mg/kg iga 4 nädala järel pärast operatsiooni, kuni kehakaal suureneb üle 30 kg.

- ^d Metastaatilise NSCLC-ga patsientidel kehakaaluga 30 kg või vähem peab IMFINZI annustamine põhinema kehakaalul: 20 mg/kg kuni kehakaalu suurenemiseni üle 30 kg. Patsientidele, kelle kehakaal on 34 kg või vähem, peab tremelimumabi annustamine põhinema kehakaalul: 1 mg/kg kuni kehakaalu suurenemiseni üle 34 kg.
- ^e Kaaluda säilitusravi pemetrekseediga mittelamerakuliste kasvajatega patsientidel, kes said platinapõhise keemiaravi faasis ravi pemetrekseedi ja karboplatiini/tsisplatiiniga.
- ^f Annus(t)e edasilükkumise korral võib tremelimumabi viienda annuse manustada pärast 16. nädalat koos IMFINZI'ga.
- ^g Kui patsiendid saavad vähem kui 4 tsükli platinapõhist keemiaravi, tuleb tremelimumabi ülejäänud tsüklid (kuni kokku 5) koos IMFINZI'ga manustada platinapõhise keemiaravi järgses faasis.
- ^h ES-SCLC patsientidele, kelle kehakaal on 30 kg või vähem, peab IMFINZI't annustama kehakaalu järgi 20 mg/kg. Kombinatsioonis keemiaraviga annustada iga 3 nädala (21 päeva) järel, millele järgneb monoterapiaga 20 mg/kg iga 4 nädala järel, kuni kehakaal tõuseb üle 30 kg.
- ⁱ BTC patsientidele, kelle kehakaal on 36 kg või vähem, peab IMFINZI't annustama kehakaalu järgi 20 mg/kg. Kombinatsioonis keemiaraviga annustada iga 3 nädala (21 päeva) järel, millele järgneb monoterapiaga 20 mg/kg iga 4 nädala järel, kuni kehakaal suureneb üle 36 kg.
- ^j HCC patsientidel kehakaaluga 30 kg või vähem peab annustamine põhinema kehakaalul: 20 mg/kg IMFINZI't kuni kehakaalu suurenemiseni üle 30 kg. Patsientidel kehakaaluga 40 kg või vähem peab annustamine põhinema kehakaalul: 4 mg/kg tremelimumabi kuni kehakaalu suurenemiseni üle 40 kg.
- ^k Endomeetriumi vähiga patsientidel kehakaaluga 30 kg või vähem peab säilitusravi faasis annustamine põhinema kehakaalul: 20 mg/kg IMFINZI't kuni kehakaalu suurenemiseni üle 30 kg.
- ^l MIBC patsientidel kehakaaluga 30 kg või vähem peab IMFINZI't annustama kehakaalu järgi 20 mg/kg.
- ^m GC/GEJC patsientidel kehakaaluga 30 kg või vähem peab IMFINZI't annustama kehakaalu järgi 20 mg/kg.

Annuse suurendamine ega vähendamine ei ole soovitatav. Tulenevalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest võib olla vajalik ravi edasilükkamine või lõpetamine, vt tabel 2.

Juhised immuunvahendatud ja mitte-immuunvahendatud kõrvaltoimete käsitlemiseks on esitatud tabelis 2 (täiendavad ravisoovitused, jälgimise ja hindamise teave vt lõik 4.4).

Tabel 2. IMFINZI või IMFINZI ja teiste ravimite kombinatsiooni ravimuudatused

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus
Immuunvahendatud kõrvaltoimed		
Immuunvahendatud pneumoniit/interstitsiaalne kopsuhaigus	II raskusaste	Lükake annustamine edasi
	III või IV raskusaste	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud hepatiit	ALAT või ASAT > 3...≤ 5 x ULN või üldbilirubiin > 1,5... ≤ 3 x ULN	Lükake annustamine edasi
	ALAT või ASAT > 5...≤ 10 x ULN	Lükake edasi IMFINZI manustamine ja lõpetage alaliselt ravi tremelimumabiga (kui on kohaldatav)
	Samaaegselt ALAT või ASAT > 3 x ULN ja üldbilirubiin > 2 x ULN ^b	Lõpetage ravi

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus
	ALAT või ASAT > 10 x ULN või üldbilirubiin > 3 x ULN	
Immuunvahendatud hepatiit maksa sekundaarse kasvajaga seotud normist hälbivate algtaseme väärtustega ^c	ALAT või ASAT > 2,5...≤ 5 x algtaseme väärtus ja ≤ 20 x ULN	Lükake annustamine edasi
	ALAT või ASAT > 5...7 x algtaseme väärtus ja ≤ 20 x ULN või samaaegselt ALAT või ASAT 2,5...5 x algtaseme väärtus ja ≤ 20 x ULN ning üldbilirubiin > 1,5...< 2 x ULN ^b	Lükake edasi IMFINZI manustamine ja lõpetage alaliselt ravi tremelimumabiga (kui on kohaldatav)
	ALAT või ASAT > 7 x algtaseme väärtus või > 20 x ULN, ükskõik kumb tekib esimesena, või bilirubiin > 3 x ULN	Lõpetage ravi alaliselt
Immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus	II raskusaste	Lükake annustamine edasi
	III raskusaste IMFINZI monoterapia puhul	Lükake annustamine edasi
	III raskusaste IMFINZI + tremelimumabi puhul	Lõpetage ravi tremelimumabiga alaliselt ^d
	IV raskusaste	Lõpetage ravi
Sooleperforatsioon ^e	Mis tahes aste	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud hüpertüreos, türeoidiit	II...IV raskusaste	Lükake annustamine kuni kliiniliselt stabiilse seisundini edasi
Immuunvahendatud hüpotüreos	II...IV raskusaste	Muudatused pole vajalikud
Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus või hüpofüsiit/hüpopituitarism	II...IV raskusaste	Lükake annustamine kuni kliiniliselt stabiilse seisundini edasi
Immuunvahendatud I tüüpi diabeet	II...IV raskusaste	Muudatused pole vajalikud
Immuunvahendatud nefriit	II raskusaste: seerumi kreatiniin > 1,5...3 x (ULN või algtaseme väärtus)	Lükake annustamine edasi

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus
	III raskusaste: seerumi kreatiniin > 3 x üle algtaseme väärtuse või 3...6 x ULN; IV raskusaste: seerumi kreatiniin > 6 x ULN	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud lööve või dermatiit (kaasa arvatud pemfigoid)	II raskusaste > 1 nädala vältel	Lükake annustamine edasi
	III raskusaste	
	IV raskusaste	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud müokardiit	II-IV raskusaste	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud müosiit/polümüosiit/rabdomüolüüs	II või III raskusaste	Lükake annustamine edasi ^f
	IV raskusaste	Lõpetage ravi
Infusioonireaktsioonid	I või II raskusaste	Katkestage infusioon või vähendage infusiooni kiirust
	III või IV raskusaste	Lõpetage ravi
Infektsioonid	III või IV raskusaste	Lükake annustamine kuni kliiniliselt stabiilse seisundini edasi
Immuunvahendatud raskekujuline müasteenia	II...IV raskusaste	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud transversaalne müeliit	Mis tahes aste	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud meningiit	II raskusaste	Lükake annustamine edasi
	III või IV raskusaste	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud entsefaliit	II...IV raskusaste	Lõpetage ravi
Immuunvahendatud Guillain-Barré sündroom	II...IV raskusaste	Lõpetage ravi
Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed ^g	II või III raskusaste	Lükake annustamine edasi
	IV raskusaste	Lõpetage ravi
Mitte-immuunvahendatud kõrvaltoimed		
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia ^h	Mis tahes aste	Lõpetage ravi

Kõrvaltoimed	Raskusaste ^a	Ravimuudatus
Muud mitte-immuunvahendatud kõrvaltoimed	II või III raskusaste	Lükake annustamine edasi kuni $\leq$ I raskusastme või algtaseme saavutamiseni
	IV raskusaste	Lõpetage ravi ⁱ

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03. ALAT:alaniini aminotransferaas; ASAT: aspartaadi aminotransferaas; ULN: normi ülempiir (*upper limit of normal*); BLV: algtaseme väärtus.

^b Patsientide puhul, kellel on kõrvalekalle tekkinud muul põhjusel, tuleb järgida soovitusi, mis on antud ASAT või ALAT aktiivsuse suurenemise korral, kui puudub samaaegne bilirubiinisalduse suurenemine.

^c Kui ASAT või ALAT algtaseme väärtus on maksa haaratusega patsientidel $\leq$ ULN, lükata edasi või lõpetada alaliselt ravi durvalumabiga soovitude põhjal, mis kehtivad hepatiidi puhul ilma maksa haaratusega.

^d III raskusastme puhul lõpetada alaliselt ravi tremelimumabiga, kuid ravi durvalumabiga võib pärast kõrvaltoime taandumist jätkata.

^e Kõrvaltoime on seotud ainult IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooniga.

^f Lõpetage ravi IMFINZI'ga, kui kõrvaltoimed ei taandu 30 päeva jooksul $\leq$ I raskusastmeni või kui esineb hingamispuudulikkuse sümptomeid.

^g Hõlmab immuuntrombotsütopeeniat, pankreatiiti, immuunvahendatud artriiti, uveiti, mittenakkuslikku tsüstiiti ja reumaatilist polümüalgiaid.

^h Kõrvaltoime on seotud ainult juhul, kui IMFINZI ja plaatinapõhise keemiaravi kombinatsioonravi järgselt kasutatakse IMFINZI't kombinatsioonis olapariibi säilitusraviga.

ⁱ Erandiks IV raskusastme laboratoorsed kõrvalekalded, mille puhul peab ravi lõpetamise otsus lähtuma kaasuvatest kliinilistest nähtudest/sümptomitest ja kliinilisest hinnangust.

Sõltuvalt kõrvaltoimete raskusastmest tuleb IMFINZI ja/või tremelimumabi annustamine edasi lükata ja manustada kortikosteroide (vt lõik 4.4). Pärast IMFINZI ja/või tremelimumabi annuse edasilükkamist võib raviga taas alustada 12 nädala jooksul, kui kõrvaltoime raskusaste väheneb $\leq$ I raskusastme ja kortikosteroide annust on vähendatud $\leq$ 10 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas. Ravi IMFINZI ja tremelimumabiga tuleb lõpetada, kui esineb korduvalt III raskusastmega (raske) immuunvahendatud kõrvaltoimeid ja kõigi IV raskusastmega (eluohulik) immuunvahendatud kõrvaltoimete korral, välja arvatud hormoonasendusraviga kontrollitavad endokrinopaatiaid.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ($\geq$ 65-aastased) ei ole vajalik (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja IMFINZI annust kohandada. Andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta on liiga piiratud, et selle patsiendirühma kohta järeldusi teha (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole IMFINZI annuse kohandamine soovitatav. Andmeid raske maksakahjustusega patsientide kohta on liiga vähe, et teha järeldusi selle patsientide populatsiooni kohta (vt lõik 5.2).

Lapsed

IMFINZI ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 eluaastat ei ole tõestatud NSCLC, SCLC, BTC, HCC, endomeetriumivähi ja GC/GEJC puhul. Andmed puuduvad. Väljaspool registreeritud näidustusi on IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga uuritud neuroblastoomi, soliidtuumori ja sarkoomiga lastel vanuses 1...17 aastat, kuid uuringu tulemused ei võimaldanud teha järeldust, et sellisest kasutusest saadav kasu kaalub üles riskid. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

IMFINZI on ettenähtud intravenoosseks manustamiseks. Ravimit tuleb manustada intravenoosse infusioonilahusena 1 tunni vältel (vt lõik 6.6).

Ravimipreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

IMFINZI kombinatsioonis keemiaraviga

Kui IMFINZI't manustatakse kombinatsioonis keemiaraviga, tuleb IMFINZI't manustada enne keemiaravi samal annustamispäeval.

IMFINZI kombinatsioonis tremelimumabi ja platinapõhise keemiaraviga

Kui IMFINZI't manustatakse kombinatsioonis tremelimumabi ja platinapõhise keemiaraviga, tuleb tremelimumab manustada esimesena, millele järgneb IMFINZI ja seejärel platinapõhise keemiaravi manustamine samal annustamispäeval.

Kui IMFINZI't manustatakse kombinatsioonis tremelimumabi viienda annuse ja pemetrekseedi säilitusraviga 16. nädalal, tuleb tremelimumab manustada esimesena, millele järgneb IMFINZI ja seejärel pemetrekseedi säilitusravi manustamine samal annustamispäeval.

IMFINZI't, tremelimumabi ja platinapõhist keemiaravi manustatakse eraldi intravenoosete infusioonidena. IMFINZI't ja tremelimumabi manustatakse mõlemat 1 tunni jooksul. Platinapõhise keemiaravi puhul lugege teavet manustamise kohta vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest. Pemetrekseedi säilitusravi puhul lugege teavet manustamise kohta vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest. Iga infusiooni puhul tuleb kasutada eraldi infusioonikotte ja filtreid.

1. tsükli ajal peab tremelimumabi manustamisele järgnev IMFINZI manustamine algama ligikaudu 1 tund (maksimaalselt 2 tundi) pärast tremelimumabi infusiooni lõppu. Platinapõhise keemiaravi infusioon peab algama ligikaudu 1 tund (maksimaalselt 2 tundi) pärast IMFINZI infusiooni lõppu. Kui 1. tsükli ajal kliiniliselt olulisi probleeme ei ilmne, võib arsti äranägemisel järgnevad IMFINZI tsüklid manustada vahetult pärast tremelimumabi ning IMFINZI infusiooni lõpu ja keemiaravi alguse vahelist aega võib vähendada 30 minutini.

IMFINZI kombinatsioonis tremelimumabiga

Kui IMFINZI't manustatakse kombinatsioonis tremelimumabiga, manustage tremelimumab enne IMFINZI't samal päeval. IMFINZI ja tremelimumabi manustatakse eraldi intravenoosete infusioonilahustena. Lugege teavet manustamise kohta tremelimumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi muutmise soovitusel vt tabel 2 lõigus 4.2.

Immuunvahendatud kõrvaltoimete kahtluse korral tuleb läbi viia piisav hindamine, et kinnitada etioloogia või välistada muud tekkepõhjused. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusastmest tuleb IMFINZI või IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooni manustamine edasi lükata või alaliselt lõpetada. Alustada tuleb ravi kortikosteroididega või endokriinravi. Kortikosteroidravi vajavate juhtude korral tuleb pärast kõrvaltoime taandumist raskusastmeni $\leq$ I alustada kortikosteroidi annuse järk-järgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul. Seisundi halvenemise või mitteparanemise korral tuleb kaaluda kortikosteroidide annuse suurendamist ja/või täiendavate süsteemsete immunosuppressantide kasutamist.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks peavad manustatud ravimi kaubanimi ja partii number olema selgelt dokumenteeritud.

Immuunvahendatud pneumoniit

IMFINZI't, IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga, IMFINZI't kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga ja järgnevalt IMFINZI't kombinatsioonis olapariibiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pneumoniiti või interstitsiaalset kopsuhaigust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). II raskusastme juhtude puhul tuleb alustada ravi prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine. III või IV raskusastme juhtude puhul tuleb alustada ravi metüülprednisolooni või selle ekvivalendiga annuses 2...4 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Pneumoniit ja kiirituspneumoniit

Kopsu kiiritusravi saavatel patsientidel täheldatakse sageli kiirituspneumoniiti ning pneumoniidi ja kiirituspneumoniidi kliiniline pilt on väga sarnane. Uuringus PACIFIC täheldati patsientidel, kes olid 1...42 päeva enne uuringuravi algust lõpetanud vähemalt kaks samaaegset keemia- ja kiiritusravi tsükli, pneumoniiti või kiirituspneumoniiti 161 patsiendil (33,9%) IMFINZI rühmas ja 58 patsiendil (24,8%) platseeborühmas, sealhulgas III raskusastme pneumoniiti (3,4% vs. 3,0%) ja V raskusastme pneumoniiti (1,1% vs. 1,7%). Uuringus AEGEAN tekkis postoperatiivset kiiritusravi (*post-operative radiotherapy*, PORT) saanud patsientide seas pneumoniit või kiirituspneumoniit 10 patsiendil (33,3%) IMFINZI'ga ravi rühmas ja 3 patsiendil (11,1%) platseeborühmas, hõlmates kahte maksimaalselt III raskusastmega patsienti (6,7%) IMFINZI'ga ravi rühmas.

Uuringus ADRIATIC tekkis patsientide seas, kes olid 1...42 päeva enne uuringuravi algust lõpetanud keemia- ja kiiritusravi, pneumoniit või kiirituspneumoniit 100 patsiendil (38,2%) IMFINZI'ga ravi rühmas ja 80 patsiendil (30,2%) platseeborühmas, hõlmates III raskusastme (3,1% vs. 2,3%) ja V raskusastme juhte (0,4% vs. 0,0%).

Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi või kiirituspneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes. Pneumoniidi kahtlus tuleb kinnitada radioloogilise uurimisega, välistades muud infektsioossed ja haigustega seotud etioloogiad, ja seda peab ravima vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele.

Immuunvahendatud hepatiit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hepatiiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist ja enne iga järgnevat infusiooni tuleb kontrollidaalaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi, üldbilirubiini ja aluselise fosfataasi sisaldust. Kliinilise hindamise põhjal tuleb kaaluda täiendavat jälgimist. Immuunvahendatud hepatiiti tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele. Kõigi raskusastmete puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Immuunvahendatud koliit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud koliiti ja kõhulahtisust, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel on kõrvaltoimetena teatatud sooleperforatsioonist ja jämesoole perforatsioonist. Patsiente tuleb jälgida koliidi/kõhulahtisuse ja sooleperforatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine. MIS TAHES raskusastme sooleperforatsiooni kahtluse korral tuleb viivitamatult konsulteerida kirurgiga.

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Immuunvahendatud hüpotüreosis, hüpertüreosis ja türeoidiit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpotüreosisi, hüpertüreosisi ja türeoidiiti, kusjuures hüpotüreosis võib järgneda hüpertüreosisile (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal IMFINZI'ga ning kliinilisest hindamisest tuleneva näidustuse korral jälgida kilpnäärme funktsionaalsete testide kõrvalekallete suhtes. Immuunvahendatud hüpotüreosisi, hüpertüreosisi ja türeoidiiti tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme immuunvahendatud hüpotüreosisi korral alustada kilpnäärme hormoonasendusravi lähtuvalt kliinilisest vajadusest. II...IV raskusastme immuunvahendatud hüpotüreosisi/türeoidiidi korral võib rakendada sümptomaatilist ravi.

Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud neerupealiste puudulikkust (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise neerupealiste puudulikkuse korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine, ning kliinilise vajaduse korral kasutada hormoonasendusravi.

Immuunvahendatud I tüüpi diabeet

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud I tüüpi diabeeti, mis võib esmalt avalduda diabeetilise ketoatsidoosina, mis võib lõppeda surmaga, kui seda ei avastata varakult (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida I tüüpi diabeedi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise I tüüpi diabeedi korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme puhul võib kliinilise vajaduse korral alustada insuliinravi.

Immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpofüsiiti või hüpopituitarismi (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi või hüpopituitarismi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Sümptomaatilise hüpofüsiidi või hüpopituitarismi korral tuleb patsiente ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovitudele. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine, ning kliinilise vajaduse korral kasutada hormoonasendusravi.

Immuunvahendatud nefriit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ravi ja regulaarselt ravi ajal IMFINZI või IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooniga jälgida neerufunktsiooni testide normist kõrvalekallete suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Immuunvahendatud lööve

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud löövet või dermatiiti (sealhulgas pemfigoidi), mis on määratletud kui seisund, mis vajab ravi süsteemsete kortikosteroididega, ja millel puudub muu selge etioloogia (vt lõik 4.8). PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel on esinenud Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi. Patsiente tuleb jälgida lööbe või dermatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi. Üle 1 nädala püsinud II raskusastme

puhul või III ja IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Immuunvahendatud müokardiit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel tekkis immuunvahendatud müokardiit, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud müokardiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 2...4 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine. Kui 2...3 päeva jooksul ei ole kortikosteroidravist hoolimata paranemist ilmnenud, tuleb kohe alustada täiendavat immunosupressiivset ravi. Pärast kõrvaltoime taandumist (raskusaste 0) tuleb alustada kortikosteroidi annuse järk-järgulist vähendamist ja jätkata seda vähemalt 1 kuu jooksul.

Immuunvahendatud pankreatiit

IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga ja keemiaraviga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel tekkis immuunvahendatud pankreatiit (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida immuunvahendatud pankreatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi.

Muud immuunvahendatud kõrvaltoimed

Arvestades IMFINZI või IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooni toimetehhanismi võivad tekkida muud immuunvahendatud kõrvaltoimed. IMFINZI monoteerapia või IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooniga või IMFINZI ja keemiaravi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on täheldatud järgmisi immuunvahendatud kõrvaltoimeid: raskekujuline müasteenia, transversaalne müeliit, müosiit, polümüosiit, rabdomüolüüs, meningiit, entsefaliit, Guillain-Barré sündroom, immuuntrombotsütopeenia, immuunvahendatud artriit, uveiit, mittenakkuslik tsüstiit ja reumaatiline polümüalgia (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada lõigus 4.2 soovitatud ravi. II...IV raskusastme puhul tuleb kortikosteroidide manustamist alustada prednisooni või selle ekvivalendiga annuses 1...2 mg/kg ööpäevas, millele järgneb annuse järk-järguline vähendamine.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. IMFINZI't või IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on teatatud rasketest infusiooniga seotud reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud reaktsioone tuleb ravida vastavalt lõigus 4.2 esitatud soovistustele. I või II raskusastme puhul võib kaaluda premedikatsioon kasutamist järgnevate infusioonireaktsioonide ennetamiseks. III või IV raskusastme puhul tuleb raskeid infusiooniga seotud reaktsioone ravida vastavalt raviasutuse tavapraktikale, asjaomastele kliinilistele ravijuhenditele ja/või erialaselt suunistele.

Olemasoleva autoimmuunhaigusega patsiendid

Olemasoleva autoimmuunhaigusega (AID) patsientidel näitavad vaatlusuuringutest saadud andmed suuremat immuunvahendatud kõrvaltoimete tekkeriski pärast ravi immuunkontrollpunkti inhibiitoriga kui ilma olemasoleva AID-ta patsientidel. Lisaks esines sageli olemasoleva AID ägenemisi, kuid enamik neist olid kerged ja ravitavad.

Haiguspetsiifiline ettevaatusabinõu (BTC)

Kolangiit ja sapiteede infektsioonid

Kaugelearenenud BTC-ga patsientidel ei ole kolangiit ja sapiteede infektsioonid harvad. Uuringus TOPAZ-1 teatati kolangiidi juhtudest mõlemas ravirühmas (14,5% [IMFINZI + keemiaravi] vs. 8,2% [platseebo + keemiaravi]); need olid enamasti seotud sapiteede stentimisega ja neil ei olnud immuunvahendatud etioloogiat. BTC-ga (eriti sapiteede stentidega) patsiente tuleb hoolikalt jälgida kolangiidi või sapiteede infektsioonide tekke suhtes enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt.

Ravispetsiifiline ettevaatusabinõu (IMFINZI kombinatsioonis olapariibiga endomeetriumi vähi korral)
Hematoloogiline toksilisus

Isoleeritud erütrotsütaarsest aplaasiast (*pure red cell aplasia*, PRCA) (vt lõik 4.8) on teatatud olapariibi säilitusravi kasutamisel kombinatsioonis IMFINZI'ga, mis järgneb ravile IMFINZI ja plaatinapõhise keemiaravi kombinatsiooniga. Kui PRCA leiab kinnitust, tuleb ravi IMFINZI ja olapariibiga lõpetada.

Autoimmuunsest hemolüütilisest aneemiast (*autoimmune haemolytic anaemia*, AIHA) on teatatud olapariibi säilitusravi kasutamisel kombinatsioonis IMFINZI'ga, mis järgneb ravile IMFINZI ja plaatinapõhise keemiaravi kombinatsiooniga. Kui AIHA leiab kinnitust, tuleb ravi IMFINZI ja olapariibiga lõpetada.

Metastaatiline NSCLC

Eakate patsientide (≥ 65 -aastased) kohta, keda ravitakse IMFINZI'ga kombinatsioonis tremelimumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga, on andmed piiratud (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Soovitav on põhjalikult kaaluda selle raviskeemi võimalikku kasu/riski suhet individuaalselt.

Kliinilistesse uuringutesse mittekaasatud patsiendid

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli ECOGi sooritusvõime skoor algtasemel ≥ 2 ; aktiivne või varasemalt dokumenteeritud autoimmuunne haigus kahe aasta vältel enne uuringu alustamist; anamneesis immuunpuudulikkus; anamneesis rasked immuunvahendatud kõrvaltoimed; meditsiinilised seisundid, mis vajasisid süsteemset immunosupressiooni, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (≤ 10 mg/ööpäevas prednisooni või selle ekvivalenti); ravile mittealluvad kaasuvad haigused; aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiit või HIV-infektsioon või patsiendid, keda oli 30 päeva vältel enne ravi alustamist IMFINZI'ga vaktsineeritud nõrgestatud elusvaktsiiniga. Andmete puudumisel tuleb durvalumabi nendes patsientide populatsioonides kasutada ettevaatusega, kaaludes põhjalikult individuaalsel patsiendil oodatavat kasu ja võimalikke riske. IMFINZI ja samaaegse profülaktilise kraniaalkiirituse (*prophylactic cranial irradiation*, PCI) kasutamise ohutus ES-SCLC-ga patsientidel on teadmata.

Lisateave igasse konkreetse uuringusse mittekaasamise kriteeriumide kohta on toodud lõigus 5.1.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Süsteemsete kortikosteroidide või immunosupressantide kasutamine enne ravi alustamist durvalumabiga ei ole soovitatav, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused (≤ 10 mg/ööpäevas prednisooni või selle ekvivalenti), tulenevalt nende võimalikust mõjust durvalumabi farmakodünaamilisele toimele ja efektiivsusele. Siiski võib süsteemseid kortikosteroide või teisi immunosupressante kasutada pärast ravi alustamist durvalumabiga, et ravida immuunvahendatud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Vormikohaseid farmakokineetilisi (FK) ravimite koostoimete uuringuid ei ole durvalumabiga läbi viidud. Kuna durvalumab eritatakse organismist peamiselt valkude katabolismi teel retikuloendoteliaalsüsteemis või ravimi sihtmärgi vahendatud ümberjaotumise teel, siis ei ole metaboolseid ravimite koostoimeid oodata. Uuringutes CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA ja DUO-E hinnati FK ravimite koostoimete teket durvalumabi kasutamisel koos teiste ravimitega võrreldes ainult durvalumabiga; kliiniliselt olulisi FK ravimite koostoimeid ei tuvastatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal durvalumabiga ja vähemalt kolme kuu vältel pärast durvalumabi viimase annuse võtmist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Andmed durvalumabi kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad. Toimemehhanismist tulenevalt võib durvalumab mõjutada raseduse säilitamist. Hiire allogeense raseduse mudelis näidati, et PD-L1 signaalsüsteemi katkestamine suurendas loodete hukkumist. Durvalumabiga läbi viidud uuringud katseloomadel ei ole näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Inimese IgG1 läbib teadaolevalt platsentabarjääri ja platsenta läbimine durvalumabi poolt leidis kinnitust ka katseloomadel läbi viidud uuringutes. Durvalumab võib kahjustada loodet, kui seda manustatakse rasedale naisele, seetõttu ei ole selle kasutamine soovitatav raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta ravi ajal ja vähemalt kolme kuu vältel pärast durvalumabi viimase annuse manustamist tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ei ole teada, kas durvalumab eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed jaava makaakidel näitavad durvalumabi väikest sisaldust rinnapiimas 28. päeval pärast sünnitust (vt lõik 5.3). Inimestel võivad antikehad erituda rinnapiima, aga nende võimalik imendumine ja kahjulik toime vastsündinule ei ole teada. Siiski ei saa võimalikku ohtu rinnaga toidetavale imikule välistada. Otsuses rinnaga toitmist jätkata või ravi durvalumabiga lõpetada või hoiduda, tuleb arvestada rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Andmed durvalumabi võimalike toimete kohta inimeste ja loomade fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Durvalumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

IMFINZI monoteeraapia

IMFINZI monoteeraapia kasutamise ohutus põhineb mitut tüüpi tuumoritega 4642 patsiendi koondandmetel. IMFINZI't manustati annuses 10 mg/kg iga 2 nädala järel, 20 mg/kg iga 4 nädala järel või 1500 mg iga 4 nädala järel. Kõige sagedamad (> 10%) kõrvaltoimed olid kõha/produktiivne kõha (18,1%), kõhulahtisus (15,1%), lööve (15,0%), aralgia (12,4%), pürektsia (12,5%), kõhuvalu (11,8%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (11,8%), kihelus (11,1%) ja hüpotüreos (11,6%). Kõige sagedamad (> 2%) NCI CTCAE ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid pneumoonia (3,4%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,5%).

Ravi IMFINZI'ga lõpetati kõrvaltoimete tõttu 3,9%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid pneumoniit (1,1%) ja pneumoonia (0,8%).

IMFINZI manustamine lükati edasi või katkestati kõrvaltoimete tõttu 13,1%-l patsientidest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis viisid annuse edasilükkamise või ravi katkestamiseni, olid pneumoonia (2,3%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,0%).

IMFINZI monoteeraapia ohutus HCC ravis põhineb 492 patsiendi andmetel ning oli kooskõlas IMFINZI monoteeraapia koondpopulatsioonis (N=4642) täheldatud üldise ohutusprofiiliga. Kõige sagedamad (> 10%) kõrvaltoimed olid ASAT-i/ALAT-i aktiivsuse suurenemine (20,3%), kõhuvalu (17,9%), kõhulahtisus (15,9%), kihelus (15,4%) ja lööve (15,2%). Kõige sagedamad (> 2%) ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid ASAT-i/ALAT-i aktiivsuse suurenemine (8,1%) ja kõhuvalu (2,2%).

Ravi IMFINZI'ga lõpetati kõrvaltoimete tõttu 3,7%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid ASAT-i/ALAT-i aktiivsuse suurenemine (0,8%) ja hepatiit (0,6%).

IMFINZI manustamine lükati edasi või katkestati kõrvaltoimete tõttu 11,6%-l patsientidest. Kõige sagedam kõrvaltoime, mis viis annuse edasilükkamise või ravi katkestamiseni, oli ASAT-i/ALAT-i aktiivsuse suurenemine (5,9%).

IMFINZI kombinatsioonis keemiaraviga

IMFINZI ohutus kombinatsioonis keemiaraviga põhineb kuues uuringus (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA ja MATTERHORN) osalenud 2244 patsiendi koondandmetel. Kõige sagedamad (> 10%) kõrvaltoimed olid neutropeenia (44,6%), iiveldus (42,4%), väsimus (41,2%), aneemia (37,4%), kõhulahtisus (27,5%), kõhukinnisus (26,7%), vähenenud söögiisu (24,0%), alopeetsia (22,0%), perifeerne neuropaatia (21,6%), trombotsütopeenia (19,7%), lööve (19,7%), oksendamine (18,8%), kõhuvalu (17,9%), pürekia (15,2%), leukopeenia (14,9%), kihelus (12,5%), hüpotüreooos (11,1%), artralgia (10,9%), kõha/produktiivne kõha (10,8%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (10,5%). Kõige sagedamad (> 2%) NCI CTCAE ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (28,5%), aneemia (11,9%), trombotsütopeenia (5,6%), leukopeenia (4,9%), väsimus (3,3%), pneumoonia (2,5%), febrilne neutropeenia (2,4%) ja kõhulahtisus (2,3%).

Ravi IMFINZI'ga lõpetati kõrvaltoimete tõttu 6,2%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid pneumoniit (0,8%), lööve (0,6%), hepatiit (0,5%) ja väsimus (0,5%).

IMFINZI manustamine lükati edasi või katkestati kõrvaltoimete tõttu 32,4%-l patsientidest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis viisid annuse edasilükkamise või ravi katkestamiseni, olid neutropeenia (15,5%), trombotsütopeenia (4,1%), aneemia (3,3%), leukopeenia (2,0%), väsimus (2,0%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,0%).

IMFINZI kombinatsioonis 75 mg tremelimumabiga ja plaatinapõhise keemiaraviga

IMFINZI ohutus kombinatsioonis tremelimumabi ja keemiaraviga põhineb 330-lt metastaatilise NSCLC-ga patsiendilt saadud andmetel. Kõige sagedamad (> 20%) kõrvaltoimed olid aneemia (49,7%), iiveldus (41,5%), neutropeenia (41,2%), väsimus (36,1%), lööve (25,8%), trombotsütopeenia (24,5%) ja kõhulahtisus (21,5%). Kõige sagedamad (> 2%) NCI CTCAE ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (23,9%), aneemia (20,6%), pneumoonia (9,4%), trombotsütopeenia (8,2%), leukopeenia (5,5%), väsimus (5,2%), lipaasisalduse suurenemine (3,9%), amülaasisalduse suurenemine (3,6%), febrilne neutropeenia (2,4%), koliit (2,1%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,1%).

Ravi IMFINZI'ga lõpetati kõrvaltoimete tõttu 8,5%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid pneumoonia (2,1%) ja koliit (1,2%).

Ravi IMFINZI'ga katkestati kõrvaltoimete tõttu 49,4%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed olid neutropeenia (16,1%), aneemia (10,3%), trombotsütopeenia (7,3%), leukopeenia (5,8%), pneumoonia (5,2%), aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (4,8%), koliit (3,3%) ja pneumoniit (3,3%).

IMFINZI kombinatsioonis 300 mg tremelimumabiga

IMFINZI ohutus kombinatsioonis tremelimumabi 300 mg üksikannusega põhineb uuringus HIMALAYA ja ühes teises HCC patsientidel läbi viidud uuringus (uuring 22) osalenud 462-lt HCC patsiendilt saadud koondandmetel (HCC andmekogu). Kõige sagedamad (> 10%) kõrvaltoimed olid lööve (32,5%), kihelus (25,5%), kõhulahtisus (25,3%), kõhuvalu (19,7%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (18,0%), pürekia (13,9%), hüpotüreooos (13,0%), kõha/produktiivne kõha (10,8%), perifeersed tursed (10,4%) ja lipaasisalduse suurenemine (10,0%) (vt tabel 4). Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed (NCI CTCAE ≥ 3 . aste) olid aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (8,9%), lipaasisalduse suurenemine (7,1%), amülaasisalduse suurenemine (4,3%) ja kõhulahtisus (3,9%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid koliit (2,6%), kõhulahtisus (2,4%), kopsupõletik (2,2%) ja hepatiit (1,7%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati uuringuravi 6,5%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid hepatiit (1,5%) ja aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (1,3%).

Kõrvaltoimete raskust hinnati CTCAE alusel, kus 1. aste = kerge, 2. aste = mõõdukas, 3. aste = raske, 4. aste = eluohtlik ja 5. aste = surm.

IMFINZI kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga, millele järgneb IMFINZI manustamine kombinatsioonis 300 mg olapariibiga kaks korda ööpäevas

IMFINZI ohutus kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga, millele järgneb IMFINZI manustamine kombinatsioonis 300 mg olapariibiga kaks korda ööpäevas, põhineb 238 endomeetriumivähiga patsiendi andmetel. Kõige sagedamad (> 20%) kõrvaltoimed olid aneemia (61,8%), iiveldus (54,6%), väsimus (54,2%), perifeerne neuropaatia (51,7%), alopeetsia (50,8%), neutropeenia (39,5%), kõhukinnisus (32,8%), trombotsütopeenia (29,8%), kõhulahtisus (28,2%), oksendamine (25,6%), artralgia (24,4%), lööve (23,5%), kõhuvalu (23,5%), vähenenud söögiisu (23,1%) ja leukopeenia (20,2%).

Kõige sagedamad (> 2%) NCI CTCAE ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (25,2%), aneemia (23,5%), leukopeenia (6,7%), trombotsütopeenia (5,9%), väsimus (5,5%), febriilne neutropeenia (3,4%), iiveldus (2,9%), aspartaadi aminotransferaasi / alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (2,9%) ja perifeerne neuropaatia (2,5%).

Ravi IMFINZI'ga lõpetati 4,6%-l patsientidest. Kõige sagedam ravi lõpetamise kõrvaltoime oli pneumoniit (1,7%).

Ravi IMFINZI'ga katkestati 38,2%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi katkestamise kõrvaltoimed olid aneemia (13,4%), trombotsütopeenia (11,8%), neutropeenia (10,1%), leukopeenia (2,9%), hüpotüreos (2,1%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (2,1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 3 on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused IMFINZI monoterapia ühendatud ohutusandmete kogumis (N=4642), patsientidel, keda raviti IMFINZI'ga kombinatsioonis keemiaraviga (N=2244), ning patsientidel, keda raviti IMFINZI'ga kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga, millele järgnes IMFINZI manustamine kombinatsioonis olapariibiga (plaatinapõhine keemiaravi + IMFINZI + olapariib (N=238). Kui ei ole teisiti märgitud, põhineb tabelis 4 toodud kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel, keda raviti IMFINZI'ga kombinatsioonis 75 mg tremelimumabiga ja plaatinapõhise keemiaraviga uuringus POSEIDON (N=330) ja patsientidel, keda raviti IMFINZI'ga kombinatsioonis tremelimumabi 300 mg üksikannusega HCC andmekogus (N=462). Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissageduse määratlemisel on kasutatud järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 3. IMFINZI'ga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed

	IMFINZI monoteraapiana	IMFINZI kombinatsioonis keemiaraviga	Platinapõhine keemiaravi + IMFINZI + olapariib*
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a		Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a
Sage	Pneumoonia ^{b,c} , gripp, suuõõne kandidiaas, hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid ^d	Pneumoonia ^{b,c} , ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a , hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid ^d	Pneumoonia, suuõõne kandidiaas, hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid ^d
Aeg-ajalt		Suuõõne kandidoos, gripp	Gripp
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Väga sage		Aneemia, leukopeenia ^e , neutropeenia ^f , trombotsütopeenia ^g	Aneemia ^h , leukopeenia ^h , neutropeenia ^h , trombotsütopeenia ^h
Sage		Febriilne neutropeenia	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, febriilne neutropeenia ^h , lümfopenia ⁱ
Aeg-ajalt	Immuun- trombotsütopeenia ^c	Pantsütopeenia ^c	Pantsütopeenia ^h
Harv		Immuun- trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			
Sage			Ülitundlikkus ^{i,j}
Endokriinsüsteemi häired			
Väga sage	Hüpotüreos ^k	Hüpotüreos ^k	Hüpotüreos
Sage	Hüpertüreos ^l	Hüpertüreos ^l	Hüpertüreos, türeoidiit
Aeg-ajalt	Türeoidiit ^m , neerupealiste puudulikkus, hüpofüsiit/ hüpopituitarism, 1. tüüpi suhkurtõbi	Neerupealiste puudulikkus, 1. tüüpi suhkurtõbi, hüpofüsiit/ hüpopituitarism, türeoidiit ^m	
Harv	Magediabeet		
Silma kahjustused			
Aeg-ajalt			Uveiit
Harv	Uveiit	Uveiit	
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Väga sage		Vähenenud söögiisu	Vähenenud söögiisu ^h
Närvisüsteemi häired			
Väga sage		Perifeerne neuropaatia ⁿ	Perifeerne neuropaatia, pearinglus ⁱ , peavalu ⁱ , düsgeusia ^{h,o}
Aeg-ajalt	Raskekujuline müasteenia, entsefaliit ^{c,p}	Raskekujuline müasteenia	
Harv	Meningiit	Entsefaliit ^p , Guillain- Barré sündroom	
Teadmata	Guillain-Barré sündroom, transversaalne müeliit ^q		

	IMFINZI monoteraapiana	IMFINZI kombinatsioonis keemiaraviga	Plaatinapõhine keemiaravi + IMFINZI + olapariib*
Vaskulaarsed häired			
Sage			Venoossed trombemboolilised sündmused ^{l,r}
Harv		Süvaveenitromboos ^s	
Südame häired			
Aeg-ajalt	Müokardiit	Äge müokardiinfarkt ^{t,u} , müokardiit ^c	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Väga sage	Köha/produktiivne köha	Köha/produktiivne köha	Köha/produktiivne köha, düsnoe ^{i,v}
Sage	Pneumoniit ^{c,w} , düsfoonia	Pneumoniit ^{c,w} , düsfoonia	Pneumoniit, düsfoonia
Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^c , kopsuarteri trombemboolia ^s	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired			
Väga sage	Kõhulahtisus, kõhuvalu ^x	Kõhulahtisus, kõhuvalu ^x , kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine	Kõhulahtisus, kõhuvalu ^x , kõhukinnisus ^h , iiveldus ^h , oksendamine ^h , stomatiit ^h
Sage		Stomatiit ^y , koliit ^z	Düspepsia ⁱ , koliit ^z
Aeg-ajalt	Koliit ^{c,z} , pankreatiit ^{aa}	Pankreatiit ^{aa} , pankrease eksokriinne puudulikkus	
Harv	Tsöliaakia ^q , pankrease eksokriinne puudulikkus	Tsöliaakia ^q	
Maksa ja sapiteede häired			
Väga sage		Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^{bb}	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Sage	Hepatiit ^{c,cc} , aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võialaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^{c,bb}	Hepatiit ^{c,cc}	
Aeg-ajalt			Hepatiit ^{cc}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Väga sage	Lööve ^{dd} , kihelus	Lööve ^{dd} , alopeetsia, kihelus	Lööve ^{dd} , alopeetsia ^h , kihelus
Sage	Öine higistamine	Dermatiit	Dermatiit ^{ee}
Aeg-ajalt	Dermatiit, psoriaas, pemfigoid ^{ff}	Pemfigoid ^{ff} , öine higistamine, psoriaas	Öine higistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Väga sage	Artralgia	Artralgia	Artralgia ^h , müalgia
Sage	Müalgia	Müalgia	

	IMFINZI monoteraapia	IMFINZI kombinatsioonis keemiaraviga	Plaatina põhine keemiaravi + IMFINZI + olapariib*
Aeg-ajalt	Müosiit ^{gg} , immuunvahendatud artriit ^{hh}	Immuunvahendatud artriit ^{hh} , müosiit ^{gg}	Müosiit
Harv	Polümüosiit ⁱⁱ , reumaatiline polümüalgia	Reumaatiline polümüalgia ^{jj}	Reumaatiline polümüalgia ^{jj}
Neerude ja kuseteede häired			
Väga sage			Vere kreatiniinisalduse suurenemine
Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, düsuuria	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, düsuuria	Düsuuria
Aeg-ajalt	Nefriit ^{kk} , mittenakkuslik tsüstiit	Mittenakkuslik tsüstiit, nefriit ^{kk}	Mittenakkuslik tsüstiit ^h
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väga sage	Püreksia	Püreksia, väsimus ^{ll}	Püreksia, väsimus ^h , perifeersed tursed ^{mmm}
Sage	Perifeersed tursed ^{mmm}	Perifeersed tursed ^{mmm}	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon ⁿⁿ	Infusiooniga seotud reaktsioon ⁿⁿ	Infusiooniga seotud reaktsioon

Kõrvaltoimete esinemissagedused ei pruugi olla tingitud üksnes durvalumabist, vaid rolli võivad mängida ka põhihaigus või teised kombinatsioonravi osana kasutatavad ravimid.

* üldine uuring, kus ravi kestis kuni kuus 21-päevast tsükli plaatinapõhist keemiaravi kombinatsioonis IMFINZI'ga, millele järgnes IMFINZI manustamine kombinatsioonis olapariibiga.

^a sealhulgas larüngiit, nasofarüngiit, peritonsillaarne abstsess, farüngiit, riniit, sinusiit, tonsilliit, trahheobronhiit ja ülemiste hingamisteede infektsioon.

^b sealhulgas *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, pneumoonia, adenoviiruspneumoonia, bakteriaalne pneumoonia, tsütomegaloviiruspneumoonia, *Haemophilus*-pneumoonia, pneumokokkpneumoonia, streptokokkpneumoonia, *Candida* tekkene pneumoonia, *Klebsiella*-pneumoonia ja *Legionella*-pneumoonia.

^c sealhulgas surmlõpp.

^d sealhulgas gingiviit, suuõõne infektsioon, parodontiit, hambasäpõletik, hambaabstsess ja hambainfektsioon.

^e sealhulgas leukopeenia ja leukotsüütide arvu vähenemine.

^f sealhulgas neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine.

^g sealhulgas trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine.

^h kõrvaltoime kehtib ainult keemiaravi kõrvaltoimete kohta uuringus DUO-E.

ⁱ kõrvaltoime kehtib ainult olapariibi kõrvaltoimete kohta uuringus DUO-E.

^j sealhulgas ravimülitundlikkus ja ülitundlikkus.

^k sealhulgas autoimmuunne hüpötüreos, hüpötüreos, immuunvahendatud hüpötüreos, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres.

^l sealhulgas hüpertüreos, Graves'i tõbi, immuunvahendatud hüpertüreos ja kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres.

^m sealhulgas autoimmuunne türeoidiit, immuunvahendatud türeoidiit, türeoidiit ja alaäge türeoidiit.

ⁿ sealhulgas perifeerne neuropaatia, paresteesia ja perifeerne sensoorne neuropaatia.

^o sealhulgas düsgeusia ja maitsehäire.

^p sealhulgas entsefaliit, autoimmuunne entsefaliit, immuunvahendatud entsefaliit ja mittenakkuslik entsefaliit.

^q juhtudest teatati turuletulekujärgsete andmete alusel.

^r sealhulgas süvaveenitromboos, trombemboolia, venoosne trombemboolia, vaagnapiirkonna veenitromboos, pindmine veenitromboos ja tromboos.

^s kõrvaltoime kehtib ainult oksaliplatiini kõrvaltoimete kohta uuringus MATTERHORN.

^t kõrvaltoime kehtib ainult 5-FU kõrvaltoimete kohta uuringus MATTERHORN.

^u sealhulgas äge koronaarsündroom, äge müokardiinfarkt, müokardiinfarkt, müokardi isheemia ja koronaartõbi.

^v sealhulgas düspnoe ja pingutusdüspnoe.

- ^w sealhulgas pneumoniit ja immuunvahendatud kopsuhaigus.
- ^x sealhulgas kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja küljevalu.
- ^y sealhulgas stomatiit ja limaskestapõletik.
- ^z sealhulgas koliit, enteriit, enterokoliit, immuunvahendatud enterokoliit ja proktiit.
- ^{aa} sealhulgas pankreatiit, äge pankreatiit, nekrotiseeriv pankreatiit ja immuunvahendatud pankreatiit.
- ^{bb} sealhulgasalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.
- ^{cc} sealhulgas hepatiit, autoimmuunne hepatiit, toksiline hepatiit, äge hepatiit, hepatotoksilisus, immuunvahendatud hepatiit ja maksa tsütolüüs.
- ^{dd} sealhulgas erütematoosne lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve, pustuloosne lööve, erüteem, ekseem ja lööve.
- ^{ee} sealhulgas dermatiit ja immuunvahendatud dermatiit.
- ^{ff} sealhulgas pemfigoid, bulloosne dermatiit ja pemfigus. Lõppenud ja pooleliolevates uuringutes teatatud esinemissagedus on „aeg-ajalt“.
- ^{gg} sealhulgas müosiit ja rabdomüolüüs.
- ^{hh} sealhulgas autoimmuunne artriit, immuunvahendatud artriit, polüartriit ja reumatoidartriit.
- ⁱⁱ pooleliolevas spondeeritud kliinilises uuringus täheldati väljaspool koondandmeid ühel IMFINZI'ga ravitud patsiendil polümüosiiti (surmlõppega).
- ^{jj} ei täheldatud IMFINZI+kemoterapia andmekogumis ega plaatinapõhise keemiaravi+IMFINZI+olapariibi andmekogumis, kuid täheldati teistes AstraZeneca spondeeritud kliinilistes uuringutes.
- ^{kk} sealhulgas autoimmuunne nefriit, tubulointerstitsiaalne nefriit, nefriit, glomerulonefriit, membranoosne glomerulonefriit ja immuunvahendatud nefriit.
- ^{ll} sealhulgas väsimus ja asteenia.
- ^{mm} sealhulgas perifeerne ödeem ja perifeersed tursed.
- ⁿⁿ sealhulgas infusiooniga seotud reaktsioon ja urtikaaria, mis avaldub manustamispäeval või 1 päeva jooksul pärast manustamist.

Tabel 4. Kõrvaltoimed patsientidel, keda raviti IMFINZI'ga kombinatsioonis tremelimumabiga

	IMFINZI kombinatsioonis tremelimumabi 75 mg ja plaatinapõhise keemiaraviga	IMFINZI kombinatsioonis tremelimumab 300 mg
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a , pneumoonia ^b	
Sage	Gripp, suuõõne kandidoos	Ülemiste hingamisteede infektsioonid ^a , pneumoonia ^b , gripp, hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid ^c
Aeg-ajalt	Hammaste ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid ^c	Suuõõne kandidoos
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Aneemia ^d , neutropeenia ^{d,e} , trombotsütopeenia ^{d,f} , leukopeenia ^{d,g}	
Sage	Febriilne neutropeenia ^d , pantsütopeenia ^d	
Aeg-ajalt	Immuuntrombotsütopeenia	
Teadmata		Immuuntrombotsütopeenia ^h
Endokriinsüsteemi häired		
Väga sage	Hüpotüreos ⁱ	Hüpotüreos ⁱ
Sage	Hüpertüreos ^j , neerupealiste puudulikkus, hüpopituuitarism/hüpofüsiit, türeoidiit ^k	Hüpertüreos ^j , türeoidiit ^k , neerupealiste puudulikkus
Aeg-ajalt	Magediabeet, 1. tüüpi suhkurtõbi	Hüpopituuitarism/ hüpofüsiit
Teadmata		Magediabeet ^h , 1. tüüpi suhkurtõbi ^h

Silma kahjustused		
Aeg-ajalt	Uveit	
Harv		Uveit ^h
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	Vähenenud söögiisu ^d	
Närvisüsteemi häired		
Sage	Perifeerne neuropaatia ^{d, l}	
Aeg-ajalt	Entsefaliit ^m	Raske müasteenia, meningiit
Teadmata	Raske müasteenia ⁿ , Guillain-Barré sündroom ⁿ , meningiit ⁿ , transversaalümüeliit ^o	Guillain-Barré sündroom ^h , entsefaliit ^h , transversaalümüeliit ^o
Südame häired		
Aeg-ajalt	Müokardiit ^p	Müokardiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	Köha/produktiivne köha	Köha/produktiivne köha
Sage	Pneumoniit ^q , düsfoonia	Pneumoniit ^q
Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus	Düsfoonia, interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired		
Väga sage	Iiveldus ^d , kõhulahtisus, kõhukinnisus ^d , oksendamine ^d	Kõhulahtisus, kõhuvalu ^f
Sage	Stomatiit ^{d, s} , amülaasisalduse suurenemine, kõhuvalu ^r , lipaasisalduse suurenemine, koliit ^t , pankreatiit ^u	Lipaasisalduse suurenemine, amülaasisalduse suurenemine, koliit ^t , pankreatiit ^u
Harv	Tsöliaakia ⁿ	Tsöliaakia ^h
Teadmata	Sooleperforatsioon ⁿ , jämesoole perforatsioon ⁿ	Sooleperforatsioon ^h , jämesoole perforatsioon ^h
Maksa ja sapiteede häired		
Väga sage	Aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^v	Aspartaadi aminotransferaasi/alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^v
Sage	Hepatiit ^w	Hepatiit ^w
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Alopeetsia ^d , lööve ^x , kihelus	Lööve ^x , kihelus
Sage		Dermatiit ^y , öine higistamine
Aeg-ajalt	Dermatiit, öine higistamine, pemfigoid	Pemfigoid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	Artralgia	
Sage	Müalgia	Müalgia
Aeg-ajalt	Müosiit ^z , polümüosiit ^z , immuunvahendatud artriit ⁿ	Müosiit ^z , polümüosiit ^z , immuunvahendatud artriit, reumaatiline polümüalgia
Teadmata	Reumaatiline polümüalgia ⁿ	
Neerude ja kuseteede häired		
Sage	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, düsuuria	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, düsuuria
Aeg-ajalt	Nefriit, mittenakkuslik tsüstiit	Nefriit ^{aa}
Teadmata		Mittenakkuslik tsüstiit ^h
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Väsimus ^d , pürekia	Pürekia, perifeersed tursed ^{bb}
Sage	Perifeersed tursed ^{bb}	

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon ^{cc}	Infusiooniga seotud reaktsioon ^{cc}

- ^a Sealhulgas larüngiit, nasofarüngiit, farüngiit, riniit, sinusiit, tonsilliit, trahheobronhiit ja ülemiste hingamisteede infektsioon.
- ^b Sealhulgas *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia, pneumoonia ja bakteriaalne pneumoonia.
- ^c Sealhulgas parodontiit, pulpiit, hambaabstsess ja hambainfektsioon.
- ^d Kõrvaltoime kehtib ainult keemiaravi kõrvaltoimete kohta uuringus POSEIDON.
- ^e Sealhulgas neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine.
- ^f Sealhulgas trombotsüütide arvu vähenemine ja trombotsütopeenia.
- ^g Sealhulgas leukopeenia ja vere valgeliblede arvu vähenemine.
- ^h Kõrvaltoimet ei täheldatud HCC patsientidel, kuid sellest teatati IMFINZI või IMFINZI + tremelimumabiga ravitud patsientidel AstraZeneca spondeeritud kliinilistes uuringutes.
- ⁱ Sealhulgas kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres ja immuunvahendatud hüpotüreosis.
- ^j Sealhulgas kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse vähenemine veres ja hüpertüreosis.
- ^k Sealhulgas autoimmuunne türeoidiit, immuunvahendatud türeoidiit, türeoidiit ja alaäge türeoidiit.
- ^l Sealhulgas perifeerne neuropaatia, paresteesia ja perifeerne sensoorne neuropaatia.
- ^m Sealhulgas entsefaliit ja autoimmuunne entsefaliit.
- ⁿ Kõrvaltoimet ei täheldatud uuringus POSEIDON, kuid sellest teatati patsientidel, keda raviti IMFINZI või IMFINZI+tremelimumabiga kliinilistes uuringutes väljaspool POSEIDON andmestikku.
- ^o Raporteeritud uuringutes väljaspool uuringut POSEIDON ja HCC andmekogumit.
- ^p Sealhulgas autoimmuunne müokardiit.
- ^q Sealhulgas immuunvahendatud pneumoniit ja pneumoniit.
- ^r Sealhulgas kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja küljevalu.
- ^s Sealhulgas limaskestapõletik ja stomatiit.
- ^t Sealhulgas koliit, enteriit ja enterokoliit.
- ^u Sealhulgas autoimmuunne pankreatiit, pankreatiit ja äge pankreatiit.
- ^v Sealhulgasalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.
- ^w Sealhulgas autoimmuunne hepatiit, hepatiit, maksarakkude kahjustus, hepatotoksilisus, äge hepatiit ja immuunvahendatud hepatiit.
- ^x Sealhulgas ekseem, erüteem, lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve, kihelev lööve ja pustuloosne lööve.
- ^y Sealhulgas dermatiit ja immuunvahendatud dermatiit.
- ^z Sealhulgas rabdomüolüüs, müosiit ja polümüosiit.
- ^{aa} Sealhulgas autoimmuunne nefriit ja immuunvahendatud nefriit.
- ^{bb} Sealhulgas perifeerne ödeem ja perifeersed tursed.
- ^{cc} Sealhulgas infusiooniga seotud reaktsioon ja urtikaaria.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

IMFINZI põhjustab immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Enamik neist, kaasaarvatud tõsised kõrvaltoimed, taandusid pärast vastavat meditsiinilist ravi ja/või ravi muutmist. Andmed allpool toodud immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta põhinevad uuringute PACIFIC, HIMALAYA ja ADRIATIC ning erinevate soliidtuumoritega patsientidel tehtud täiendavate uuringute (kus durvalumabi kasutati heakskiiduta näidustustel) IMFINZI monoterapia kombineeritud ohutusandmebaasi 4642 patsiendi andmetel. Kõigis uuringutes manustati IMFINZIT annuses 10 mg/kg iga kahe nädala tagant, 20 mg/kg iga 4 nädala tagant või 1500 mg iga 3 või 4 nädala tagant. Üksikasjad keemiaraviga kombineeritud IMFINZI oluliste kõrvaltoimete kohta on esitatud, kui võrreldes monoterapiiana kasutatud IMFINZI'ga täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi.

Andmed allpool toodud immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta põhinevad ka 2280 patsiendi andmetel, kes said IMFINZI't 20 mg/kg iga 4 nädala järel kombinatsioonis 1 mg/kg tremelimumabiga või IMFINZI't 1500 mg kombinatsioonis 75 mg tremelimumabiga iga 4 nädala järel. Üksikasjalik teave oluliste kõrvaltoimete kohta IMFINZI kasutamisel kombinatsioonis tremelimumabi ja platiinapõhise keemiaraviga on esitatud juhul, kui täheldati kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooni kasutamisega.

Andmed allpool toodud immuunvahendatud kõrvaltoimete kohta hõlmavad ka IMFINZI ja 300 mg tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi 462 HCC patsiendi kohta (HCC andmekogu). Nendes kahes uuringus manustati IMFINZI't annuses 1500 mg kombinatsioonis 300 mg tremelimumabiga iga 4 nädala järel.

Juhised nende kõrvaltoimete käsitlemiseks on toodud lõikudes 4.2 ja 4.4.

Immuunvahendatud pneumoniit

IMFINZI monoteraapia kombineeritud ohutusandmebaasi (n=4642 erinevate kasvaja tüüpidega patsienti) andmetel tekkis immuunvahendatud pneumoniit 147 patsiendil (3,2%), sealhulgas III raskusaste 37 patsiendil (0,8%), IV raskusaste kahel patsiendil (< 0,1%) ja V raskusaste kümnel patsiendil (0,2%). Mediaanaeg pneumoniidi tekkimiseni oli 56 päeva (vahemik 1...1308 päeva). 114 patsienti 147-st said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas) ning neli patsienti said ka teisi immunosupressante, sealhulgas infliksimabi ja tsüklosporiini. Ravi IMFINZI'ga lõpetati 60 patsiendil. Pneumoniit lahenes 85 patsiendil.

Kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel täheldati immuunvahendatud pneumoniiti sagedamini PACIFIC uuringus, kus patsiendid olid 1...42 päeva enne uuringuravi algust lõpetanud samaaegse keemia- ja kiiritusravi (10,7%), kui teistes uuringutes hinnatud patsientidel (1,0%).

Uuringus PACIFIC (n=475 IMFINZI rühmas ja n=234 platseeborühmas) täheldati immuunvahendatud pneumoniiti 47 patsiendil (9,9%) IMFINZI rühmas ja 14 patsiendil (6,0%) platseeborühmas, sealhulgas III raskusastet üheksal patsiendil (1,9%) IMFINZI rühmas vs. kuuel patsiendil (2,6%) platseeborühmas ning V raskusastet (surmaga lõppenud) neljal patsiendil (0,8%) IMFINZI rühmas vs. kolmel patsiendil (1,3%) platseeborühmas. Mediaanaeg pneumoniidi tekkeni oli IMFINZI rühmas 46 päeva (vahemik 2 ... 342 päeva) vs. 57 päeva platseeborühmas (vahemik 26 ... 253 päeva). IMFINZI rühmas said kõik patsiendid ravi süsteemsete kortikosteroididega, sealhulgas 30 patsienti kortikosteroidide suure annusega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti); kaks patsienti said ka infliksimabi. Platseeborühmas said kõik patsiendid ravi süsteemsete kortikosteroididega, sealhulgas kaksteist patsienti kortikosteroidide suure annusega ja üks patsient sai ka tsüklofosfamiidi ja takroliimust. Pneumoniit lahenes 29 patsiendil IMFINZI rühmas ja kuuel patsiendil platseeborühmas.

LS-SCLC-ga patsientide uuringus ADRIATIC (n=262 IMFINZI rühmas ja n=265 platseeborühmas) tekkis immuunvahendatud pneumoniit 31 patsiendil (11,8%) IMFINZI-ravi rühmas ja 8 patsiendil (3,0%) platseeborühmas, sealhulgas III raskusaste viiel patsiendil (1,9%) IMFINZI rühmas vs. ühel patsiendil (0,4%) platseeborühmas ning V raskusaste (surmlõppega) ühel patsiendil (0,4%) IMFINZI rühmas. Mediaanne aeg pneumoniidi tekkeni oli IMFINZI rühmas 55 päeva (vahemik 1...375 päeva) vs. platseeborühmas 65,5 päeva (vahemik 24...124 päeva). IMFINZI rühmas said kõik patsiendid ravi süsteemsete kortikosteroididega, sealhulgas 25 patsienti kortikosteroidide suure annusega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas) ning üks patsient sai ka infliksimabi. Platseeborühmas said kõik patsiendid ravi süsteemsete kortikosteroididega, sealhulgas 7 patsienti kortikosteroidide suure annusega. Pneumoniit taandus 18 patsiendil IMFINZI rühmas vs. kolmel patsiendil platseeborühmas.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud pneumoniit 86 patsiendil (3,8%), sealhulgas 3. aste 30 patsiendil (1,3%), 4. aste 1 patsiendil (< 0,1%) ja 5. aste (surmlõppega) 7 patsiendil (0,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 8...912 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 79 patsienti 86-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Seitse patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 39 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 51 patsiendil.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud pneumoniit 6 patsiendil (1,3%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (0,2%) ja 5. aste (surmlõppega) 1 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni

kulunud aja mediaan oli 29 päeva (vahemik: 5...774 päeva). Kuus patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 5 patsienti 6-st suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üks patsient sai ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 2 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 3 patsiendil.

Uuringus DUO-E osalenud 238 patsiendi seas, keda raviti plaatinapõhise keemiaraviga kombinatsioonis IMFINZI'ga, millele järgnes IMFINZI manustamine kombinatsioonis olapariibiga (plaatinapõhise keemiaravi + IMFINZI + olapariibi rühm), tekkis immuunvahendatud pneumoniit 5 patsiendil (2,1%), sealhulgas 3. aste 3 patsiendil (1,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 85 päeva (vahemik: 65...321 päeva). Viis patsienti said süsteemseid kortikosteroide, sealhulgas 4 patsienti said suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kõrvaltoime taandus kõigil 5 patsiendil.

Immuunvahendatud hepatiit

IMFINZI monoterapia kombinatsioon ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud hepatiit 120 patsiendil (2,6%), sealhulgas III raskusaste 70 patsiendil (1,5%), IV raskusaste üheksal patsiendil (0,2%) ja V raskusaste (surmaga lõppenud) kuuel patsiendil (0,1%). Mediaanaeg hepatiidi tekkimiseni oli 36 päeva (vahemik 1...644 päeva). 94 patsienti 120-st said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üheksa patsienti said ka teisi immunosupressante, sealhulgas ravi mükofenolaadiga. Ravi IMFINZI'ga lõpetati 30 patsiendil. Hepatiit lahenes 56 patsiendil.

IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsioon ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud hepatiit 80 patsiendil (3,5%), sealhulgas 3. aste 48 patsiendil (2,1%), 4. aste 8 patsiendil (0,4%) ja 5. aste (surmlõppega) 2 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 36 päeva (vahemik: 1...533 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 68 patsienti 80-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kaheksa patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 27 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 47 patsiendil.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud hepatiit 34 patsiendil (7,4%), sealhulgas 3. aste 20 patsiendil (4,3%), 4. aste 1 patsiendil (0,2%) ja 5. aste (surmlõppega) 3 patsiendil (0,6%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 29 päeva (vahemik: 13...313 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 32 patsienti 34-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üheksa patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 20 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 13 patsiendil.

Immuunvahendatud koliit

IMFINZI monoterapia kombinatsioon ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus 79 patsiendil (1,7%), sealhulgas III raskusaste 15 patsiendil (0,3%) ja IV raskusaste kahel patsiendil (< 0,1%). Mediaanaeg koliidi või kõhulahtisuse tekkimiseni oli 72 päeva (vahemik 1...920 päeva). 55 patsienti 79-st said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Viis patsienti said ka teisi immunosupressante, sealhulgas ravi infliksimabi ja mükofenolaadiga. Ravi IMFINZI'ga lõpetati 15 patsiendil. Koliit või kõhulahtisus lahenes 54 patsiendil.

IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsioon ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus 167 patsiendil (7,3%), sealhulgas 3. aste 76 patsiendil (3,3%) ja 4. aste 3 patsiendil (0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 3...906 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 151 patsienti 167-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kakskümmend kaks patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 54 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 141 patsiendil.

IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saavatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud sooleperforatsiooni ja jämesoole perforatsiooni tekkest.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud koliit või kõhulahtisus 31 patsiendil (6,7%), sealhulgas 3. aste 17 patsiendil (3,7%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 23 päeva (vahemik: 2...479 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 28 patsienti 31-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Neli patsienti said ka teisi immunosupressante. Ravi lõpetati 5 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 29 patsiendil.

Muudes kui HCC uuringutes on IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga saanud patsientidel teatatud sooleperforatsiooni tekkest (harv).

Immuunvahendatud endokrinopaatiad

Immuunvahendatud hüpötüreos

IMFINZI monoteraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud hüpötüreos 384 patsiendil (8,3%), sealhulgas III raskusaste seitsmel patsiendil (0,2%). Mediaanaeg hüpötüreosi tekkimiseni oli 90,5 päeva (vahemik 1...951 päeva). 379 patsienti 384-st said hormoonasendusravi ja seitse patsienti said immuunvahendatud hüpötüreosi raviks kortikosteroidide suuri annuseid (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Immuunvahendatud hüpötüreosi tõttu lõpetas ravi IMFINZI'ga üks patsient. Kõrvaltoime taandus 79 patsiendil.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpötüreos 209 patsiendil (9,2%), sealhulgas 3. aste 6 patsiendil (0,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 85 päeva (vahemik: 1...624 päeva). Kolmteist patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 8 patsienti 13-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 3 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 52 patsiendil. 25 patsiendil eelnes immuunvahendatud hüpötüreosile immuunvahendatud hüpertüreos ja 2 patsiendil immuunvahendatud türeoidiit.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpötüreos 46 patsiendil (10,0%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 85 päeva (vahemik: 26...763 päeva). Üks patsient sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kõik patsiendid vajasisid muud ravi, kaasa arvatud hormoonasendusravi. Kõrvaltoime taandus 6 patsiendil. 4 patsiendil eelnes immuunvahendatud hüpötüreosile immuunvahendatud hüpertüreos.

Immuunvahendatud hüpertüreos

IMFINZI monoteraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud hüpertüreos 76 patsiendil (1,6%). Mediaanaeg hüpertüreosi tekkimiseni oli 43 päeva (vahemik 1...253 päeva). 71 patsienti 76-st said medikamentooset ravi (tiamasool, karbimasool, propüülthiouratsiil, perkloraat, kaltsiumikanalite blokaator või beeta-blokaator), 15 patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja kaheksa patsienti 15-st said kortikosteroidide suuri annuseid (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ühel patsiendil lõpetati ravi IMFINZI'ga immuunvahendatud hüpertüreosi tõttu. Hüpertüreos lahenes 62 patsiendil. 31 patsiendil tekkis hüpertüreosi järgselt hüpötüreos.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpertüreos 62 patsiendil (2,7%), sealhulgas 3. aste 5 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 33 päeva (vahemik: 4...176 päeva). Kaheksateist patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 11 patsienti 18-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Viiskümmend kolm patsienti said muud ravi (tiamasool, karbimasool, propüülthiouratsiil, perkloraat, kaltsiumikanali blokaator või beetablokaator). Üks patsient lõpetas ravi hüpertüreosi tõttu. Kõrvaltoime taandus 47 patsiendil.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpertüreos 21 patsiendil (4,5%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 30 päeva (vahemik: 13...60 päeva). Neli patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja kõik neli patsienti said suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas).

Kakskümmend patsienti said muud ravi (tiamasool, karbimasool, propüülthiouratsiil, perkloraat, kaltsiumikanali blokaator või beetablokaator). Üks patsient lõpetas ravi hüpertüreooosi tõttu. Kõrvaltoime taandus 17 patsiendil.

Immuunvahendatud türeoidiit

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud türeoidiit 21 (0,5%) patsiendil, sealhulgas 2 patsiendil (< 0,1%) III raskusastmega. Mediaanaeg avaldumiseni oli 57 päeva (vahemik 14...217 päeva). 21 patsiendist 18 patsienti said hormoonasendusravi ja 3 patsienti said kortikosteroidide suuri annuseid (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ühel patsiendil lõpetati ravi IMFINZI'ga immuunvahendatud türeoidiidi tõttu. Kõrvaltoime taandus 8 patsiendil. Viiel patsiendil tekkis türeoidiidi järel hüpotüreooos.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud türeoidiit 15 patsiendil (0,7%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 57 päeva (vahemik: 22...141 päeva). Viis patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 2 patsienti 5-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kolmteist patsienti said muud ravi, sh hormoonasendusravi, tiamasooli, karbimasooli, propüülthiouratsiili, perklorati, kaltsiumikanali blokaatorit või beetablokaatorit. Ükski patsient ei lõpetanud ravi immuunvahendatud türeoidiidi tõttu. Kõrvaltoime taandus 5 patsiendil.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud türeoidiit 6 patsiendil (1,3%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 56 päeva (vahemik: 7...84 päeva). Kaks patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 1 patsient 2-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kõik patsiendid vajasisid muud ravi, kaasa arvatud hormoonasendusravi. Kõrvaltoime taandus 2 patsiendil.

Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus 24 patsiendil (0,5%), sealhulgas III raskusaste kaheksal patsiendil (0,2%). Mediaanaeg neerupealiste puudulikkuse tekkimiseni oli 157,5 päeva (vahemik 20...547 päeva). Kõik 24 patsienti said süsteemseid kortikosteroide, 24-st patsiendist kaheksa said kortikosteroidide suuri annuseid (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Immuunvahendatud neerupealiste puudulikkuse tõttu lõpetas ravi IMFINZI'ga üks patsient. Neerupealiste puudulikkus lahenes kuuel patsiendil.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus 33 patsiendil (1,4%), sealhulgas 3. aste 16 patsiendil (0,7%) ja 4. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 105 päeva (vahemik: 20...428 päeva). Kolmkümmend kaks patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 10 patsienti 32-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati ühel patsiendil. Kõrvaltoime taandus 11 patsiendil.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud neerupealiste puudulikkus 6 patsiendil (1,3%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 64 päeva (vahemik: 43...504 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 1 patsient 6-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kõrvaltoime taandus 2 patsiendil.

Immuunvahendatud 1. tüüpi diabeet

IMFINZI monoteeraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud 1. tüüpi diabeet viiel patsiendil (0,1%), sealhulgas III raskusaste kolmel patsiendil (0,1%) ja IV raskusaste ühel patsiendil (< 0,1%). Aeg 1. tüüpi diabeedi tekkimiseni oli 43 päeva (vahemik: 29...631 päeva). Kõik viis patsienti vajasisid insuliinravi. Ravi IMFINZI'ga lõpetati alaliselt ühel patsiendil. Üks patsient paranes ja üks patsient paranes järelnähtudega.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud 1. tüüpi diabeet 6 patsiendil (0,3%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%) ja 4. aste 2 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 58 päeva (vahemik: 7...220 päeva). Kõik patsiendid vajasisid insuliini. Ravi lõpetati ühel patsiendil. Kõrvaltoime taandus 1 patsiendil.

Immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism

IMFINZI monoterapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism kuuel patsiendil (0,1%), sealhulgas III raskusaste viiel patsiendil (0,1%). Aeg tüsistuste tekkimiseni oli 85 päeva (vahemik: 44...225 päeva). Kolm patsienti said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas), kolmel patsiendil lõpetati ravi IMFINZI'ga immuunvahendatud hüpofüsiidi/hüpopituitarismi tõttu ja ühel patsiendil kõrvaltoime taandus.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism 16 patsiendil (0,7%), sealhulgas 3. aste 8 patsiendil (0,4%). Juhtude avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 123 päeva (vahemik: 63...388 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 8 patsienti 16-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Neli patsienti vajasisid ka endokriinravi. Ravi lõpetati 2 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 7 patsiendil.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud hüpofüsiit/hüpopituitarism 5 patsiendil (1,1%). Juhtude avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 149 päeva (vahemik: 27...242 päeva). Neli patsienti said süsteemseid kortikosteroide ja 1 patsient 4-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kolm patsienti vajasisid ka endokriinravi. Kõrvaltoime taandus 2 patsiendil.

Immuunvahendatud nefriit

IMFINZI monoterapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud nefriit 17 patsiendil (0,4%), sealhulgas III raskusaste neljal patsiendil (0,1%) ja IV raskusaste ühel patsiendil (< 0,1%). Mediaanaeg nefriidi tekkimiseni oli 84 päeva (vahemik 4...393 päeva). Kaksteist patsienti said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas) ja üks patsient ka mükofenolaati. Ravi IMFINZI'ga lõpetati seitsmel patsiendil. Nefriit lahenes kaheksal patsiendil.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud nefriit 9 patsiendil (0,4%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (< 0,1%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 79 päeva (vahemik: 39...183 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 7 patsienti sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 3 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 5 patsiendil.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud nefriit 4 patsiendil (0,9%), sealhulgas 3. aste 2 patsiendil (0,4%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 53 päeva (vahemik: 26...242 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 3 patsienti 4-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 2 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 3 patsiendil.

Immuunvahendatud lööve

IMFINZI monoterapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkis immuunvahendatud lööve või dermatiit (kaasa arvatud pemfigoid) 74 patsiendil (1,6%), sealhulgas III raskusaste 20 patsiendil (0,4%). Mediaanaeg lööbe või dermatiidi tekkimiseni oli 56 päeva (vahemik 4...600 päeva). 37 patsienti 74-st said ravi kortikosteroidide suurte annustega (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi IMFINZI'ga lõpetati viiel patsiendil. Lööve või dermatiit lahenes 46 patsiendil.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkis immuunvahendatud lööve või dermatiit (kaasa arvatud pemfigoid) 112 patsiendil (4,9%), sealhulgas 3. aste 17 patsiendil (0,7%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 35 päeva (vahemik: 1...778 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 57 patsienti 112-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Ravi lõpetati 10 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 65 patsiendil.

HCC andmekogu (N=462) põhjal tekkis immuunvahendatud lööve või dermatiit (kaasa arvatud pemfigoid) 26 patsiendil (5,6%), sealhulgas 3. aste 9 patsiendil (1,9%) ja 4. aste 1 patsiendil (0,2%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 25 päeva (vahemik: 2...933 päeva). Kõik patsiendid said süsteemseid kortikosteroide ja 14 patsienti 26-st sai suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Üks patsient sai muid immunosuppressante. Ravi lõpetati 3 patsiendil. Kõrvaltoime taandus 19 patsiendil.

Uuringus DUO-E osalenud 238 patsiendi seas, keda raviti plaatinapõhise keemiaraviga kombinatsioonis IMFINZI'ga, millele järgnes IMFINZI manustamine kombinatsioonis olapariibiga (plaatinapõhise keemiaravi + IMFINZI + olapariibi rühm), tekkis immuunvahendatud lööve 8 patsiendil (3,4%), sealhulgas 3. aste 2 patsiendil (0,8%). Avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 155 päeva (vahemik: 2...308 päeva). Kõik patsiendid said suures annuses kortikosteroidravi (vähemalt 40 mg prednisooni või selle ekvivalenti ööpäevas). Kõrvaltoime taandus kõigil 8 patsiendil.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

IMFINZI monoteraapia kombineeritud ohutusandmebaasi andmetel tekkisid infusiooniga seotud reaktsioonid 70 patsiendil (1,5%), sealhulgas III raskusaste kuuel patsiendil (0,1%). IV ega V raskusastme juhtusid ei olnud.

IMFINZI ja tremelimumabi kombineeritud ohutusandmebaasi (N=2280) põhjal tekkisid infusiooniga seotud reaktsioonid 45 patsiendil (2,0%), sealhulgas 3. aste 2 patsiendil (< 0,1%). 4. või 5. astme juhte ei esinenud.

Uuringus DUO-E osalenud 238 patsiendi seas, keda raviti plaatinapõhise keemiaraviga kombinatsioonis IMFINZI'ga, millele järgnes IMFINZI manustamine kombinatsioonis olapariibiga (plaatinapõhise keemiaravi + IMFINZI + olapariibi rühm), tekkisid infusiooniga seotud reaktsioonid 13 patsiendil (5,5%), sealhulgas 3. aste 1 patsiendil (0,4%). 4. või 5. astme juhte ei esinenud.

Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia

IMFINZI kasutamisel kombinatsioonis olapariibiga on teatatud isoleeritud erütrotsütaarsest aplaasiast (PRCA). IMFINZI ja olapariibiga ravitud endomeetriumi vähiga patsientide kliinilises uuringus oli PRCA esinemissagedus 1,6%. Kõik oli CTCAE 3. või 4. astme juhud, mis taandusid pärast ravi lõpetamist nii IMFINZI kui ka olapariibiga. Enamike juhtude raviks kasutati vereülekannet ja immunosupressiooni ning need paranesid; surmaga lõppenud juhtusid ei esinenud. Riski vähendamine ja juhtimine vt lõik 4.4.

Laboratoorsete analüüside normist kõrvalekalded

IMFINZI monoteraapia saanud patsientide seas olid nende patsientide osakaalud, kellel uuringueelsega võrreldes toimus laboratoorsete näitajate nihe III või IV raskusastmega kõrvalekalleteni, järgmised:alaniini aminotransferaasi suurenemine 3,7%; aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine 5,7%; kreatiniinisalduse suurenemine veres 0,9%; amülaasisalduse suurenemine 4,8% ja lipaasisalduse suurenemine 8,2%. Võrreldes uuringueelsega tekkis TSH muutus, mis oli $\leq$ ULN kuni mistahes raskusastmel $>$ ULN, 20% patsientidest, ja TSH muutus, mis oli $\geq$ LLN mis tahes raskusastmel $<$ LLN, 18,2%.

IMFINZI ja keemiaravi kombinatsiooniga ravitud patsientide seas oli patsientide osakaal, kellel toimus uuringueelsega võrreldes laboratoorsete näitajate nihe 3. või 4. astme kõrvalekalleteni, järgmine:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 4,2%; aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 3,4%; vere kreatiniinisalduse suurenemine 4,0%; amülaasisalduse

suurenemine 6,0%; lipaasisalduse suurenemine 12,1% ja bilirubiinisalduse suurenemine 2,3%. Patsientide osakaal, kellel TSH muutus algtasemelt $\leq$ ULN kuni mis tahes astmeni $>$ ULN, oli 22,8%, ja kellel TSH muutus algtasemelt $\geq$ LLN kuni mis tahes astmeni $<$ LLN, oli 22,6%.

Patsientide seas, kes said IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga, oli patsientide osakaal, kellel toimus uuringueelsega võrreldes laboratoorsete näitajate nihe 3. või 4. astme kõrvalekallete, järgmine:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 6,2%; aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 5,2%; vere kreatiniinisalduse suurenemine 4,0%; amülaasisalduse suurenemine 9,4% ja lipaasisalduse suurenemine 13,6%. Patsientide osakaal, kellel TSH muutus algtasemelt $\leq$ ULN kuni mis tahes astmeni $>$ ULN, oli 24,8%, ja kellel TSH muutus algtasemelt $\geq$ LLN kuni mis tahes astmeni $<$ LLN, oli 32,9%.

IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooniga ravitud patsientide seas oli patsientide osakaal, kellel toimus uuringueelsega võrreldes laboratoorsete näitajate nihe 3. või 4. astme kõrvalekallete, järgmine:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 5,1%; aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 5,8%; vere kreatiniinisalduse suurenemine 1,0%; amülaasisalduse suurenemine 5,9% ja lipaasisalduse suurenemine 11,3%. Patsientide osakaal, kellel TSH muutus algtasemelt $\leq$ ULN kuni mis tahes astmeni $>$ ULN, oli 4,2%, ja kellel TSH muutus algtasemelt $\geq$ LLN kuni mis tahes astmeni $<$ LLN, oli 17,2%.

Patsientide seas, keda raviti plaatinapõhise keemiaraviga kombinatsioonis IMFINZI'ga, millele järgnes IMFINZI manustamine kombinatsioonis olapariibiga (plaatinapõhise keemiaravi + IMFINZI + olapariibi rühm), oli patsientide osakaal, kellel toimus uuringueelsega võrreldes laboratoorsete näitajate nihe 3. või 4. astme kõrvalekallete, järgmine:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 3,8%; aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine 3,4% ja vere kreatiniinisalduse suurenemine 1,7%. TSH muutus algtasemelt $\leq$ ULN kuni mis tahes astmeni $>$ ULN 28,6%-l patsientidest ja TSH muutus algtasemelt $\geq$ LLN kuni mis tahes astmeni $<$ LLN 20,1%-l patsientidest.

Immunogeensus

Monoteraapiana kasutatud IMFINZI immunogeensusandmed põhinevad koondandmetel, mis on kogutud 3069 patsiendilt, keda raviti ainult IMFINZI'ga annuses 10 mg/kg iga 2 nädala tagant, või 20 mg/kg iga 4 nädala tagant ning kes olid hinnatavad ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) suhtes. Kaheksakümmend neli patsienti (2,7%) olid raviga seotud ADA-de suhtes positiivsed. Durvalumabivastased neutraliseerivad antikehad (nAb) tuvastati 0,5% (16/3069) patsientidest. ADA-de esinemisel ei ole kliiniliselt olulist mõju ravimi farmakokineetikale või ohutusele. Patsientide arv on liiga väike, et otsustada ADA-de võimaliku mõju üle ravimi efektiivsusele.

Mitmete III faasi uuringute lõikes, kus patsiendid said ravi IMFINZI ja teiste ravimite kombinatsiooniga, tekkisid ravist tingitud ADA-d 0...10,1%-l patsientidest. Durvalumabi vastased neutraliseerivad antikehad tuvastati 0...17%-l IMFINZI ja teiste ravimite kombinatsiooniga ravitud patsientidest. ADA-de leiul puudus selge mõju farmakokineetikale või ohutusele.

Eakad

Eakate ($\geq$ 65 aastased) ja nooremate patsientide vahel ei ole ohutuse osas üldisi erinevusi täheldatud.

Uuringutest PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, NIAGARA ja MATTERHORN 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta saadud ohutusandmeid on liiga vähe, et teha järeldust selle populatsiooni kohta.

Metastaatilise NSCLC esmavaliku ravi uuringus POSEIDON täheldati mõningaid erinevusi ohutuses eakate ($\geq$ 65-aastased) ja nooremate patsientide vahel. 75-aastastelt või vanematelt patsientidelt saadud ohutusandmed piirduvad kokku 74 patsiendiga. Tõsiste kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete tõttu mis tahes uuringuravi lõpetamise sagedus oli suurem 35-l 75-aastaselt või vanemal patsiendil, keda raviti IMFINZI'ga kombinatsioonis tremelimumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga (vastavalt 45,7% ja

28,6%), võrreldes 39 patsiendiga vanuses 75 ja enam aastat, kes said ainult plaatinapõhist keemiaravi (vastavalt 35,9% ja 20,5%).

Resetseeritava NSCLC uuringus AEGEAN täheldati mõningaid erinevusi ohutuses eakate (≥ 65 -aastased) ja nooremate patsientide vahel. 75-aastastelt või vanematelt patsientidelt saadud ohutusandmed piirduvad 86 patsiendiga mõlemas ravirühmas. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem 75-aastastel või vanematel patsientidel, keda raviti IMFINZI'ga kombinatsioonis keemiaraviga, kui ainult keemiaravi saanud patsientidel (vastavalt 26,5% vs. 10,8%). Kõrvaltoimete tõttu mis tahes uuringuravi lõpetamise sagedus oli suurem 75-aastastel või vanematel patsientidel, keda raviti IMFINZI'ga kombinatsioonis keemiaraviga, kui ainult keemiaravi saanud patsientidel (vastavalt 16,3% vs. 8,1%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed durvalumabi üleannustamise kohta puuduvad. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning koheselt alustada kohase sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, PD-1/PDL-1 (programmeeritud rakusurma valk 1/programmeeritud rakusurma ligand 1) inhibiitorid. ATC kood: L01FF03.

Toimemehhanism

Programmeeritud rakusurm ligand-1 (PD-L1) valgu ekspressioon on adaptiivne immuunvastus, mis aitab kasvajatel vältida avastamist ja hävitamist immuunsüsteemi poolt. PD-L1 võivad indutseerida põletikulised signaalid (näiteks IFN-gamma) ja see võib olla ekspresseeritud nii kasvajarakkudel kui ka kasvaja mikrokeskkonnas olevatel kasvajaga seotud immuunrakkudel. PD-L1 blokeerib T-rakkude funktsiooni ja aktiveerumise läbi interaktsiooni PD-1 ja CD80-ga (B7.1). Vastavate retseptoritega seondudes vähendab PD-L1 tsütotoksiliste T-rakkude aktiivsust, proliferatsiooni ja tsütokiinide tootmist.

Durvalumab on täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 kapp (IgG1 κ) monoklonaalne antikeha, mis blokeerib selektiivselt PD-L1 interaktsiooni PD-1 ja CD80-ga (B7.1). Durvalumab ei kutsu esile antikehast sõltuvat raku poolt vahendatud tsütotoksilisust (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). PD-L1/PD-1 ja PD-L1/CD80 interaktsioonide selektiivne blokeerimine tugevdab kasvajavastaseid immuunvastuseid ja suurendab T-raku aktivatsiooni.

PD-L1 inhibiitori durvalumabi ja CTLA-4 inhibiitori tremelimumabi kombinatsioon soodustab kasvajavastast T-rakkude aktivatsiooni ja funktsiooni immuunvastuse mitmes etapis, mille tulemusena paraneb kasvajavastane ravivastus. Hiire süngeensetes kasvajamudelites viis PD-L1 ja CTLA-4 kaksikblokaad kasvajavastase aktiivsuse suurenemiseni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Durvalumabi annuseid 10 mg/kg iga 2 nädala järel, 1120 mg iga 3 nädala järel või 1500 mg iga 4 nädala järel hinnati NSCLC, ES-SCLC ja endomeetriumivähi kliinilistes uuringutes. Põhinedes ekspositsiooni, ekspositsiooni-ohutuse seoste ja ekspositsiooni-efektiivsuse andmete võrdlemise modelleerimisele ja simulatsioonile, ei ole oodata kliiniliselt olulisi erinevusi efektiivsuses ja ohutuses

durvalumabi annuste 10 mg/kg iga 2 nädala järel, 1120 mg iga 3 nädala järel või 1500 mg iga 4 nädala järel vahel.

Resetseeritav NSCLC – uuring AEGEAN

AEGEAN oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline III faasi uuring, mis kavandati hindama IMFINZI efektiivsust kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga neoadjuvantravina, mis pärast operatsiooni jätkus IMFINZI monoterapiana, resetseeritava NSCLC-ga patsientidel.

Järgmised valikukriteeriumid määratlevad kõrge retsidiveerumise riskiga patsiendid, keda hõlmab näidustus ja kelle näol on tegemist IIA kuni valitud IIIB staadiumi patsientide populatsiooniga vastavalt AJCC/UICC klassifikatsiooni 8. väljaandele:

- iga patsient, kelle kasvaja suurus on ≥ 4 cm;
- iga patsient N1 või N2 haigusega (hoolimata primaarse kasvaja suuruselt), sealhulgas mitme lümfisõlmede rühma N2 haigus;
- patsiendid, kellel on mitu kasvajakollet samas sagaras või peabronhi haaravad kasvajakud või vistseraalsesse pleurasse, rindkereseina (sh parietaalse pleura ja *sulcus superior*'i kasvajakud), vahelihasenärvi või parietaalsesse perikardi tunginud kasvajakud, või kasvajakud, mis on seotud atelektaasi või obstruktiivse pneumoniidiga, ulatudes hiiluse piirkonda või haarates osa kopsust või terve kopsu.

Uuringusse kaasati eelnevalt ravimata dokumenteeritud lamerakulise või mittelamerakulise NSCLC-ga patsiendid, kes ei olnud eelnevalt immuunvahendatud raviga kokku puutunud ning kellel oli WHO/ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ja vähemalt üks RECIST 1.1 sihtkolle. Enne randomiseerimist tehti kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatuse kinnitamiseks VENTANA PD-L1 (SP263) analüüs.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne või eelnev dokumenteeritud autoimmuunhaigus või kes kasutasid immunosupressiivset ravimit 14 päeva jooksul enne durvalumabi esimest annust. Uuringu efektiivsusanalüüsi populatsioonist (modifitseeritud ravikavatsuslik [mITT]) jäeti välja teadaolevate EGFR-mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega patsiendid. Pärast uuringuplaani muudatust oli kohustuslik lokaalne ALK testimine (välja arvatud lamerakulise histoloogia puhul) ja tsentraalne EGFR testimine. Uuringusse randomiseeriti ja uuringu käigus raviti 51 EGFR-mutatsioonide ja 11 ALK ümberkorraldustega patsienti; neid patsiente ei kaasatud aga mITT efektiivsusanalüüsi ning EGFR-mutatsioonide või ALK ümberkorraldustega patsientide kohta ei saa teha kindlaid järeldusi.

Randomiseerimine stratifitseeriti haiguse staadiumi (II vs. III staadium) ja PD-L1 ekspressiooni (TC < 1% vs. TC $\geq$ 1%) staatuse järgi.

Postoperatiivne kiiritusravi (PORT) oli lubatud patsientidele, kellele see oli näidustatud kohalike ravijuhendite alusel. PORT-i pidi alustama 8 nädala jooksul pärast operatsiooni ning durvalumabi/platseebo adjuvantset manustamist pidi seejärel olema alustatud 3 nädala jooksul pärast PORT-i lõppu.

Uuringus AEGEAN randomiseeriti 802 patsienti vahekorras 1 : 1 saama perioperatiivset IMFINZI't (1. rühm) või platseebot (2. rühm) kombinatsioonis neoadjuvantse keemiaraviga. Üleminek uuringurühmade vahel ei olnud lubatud.

- 1. rühm: IMFINZI 1500 mg + keemiaravi iga 3 nädala järel kuni 4 tsükliks enne operatsiooni, millele järgnes IMFINZI 1500 mg manustamine iga 4 nädala järel kuni 12 tsükliks pärast operatsiooni.
- 2. rühm: platseebo + keemiaravi iga 3 nädala järel kuni 4 tsükliks enne operatsiooni, millele järgnes platseebo manustamine iga 4 nädala järel kuni 12 tsükliks pärast operatsiooni.

Kahes ravirühmas said patsiendid ühte järgmistest histoloogial põhinevatest keemiaravi skeemidest:

- lamerakuline NSCLC
 - karboplatiin + paklitakseel: karboplatiin AUC 6 ja paklitakseel 200 mg/m² intravenoosse infusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. päeval (4 tsükli).
- lamerakuline NSCLC
 - tsisplatiin + gemtsitabiin: tsisplatiin 75 mg/m² intravenoosse infusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. päeval (4 tsükli) ja gemtsitabiin 1250 mg/m² intravenoosse infusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. ja 8. päeval (4 tsükli).
- mittelamerakuline NSCLC
 - pemetrekseel + tsisplatiin: pemetrekseel 500 mg/m² ja tsisplatiin 75 mg/m² intravenoosse infusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. päeval (4 tsükli).
- mittelamerakuline NSCLC
 - pemetrekseel + karboplatiin: pemetrekseel 500 mg/m² ja karboplatiin AUC 5 intravenoosse infusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. päeval (4 tsükli).

Ebasoodsa talutavuse puhul võisid patsiendid mis tahes ajal üle minna tsisplatiinilt karboplatiinile ning patsientidele, kellel olid kaasuvad haigused või kes ei olnud uurijate hinnangul võimalised tsisplatiini taluma, võis manustada alates 1. tsüklist karboplatiin AUC 5.

RECIST 1.1 kasvaja hindamine viidi läbi enne ravi alustamist ja pärast neoadjuvantravi lõppu (enne operatsiooni). Esimene operatsioonijärgne KT/MRT uuring rindkerest ja kõhupiirkonnast (sh kogu maks ja mõlemad neerupealised) tehti 5 nädalat ± 2 nädalat pärast operatsiooni ning enne adjuvantravi alustamist, kuid sellele võimalikult lähedasel ajal. Seejärel tehti kasvaja hindamised iga 12 nädala järel (operatsiooni kuupäevast arvestades) kuni 48. nädalani, iga 24 nädala järel (operatsiooni kuupäevast arvestades) kuni 192. nädalani (ligikaudu 4 aastat) ja pärast seda iga 48 nädala järel (operatsiooni kuupäevast arvestades) kuni RECIST 1.1-s määratletud radioloogilise haiguse progressioonini, nõusoleku tühistamiseni või surmani. Elulemuse hindamised tehti 2, 3. ja 4. kuul pärast ravi lõpetamist ning seejärel iga 2 kuu järel kuni 12. kuuni ja pärast seda iga 3 kuu järel.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid patoloogiline täielik ravivastus (*pathological complete response*, pCR) patoloogia tsentraalse pimehindamise alusel ja juhuvaba elulemus (*event-free survival*, EFS) sõltumatu tsentraalse pimehindamise (BICR) alusel. OS oli põhiline teisene tulemusnäitaja.

Efektiivsusanalüüs viidi läbi 740 patsiendi põhjal mITT populatsioonis: 366 patsienti 1. rühmas ja 374 patsienti 2. rühmas. Populatsiooni ravigeelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: meessugu (71,6%), naissugu (28,4%), vanus ≥ 65 aastat (51,6%), vanuse mediaan 65 aastat (vahemik: 30...88), WHO/ECOG PS 0 (68,4%), WHO/ECOG PS 1 (31,6), europiidse rassi esindajad (53,6%), asiaadid (41,5%), mustanahalised või afroameeriklased (0,9%), Ameerika indiaanlased või Alaska põliselanikud (1,4%), muu rass (2,6%), hispaaniakeelsed või latiinod (16,1%), mitte-hispaaniakeelsed või latiinod (83,9%), praegused või endised suitsetajad (85,5%), eluaegsed mitesuitsetajad (14,5%), lamerakuline histoloogia (48,6%) ja mitte-lamerakuline histoloogia (50,7%), II staadium (28,4%), III staadium (71,6%), PD-L1 ekspressiooni staatus TC ≥ 1% (66,6%), PD-L1 ekspressiooni staatus TC < 1% (33,4%).

mITT populatsioonis oli 1. rühmas 295 patsienti (80,6%), kellele tehti kuratiivse kavatsusega operatsioon, võrreldes 302 patsiendiga (80,7%) 2. rühmas. PORT-i saanud patsientide arv 1. rühmas oli 26 (7,1%) ja 2. rühmas 24 (6,4%).

Esmase (eelnevalt kindlaksmääratud) EFS-i analüüsi ajal (andmete kuupäev: 10. november 2022), mil andmete küpsus oli 31,9% ja EFS-i jälgimisaja mediaan tsenseeritud patsientidel 11,7 kuud, näitas uuring statistiliselt olulist paranemist IMFINZI rühmas võrreldes platseeborühmaga [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,88), p = 0,003902].

Ajakohastatud (eelnevalt kindlaksmääratud) EFS-i analüüsi ajal (andmete kuupäev: 10. mai 2024) oli EFS-i jälgimisaja mediaan tsenseeritud patsientidel 25,9 kuud. Selle analüüsi ajal ei testitud OS-i vormiliselt statistilise olulisuse suhtes; OS-i HR oli 0,89 (95% CI: 0,70; 1,14) IMFINZI rühmas võrreldes platseeborühmaga.

Tabel 5. Efektiivsustulemused uuringus AEGEAN (mITT)

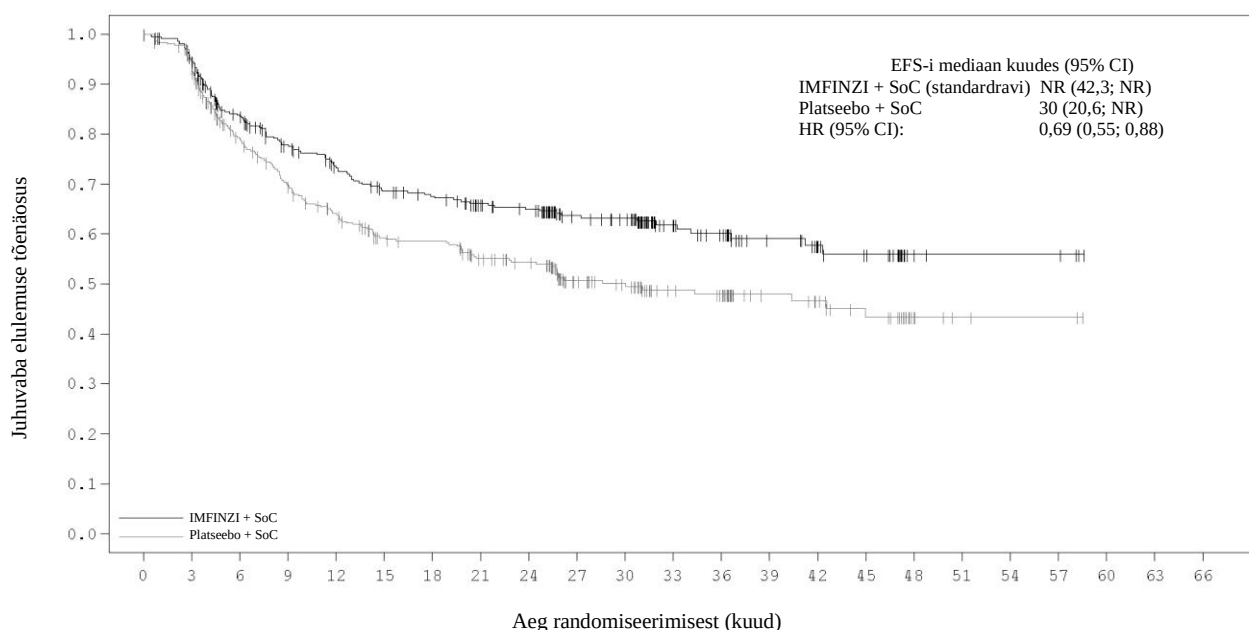
	IMFINZI + keemiaravi (N = 366)	Platseebo + keemiaravi (N = 374)
EFS ^{a,c}		
Juhtude arv, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
EFS-i mediaan (95% CI) (kuud)	NR (42,3; NR)	30 (20,6; NR)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)	
pCR ^{a,b,c}		
Ravivastusega patsientide arv	63	16
Ravivastuse määr, % (95% CI)	17,21 (13,49; 21,48)	4,28 (2,46; 6,85)
Osakaalude erinevus, % (95% CI)	12,96 (8,67; 17,57)	

^a Tulemused põhinevad ajakohastatud (eelnevalt kindlaksmääratud) EFS-i analüüsil (andmete kuupäev: 10. mai 2024) ja pCR-i lõplikul analüüsil (andmete kuupäev: 10. november 2022).

^b Eelnevalt kindlaksmääratud pCR-i vaheanalüüsi põhjal (andmete kuupäev: 14. jaanuar 2022) (n = 402) oli pCR-i määr statistiliselt oluline (p = 0,000036) võrreldes olulisuse tasemega 0,0082%.

^c pCR-i 2-poolne p-väärtus arvutati stratifitseeritud CMH testi põhjal. EFS-i 2-poolne p-väärtus arvutati stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal. Stratifitseerimistegurid olid ravieelne PD-L1 ja haiguse staadium. Statistilise olulisuse deklareerimise piirväärtus iga efektiivsuse tulemusnäitaja kohta määrati kindlaks Lan-DeMetsi alfa kulufunktsiooni abil, mis ühtlustab O'Brien Flemingu lähenemist (EFS = 0,9899%, pCR = 0,0082%, 2-poolne).

Joonis 1. Ajakohastatud EFS-i analüüsi Kaplani-Meieri kõverad (andmete kuupäev: 10. mai 2024)



Ohustatud patsientide arv

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

NSCLC – Uuring PACIFIC

IMFINZI efektiivsust hinnati uuringus PACIFIC, mis oli randomiseeritud topelttime platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring 713 lokaalselt levinud mitteresetseeritava NSCLC-ga patsiendil. Patsiendid olid 1...42 päeva enne uuringu algust lõpetanud vähemalt kaks tsüklit definitiivset platinapõhist keemiaravi koos kiiritusraviga, ning nende ECOG sooritusvõime staatus oli null või üks. 92% patsientidest oli saanud kiiritusravi kogudoosis 54–66 Gy. Uuringusse ei kaasatud

patsiente, kelle haigus oli pärast keemia- ja kiiritusravi progresseerunud; patsiente, kes olid varem saanud ravi mistahes anti-PD-1 või anti-PD-L1 antikehaga; aktiivse või varasema (kahe aasta vältel enne uuringu algust) dokumenteeritud autoimmuunse haigusega patsiente; immuunpuudulikkuse anamneesiga patsiente; raskete immuunvahendatud kõrvaltoimete anamneesiga patsiente; meditsiiniliste seisunditega patsiente, kes vajasisid süsteemset immunosupressiooni, välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogiline annus; aktiivse tuberkuloosi või B- või C-hepatiidi või HIV-infektsiooniga patsiente ning patsiente, keda oli 30 päeva vältel enne ravi alustamist IMFINZI'ga vaktsineeritud elusvaktsiiniga. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama ravi kas IMFINZI'ga 10 mg/kg (n = 476) või platseeboga 10 mg/kg (n = 237), mida manustati intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni 12 kuud või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või haiguse progresseerumise kinnitumiseni. Randomiseerimine oli stratifitseeritud soo, vanuse (< 65 aastased vs. ≥ 65-aastased) ja suitsetamise staatuse (suitsetaja vs. mitesuitsetaja) alusel. Patsientidele, kelle haigus oli pärast 12 kuud kontrolli all, pakuti võimalust korduvaks raviks kuni haiguse progresseerumiseni. Kasvaja hindamised viidi läbi iga kaheksa nädala järgselt esimese 12 kuu vältel ja seejärel iga 12 nädala järgselt.

Patsiendid kaasati uuringusse hoolimata PD-L1 ekspressiooni tasemest. Võimalusel analüüsiti enne keemia- ja kiiritusravi arhiveeritud kasvajakude, mille tuumorirakkudest (*tumour cells*, TC) määrati tagasiulatuvalt PD-L1 ekspressioon, kasutades VENTANA PD-L1 (SP263) IHC meetodit. Randomiseeritud 713 patsiendist oli 63%-l patsientidest kogutud koeproov piisavalt hea kvaliteediga ja kvantiteediga, et määrata PD-L1 ekspressiooni ja 37% oli teadmata.

Demograafilised ja algtaseme haiguse näitajad olid uuringurühmade vahel tasakaalus. Algtaseme demograafilised näitajad kogu uuringupopulatsioonis olid järgmised: mehed (70%), vanus ≥ 65 eluaastat (45%), vanus ≥ 75 eluaastat (8%), valgenahaline (69%), Aasia päritolu (27%), muu (4%), praegune suitsetaja (16%), varasem suitsetaja (75%), ei ole kunagi suitsetanud (9%), ECOG sooritusvõime staatus null (49%), ECOG sooritusvõime staatus üks (51%). Haiguse tunnused olid järgmised: IIIA staadium (53%), IIIB staadium (45%), histoloogiline alatüüp lamerakk-vähk (46%) ja mitte-lamerakk vähk (54%). Nendest 451 patsiendist, kelle PD-L1 ekspressioon oli määratav, 67%-l oli TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1...24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] ja 33%-l oli TC < 1%.

Uuringu IMFINZI vs. platseebo kaks esmast tulemusnäitajat olid progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad pärast randomiseerimist olid PFS 12 kuud (PFS 12) ja 18 kuud (PFS 18) ning aeg randomiseerimisest kuni teise progresseerumiseni (PFS2). PFS-i hindas ravist mitteteadlik sõltumatu keskne hindamiskomitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) vastavalt RECIST v1.1 kriteeriumitele.

Uuring näitas PFS-i statistiliselt olulist paranemist IMFINZI'ga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga [riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist IMFINZI'ga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga [HR = 0,68 (95% CI: 0,53–0,87), p = 0,00251].

Viie aasta jälgimisperioodi jooksul, jälgimisperioodi mediaan 34,2 kuud, täheldati IMFINZI'ga jätkuvalt paranenud üldist elulemust ja progressioonivaba elulemust võrreldes platseeboga. Esmase analüüsi ja jälgimisperioodi analüüsi üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse tulemuste kokkuvõte on tabelis 6.

Tabel 6. Uuringu PACIFIC efektiivsustulemused

	Esmane analüüs^a		5 aasta jälgimisperioodi analüüs^b	
	IMFINZI (n = 476)	Platseebo (n= 237)	IMFINZI (n = 476)	Platseebo (n= 237)
OS				
Surmade arv (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediaan (kuud) (95% CI)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)	47,5 (38,1...52,9)	29,1 (22,1...35,1)
HR (95% CI)	0,68 (0,53...0,87)		0,72 (0,59...0,89)	
Kahepoolne p-väärtus	0,00251			
OS pärast 24 kuud (%) (95% CI)	66,3% (61,7%...70,4%)	55,6% (48,9%...61,3%)	66,3% (61,8%...70,4%)	55,3% (48,6%...61,4%)
p-väärtus	0,005			
OS pärast 48 kuud (%) (95% CI)			49,7% (45,0%...54,2%)	36,3% (30,1%...42,6%)
OS pärast 60 kuud (%) (95% CI)			42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Sündmuste arv (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)	16,8 (13,0...18,1)	5,6 (4,6...7,8)	16,9 (13,0...23,9)	5,6 (4,8...7,7)
HR (95% CI)	0,52 (0,42...0,65)		0,55 (0,45...0,68)	
p-väärtus	P < 0,0001			
PFS pärast 12 kuud (%) (95% CI)	55,9% (51,0%...60,4%)	35,3% (29,0%...41,7%)	55,7% (51,0%...60,2%)	34,5% (28,3%...40,8%)
PFS pärast 18 kuud (%) (95% CI)	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 pärast 48 kuud (%) (95% CI)			35,0% (29,9%...40,1%)	19,0% (14,4%...26,1%)
PFS pärast 60 kuud (%) (95% CI)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2^c				
PFS2 mediaan (kuud) (95% CI)	28,3 (25,1...34,7)	17,1 (14,5...20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46...0,73)			
p-väärtus	P < 0,0001			

^a Esmane PSF-i analüüs andmekogumise lõppkuupäevaga 13. veebruar 2017. OS-i ja PFS2-analüüs andmekogumise lõppkuupäevaga 22. märts 2018.

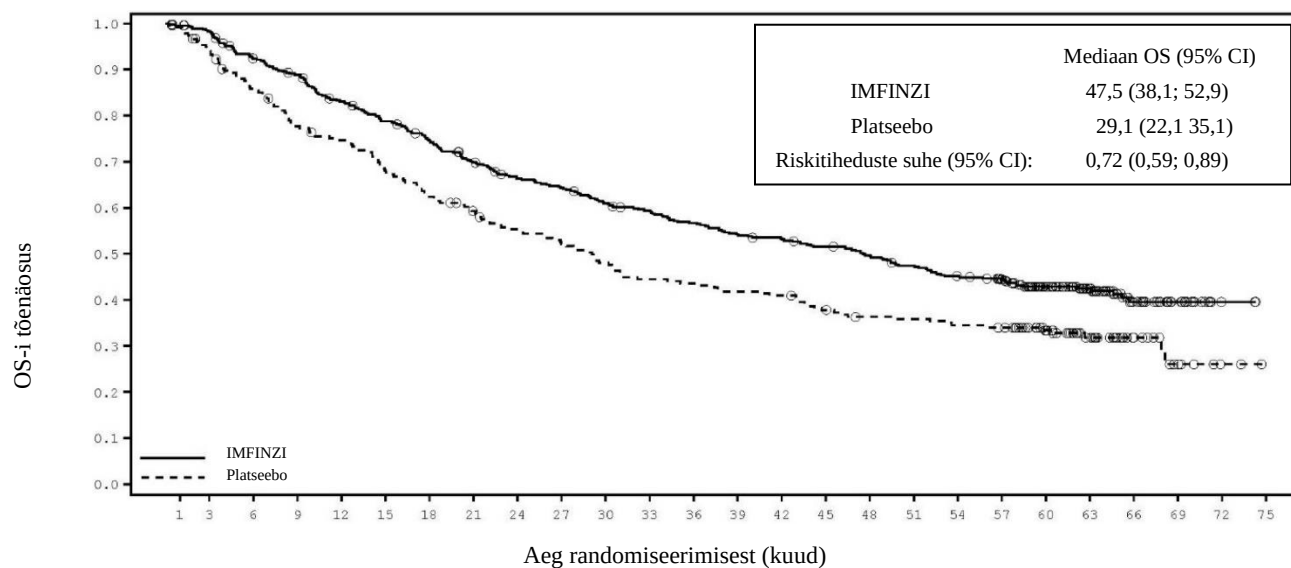
^b OS-i ja PSF-i jälgimisperioodi analüüs andmekogumise lõppkuupäevaga 11. jaanuar 2021.

^c PFS2 on määratletud kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni teise progresseerumise (määratletuna kohaliku kliinilise tavapraktika kohaselt) või surma kuupäevani.

NR (*not reached*): ei ole saavutatud

Üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse 5 aasta jälgimisperioodi Kaplani-Meieri kõverad on näidatud joonistel 2 ja 3.

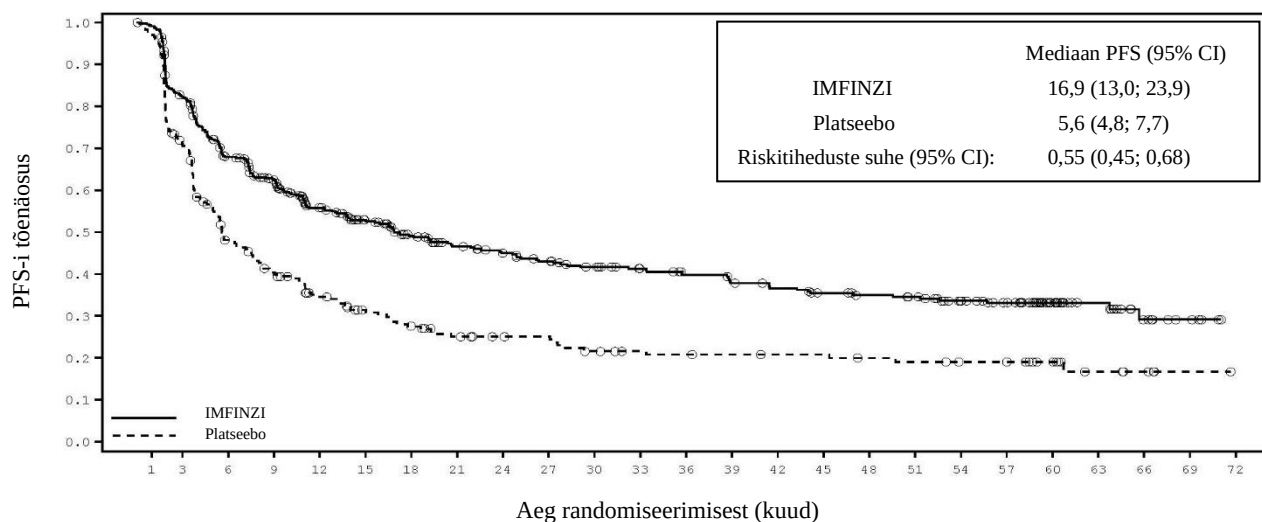
Joonis 2. Kaplani-Meieri OS-i kõver



Ohustatud patsientide arv

Kuu	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
Platseebo	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

Joonis 3. Kaplani-Meieri PFS-i kõver



Ohustatud patsientide arv

Kuu	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
Platseebo	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

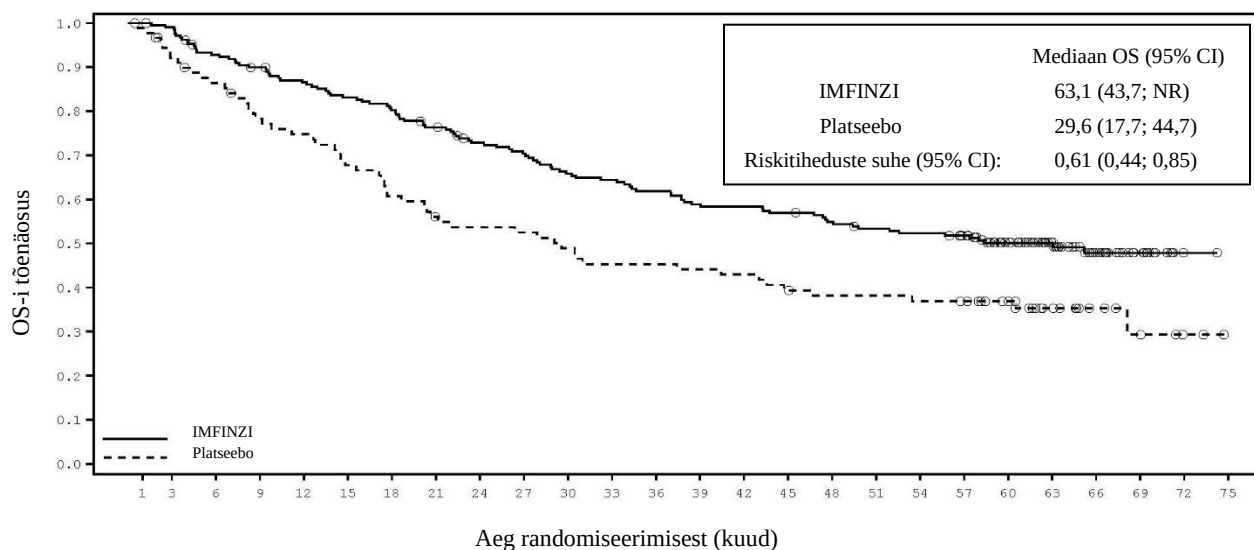
PFS-i ja OS paranemist täheldati IMFINZI'ga ravitud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrldes ühetaoliselt kõigis analüüsitud eelnevalt määratletud alarühmades, sealhulgas etnilise kuuluvuse, vanuse, soo, suitsetamise anamneesi, EGFR-i mutatsiooni staatuse ja kasvaja histoloogia alusel määratletud alarühmades.

Post-hoc PD-L1 ekspressiooni alarühmade analüüs

Täiendavad efektiivsuse hindamised teostati alarühmades lähtuvalt tuumori PD-L1 ekspressiooni tasemest ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) ja patsientidel, kelle PD-L1 staatust ei olnud võimalik kindlaks

määrata (PD-L1 teadmata). 5 aasta jälgimisperioodi PFS-i ja OS-i tulemused on kokku võetud joonistel 4, 5, 6 ja 7.

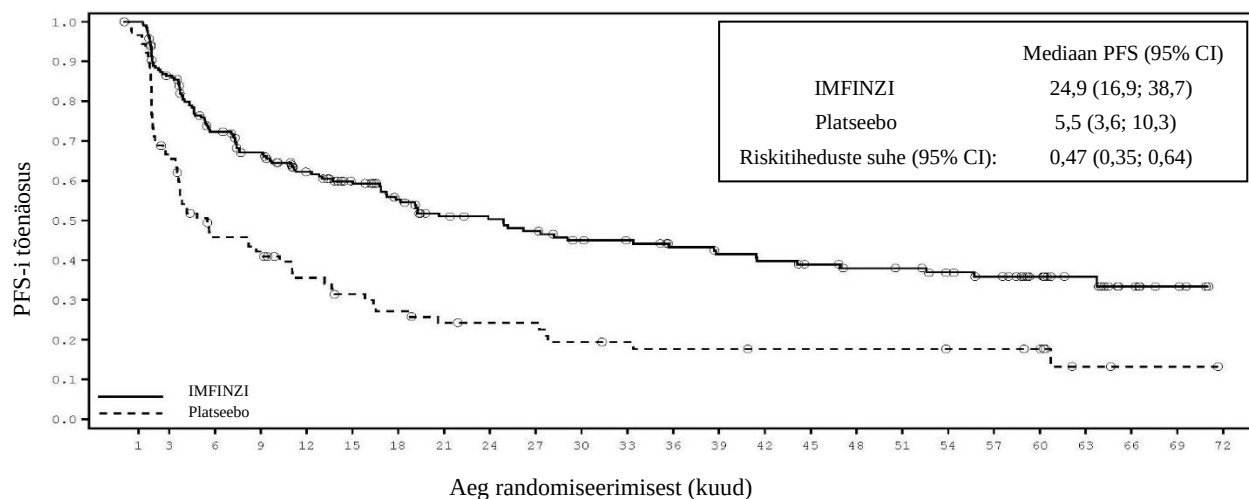
Joonis 4. Kaplani-Meieri OS kõver PD-L1 TC $\geq$ 1%



Ohustatud patsientide arv

Kuud	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

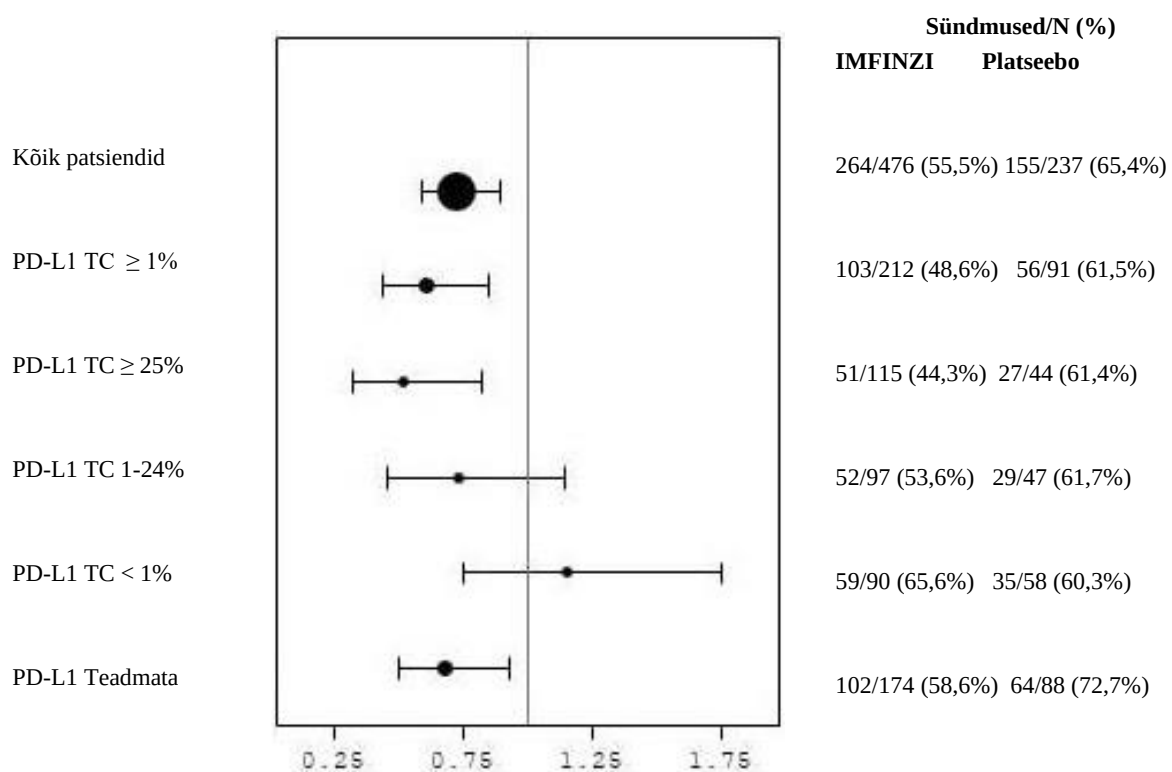
Joonis 5. Kaplani-Meieri PFS kõver PD-L1 TC $\geq$ 1%



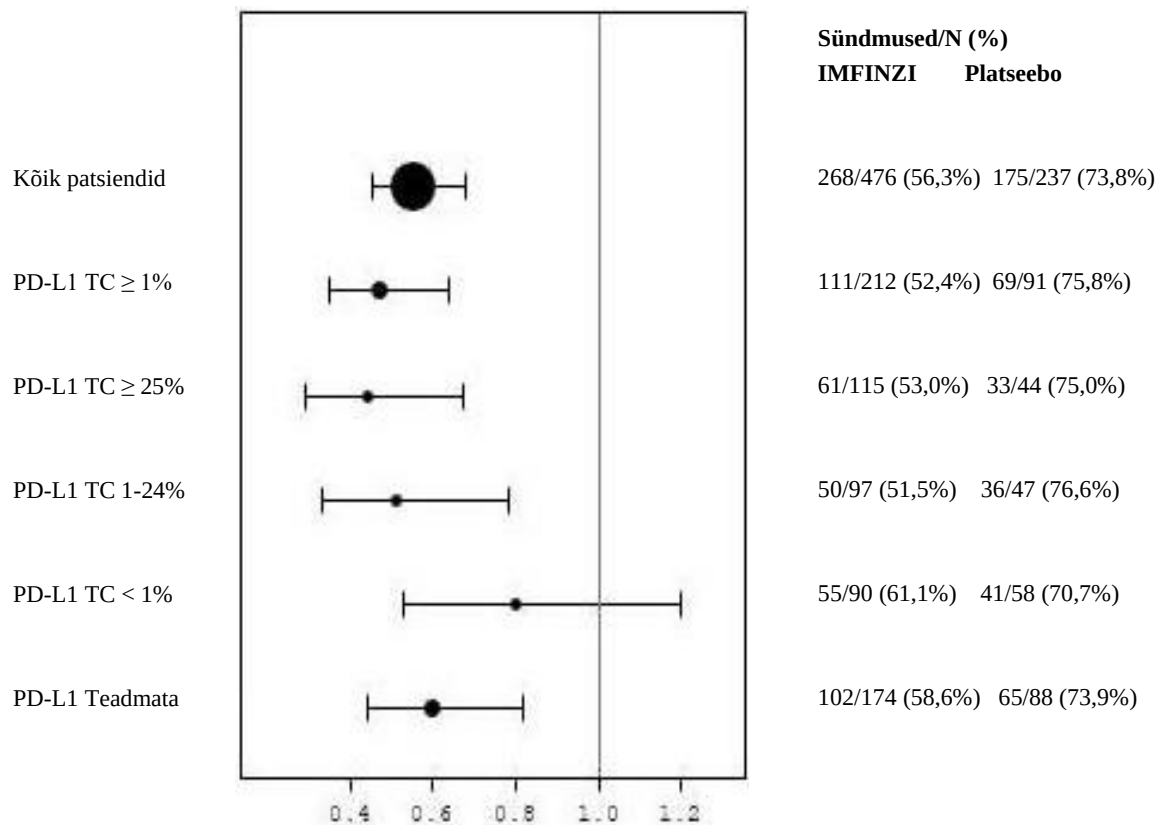
Ohustatud patsientide arv

Kuud	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

Joonis 6. OS-i blobogramm PD-L1 ekspressiooni alarühmade kaupa



Joonis 7. PFS-i blobogramm PD-L1 ekspressiooni alarühmade kaupa



Üldiselt oli durvalumabi ohutusprofiil PD-L1 TC $\geq$ 1% alarühmas vastavuses kogu ravikavatsusliku eesmärgiga uuringupatsientidega, nagu ka PD-L1 TC $<$ 1% alarühmas.

Patsientide poolt teavitatud tulemusnäitajad (Patient-Reported Outcomes, PRO)

Patsientide poolt teavitatud sümptomite, toimetulekuvõime ja tervisega seotud elukvaliteedi (*health-related quality of life*, HRQoL) andmeid koguti EORTC QLQ-C30 küsimustiku ja selle kopsuvähi mooduli (EORTC QLQ-LC13) abil. LC13- ja C30-küsimustikke täideti alghetkel, seejärel iga nelja nädala tagant esimese kaheksa nädala vältel ja edasi iga kaheksa nädala tagant kuni raviperioodi lõpetamise või IMFINZI ravi katkestamiseni toksilisuse või haiguse progresseerumise tõttu. Küsimustiku korrektselt täitnud patsientide osakaal oli IMFINZI ja platseebo rühmades sarnane (kokku 83% vs. 85,1% kõigist hinnatavatest vormidest).

Algtasemel ei täheldatud IMFINZI ja platseebo rühmade vahel erinevust patsientide poolt teavitatud sümptomite, toimetulekuvõime ja HRQoL osas. Kogu uuringu vältel kuni 48. nädalani ei leitud IMFINZI ja platseebo rühmade vahel kliiniliselt olulist erinevust (määratletud kui $\geq$ 10-punktiline erinevus) patsientide teavitatud sümptomite, toimetulekuvõime ja HRQoL osas.

NSCLC – uuring POSEIDON

POSEIDON oli uuring, mis kavandati hindama IMFINZI efektiivsust koos tremelimumabiga või ilma ja kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga. POSEIDON oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring 1013-l metastaatilise NSCLC-ga patsiendil, kelle kasvaja puudus sensibiliseeriv epidermaalse kasvufaktori retseptori (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutatsioon või anaplastilise lümfoomi kinaasi (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) genoomne aberratsioon. Uuringus sobisid osalema histoloogiliselt või tsütoloogiliselt dokumenteeritud metastaatilise NSCLC-ga patsiendid. Patsiendid ei olnud eelnevalt saanud keemiaravi ega mis tahes muud süsteemset ravi metastaatilise NSCLC tõttu. Enne randomiseerimist kinnitati patsientide kasvaja PD-L1 staatus Ventana PD-L1 (SP263) analüüsiga. Patsientidel oli uuringuga liitumise ajal Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO)/ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor 0 või 1.

Uuringust jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: aktiivne või eelnev dokumenteeritud autoimmuunhaigus, aktiivsed ja/või ravimata ajumetastaasid, anamneesis immuunpuudulikkus, süsteemse immunosupressiooni kasutamine 14 päeva jooksul enne ravi alustamist IMFINZI või tremelimumabiga (välja arvatud süsteemsete kortikosteroidide füsioloogilised annused), aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiit või HIV-infektsioon või nõrgestatud elusvaktsiini saamine 30 päeva jooksul enne või pärast ravi alustamist IMFINZI ja/või tremelimumabiga (vt lõik 4.4).

Randomiseerimine stratifitseeriti kasvajakarakude (*tumour cells*, TC) PD-L1 ekspressiooni (TC $\geq$ 50% vs. TC $<$ 50%), haiguse staadiumi (IVA staadium vs. IVB staadium vastavalt Ameerika vähiühendkomitee 8. väljaandele) ja histoloogilise leiuga (mitte-lamerakuline vs. lamerakuline) alusel.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1:1 saama järgmist ravi:

- 1. rühm: IMFINZI 1500 mg koos 75 mg tremelimumabi ja platinapõhise keemiaraviga iga 3 nädala järel 4 tsüklit, millele järgnes IMFINZI 1500 mg manustamine iga 4 nädala järel monoteraapiana. Tremelimumab 75 mg viies annus manustati 16. nädalal koos IMFINZI 6. annusega.
- 2. rühm: IMFINZI 1500 mg ja platinapõhine keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsüklit, millele järgnes IMFINZI 1500 mg manustamine iga 4 nädala järel monoteraapiana.
- 3. rühm: platinapõhine keemiaravi iga 3 nädala järel 4 tsüklit. Patsiendid võisid kliinilise näidustuse korral uurija äranägemisel saada 2 lisatsüklit (kokku 6 tsüklit pärast randomiseerimist).

Kolmes ravirühmas said patsiendid ühte järgmistest platinapõhise keemiaravi skeemidest:

- mitte-lamerakuline NSCLC
 - pemetrekseid 500 mg/m² pluss karboplatiin AUC 5-6 või tsisplatiin 75 mg/m² iga 3 nädala järel. Kui see ei olnud uurija hinnangul vastunäidustatud, võidi manustada pemetrekseedi säilitusravi.

- lamerakuline NSCLC
 - gemtsitabiin 1000 või 1250 mg/m² 1. ja 8. päeval pluss tsisplatiin 75 mg/m² või karboplatiin AUC 5-6 1. päeval iga 3 nädala järel.
- mitte-lamerakuline või lamerakuline NSCLC
 - nab-paklitakseel 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval pluss karboplatiin AUC 5-6 1. päeval iga 3 nädala järel.

Tremelimumabi manustati kuni maksimaalselt 5 annust, välja arvatud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel. Ravi IMFINZI'ga ja histoloogilisel leiul põhinevat pemetrekseedi säilitusravi (kui oli kohaldatav) jätkati kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Kasvaja hindamised viidi läbi 6. ja 12. nädalal pärast randomiseerimise kuupäeva ning pärast seda iga 8 nädala järel kuni kinnitatud objektiivse haiguse progressioonini. Elulemuse hindamised viidi läbi iga 2 kuu järel pärast ravi lõpetamist.

Uuringu esmane kaksiktulemusnäitaja hõlmas PFS-i ja OS-i IMFINZI + plaatinapõhise keemiaravi rühmas vs. ainult plaatinapõhise keemiaravi rühmas. Uuringu põhilised teisesed tulemusnäitajad olid PFS ja OS IMFINZI + tremelimumabi + plaatinapõhise keemiaravi rühmas ja ainult plaatinapõhise keemiaravi rühmas. Teisesed tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR). PFS-i, ORR-i ja DoR-i hinnati BICR teel RECIST v1.1 põhjal.

Demograafilised ja haiguse alg tunnused olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalus. Kogu uuringupopulatsiooni demograafilised alg tunnused olid järgmised: mehed (76,0%), vanus ≥ 65 aastat (47,1%), vanus ≥ 75 aastat (11,3%), vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 27...87 aastat), europiidse rassi esindajad (55,9%), asiaadid (34,6%), mustanahalised või afroameeriklased (2,0%), muud (7,6%), mitte-Hispaania päritolu või latiinod (84,2%), praegune suitsetaja või endine suitsetaja (78,0%), WHO/ECOG PS 0 (33,4%), WHO/ECOG PS 1 (66,5%). Haigustunnused olid järgmised: IVA staadium (50,0%), IVB staadium (49,6%), lamerakulise histoloogia alarühmad (36,9%), mitte-lamerakuline (62,9%), ajumetastaasid (10,5%), PD-L1 ekspressioon TC $\geq 50\%$ (28,8%), PD-L1 ekspressioon TC $< 50\%$ (71,1%).

Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist IMFINZI + tremelimumabi + plaatinapõhise keemiaravi rühmas võrreldes ainult plaatinapõhise keemiaravi rühmaga. IMFINZI + tremelimumabi + plaatinapõhise keemiaravi puhul näidati PFS-i statistiliselt olulist paranemist võrreldes ainult plaatinapõhise keemiaraviga. Tulemused on kokku võetud allpool.

Tabel 7. Uuringu POSEIDON efektiivsustulemused

	1. rühm: IMFINZI+tremelimumab+ plaatinapõhine keemiaravi (n = 338)	3. rühm: plaatinapõhine keemiaravi (n = 337)
OS^a		
Surmade arv (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-väärtus ^c	0,00304	
PFS^a		
Juhtude arv (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-väärtus ^c	0,00031	

	1. rühm: IMFINZI+tremelimumab+ plaatinaapõhine keemiaravi (n = 338)	3. rühm: plaatinaapõhine keemiaravi (n = 337)
ORR, n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Täielik ravivastus, n (%)	2 (0,6)	0
Osaline ravivastus, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR-i mediaan (kuud) (95% CI)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a PFS-i analüüs, andmete kuupäev 24. juuli 2019 (jälgimisperioodi mediaan 10,15 kuud). OS-i analüüs, andmete kuupäev 12. märts 2021 (jälgimisperioodi mediaan 34,86 kuud). Efektiivsust näitavad piirväärtused (1. rühm vs. 3. rühm: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-poolne) määrati kindlaks Lan-DeMets alfa kulufunktsiooni abil, mis ühtlustab O'Brien Flemingi lähenemist. PFS-i hinnati BICR-i abil RECIST v1.1 põhjal.

^b HR on saadud kasutades Coxi pH mudelit, stratifitseerituna PD-L1, histoloogilise leiu ja haiguse staadiumi alusel.

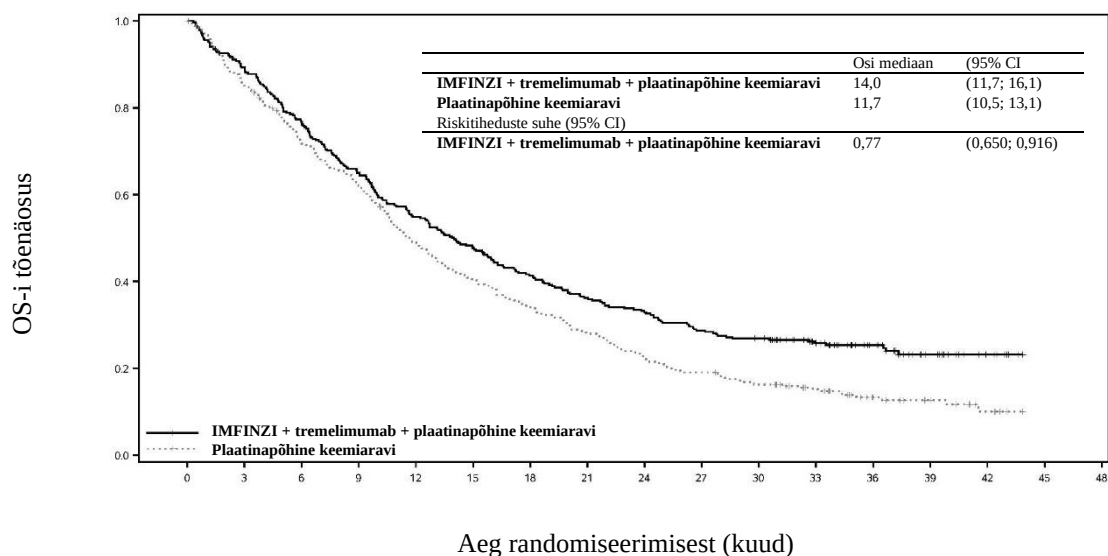
^c 2-poolne p-väärtus põhineb logaritmilisel astaktestil, stratifitseerituna PD-L1, histoloogilise leiu ja haiguse staadiumi alusel.

^d Kinnitatud objektiivne ravivastus.

^e Post-hoc analüüs.

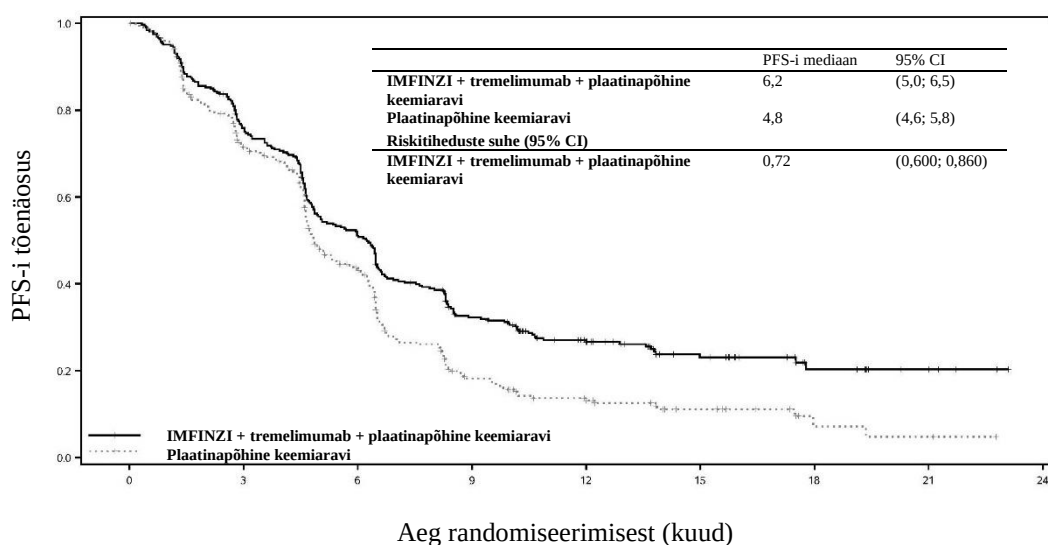
NR=saavutamata, CI=usaldusvahemik

Joonis 8. OS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv																
Kuu	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + plaatinapõhine keemiaravi	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Plaatinapõhine keemiaravi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

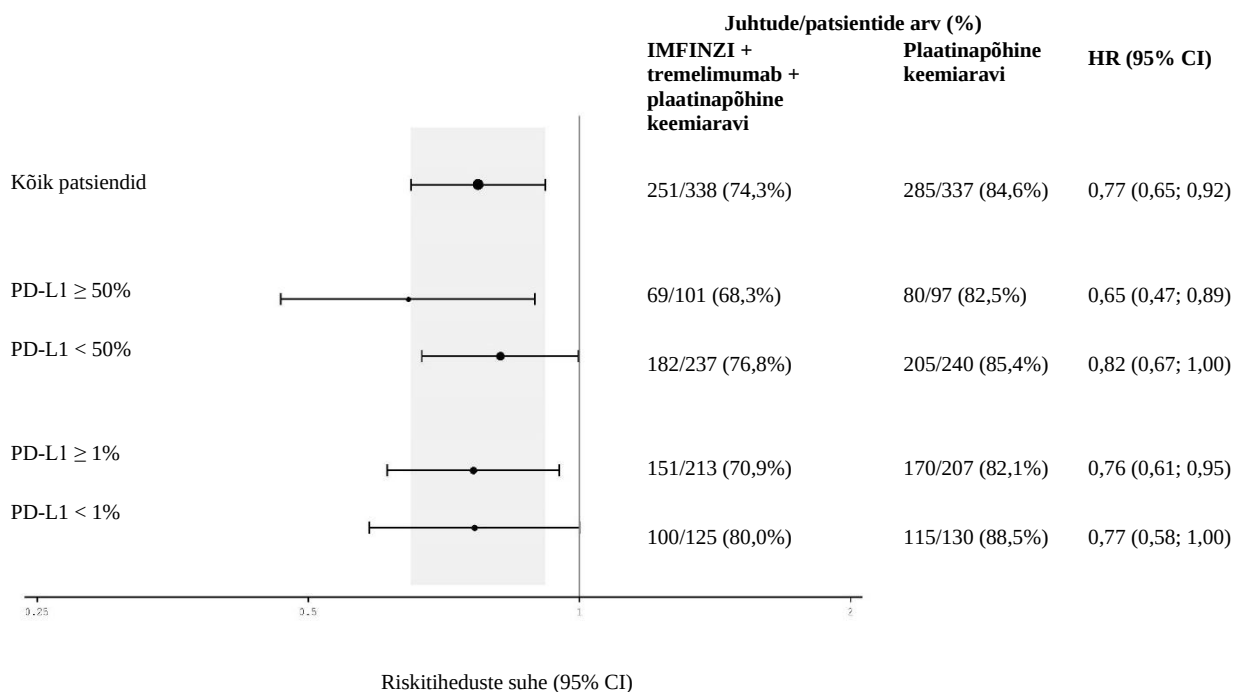
Joonis 9. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv									
Kuu	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + platiinapõhine keemiaravi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platiinapõhine keemiaravi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Joonisel 10 on kokku võetud OS-i efektiivsustulemused kasvaja PD-L1 ekspressiooni järgi eelnevalt kindlaksmääratud alarühma analüüsides.

Joonis 10. OS-i blobogramm PD-L1 ekspressiooni järgi IMFINZI+tremelimumabi+platiinapõhise keemiaravi vs. platiinapõhise keemiaravi korral



Eakad

Uuringus POSEIDON kaasati IMFINZI + tremelimumabi + platiinapõhise keemiaravi rühma (n=35) ja ainult platiinapõhise keemiaravi rühma (n=40) kokku 75 patsienti vanuses ≥ 75 aastat. IMFINZI + tremelimumabi + platiinapõhise keemiaravi rühmas oli OS-i HR 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) võrreldes ainult platiinapõhise keemiaraviga selles uuringu alarühmas. Selle alarühma analüüsi

eksperimentaalse iseloomu tõttu ei saa teha lõplikke järeldusi, kuid eakatele patsientidele mõeldud raviskeemi kaalumisel tuleb olla ettevaatlik.

SCLC – uuring ADRIATIC

ADRIATIC oli uuring, mis kavandati hindama IMFINZI efektiivsust koos tremelimumabiga või ilma. ADRIATIC oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring 730-l histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud LS-SCLC-ga (I...III staadium AJCC 8. väljaande alusel) patsiendil, kelle haigus ei olnud samaaegse keemia- ja kiiritusravi järgselt progresseerunud. I või II staadiumi patsiendid pidid olema uurija hinnangul meditsiiniliselt mitteopereeritavad. Patsiendid said 4 tsükli definitiivset platinapõhist keemiaravi koos kiiritusraviga doosis 60...66 Gy üks kord ööpäevas (QD) 6 nädala jooksul või 45 Gy kaks korda ööpäevas (BID) 3 nädala jooksul, seejärel 1...42 päeva jooksul manustati uuringuravi esimene annus. Uurija äranägemisel võidi pärast keemia- ja kiiritusravi manustada profülaktilist kraniaalset kiiritusravi (*prophylactic cranial irradiation*, PCI) 1...42 päeva jooksul enne uuringuravi esimest annust. Uuringusse kaasamise ajal oli patsientide WHO/ECOG sooritusvõime skoor (*performance status*, PS) 0 või 1.

Uuringust jäeti välja järgmiste seisunditega patsiendid: aktiivne või eelnev dokumenteeritud autoimmuunhaigus 5 aasta jooksul enne uuringu algust, anamneesis aktiivne primaarne immuunpuudulikkus, anamneesis ≥ 2 . astme pneumooniit või aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiit või HIV-infektsioon, samuti aktiivse interstitsiaalse kopsuhaigusega patsiendid. Uuringust jäeti välja ka segatüüpi SCLC ja NSCLC histoloogiaga patsiendid.

Randomiseerimine stratifitseeriti haiguse staadiumi (I/II vs. III) ja PCI saamise (jah vs. ei) alusel. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1 : 1 : 1 saama järgmist ravi:

- 1. rühm: IMFINZI 1500 mg + platseebo iga 4 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes IMFINZI 1500 mg manustamine iga 4 nädala järel.
- 2. rühm: platseebo + teine platseebo iga 4 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes ühe platseebo manustamine iga 4 nädala järel.
- 3. rühm: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg iga 4 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes IMFINZI 1500 mg manustamine iga 4 nädala järel.

Kui kõiki kolme rühma oli randomiseeritud 600 patsienti, lõppes randomiseerimine 3. rühma ja järgmised 130 patsienti randomiseeriti vahekorras 1 : 1 kas 1. või 2. rühma ning nad said kas IMFINZI't 1500 mg iga 4 nädala järel või platseebot iga 4 nädala järel.

Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või maksimaalselt 24 kuud. Kasvaja hindamised viidi läbi iga 8 nädala järel esimese 72 nädala jooksul, seejärel iga 12 nädala järel kuni 96. nädalani ja pärast seda iga 24 nädala järel.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalus. Ravieelsed demograafilised andmed ja haigustunnused IMFINZI ja platseebo rühmades olid järgmised: meessugu (69,1%), vanus ≥ 65 aastat (39,2%), euroopiidse rassi esindajad (50,4%), mustanahalised või afroameeriklased (0,8%), asiaadid (47,5%), muud (1,3%), hispaaniakeelsed või latiinod (4,2%), praegused suitsetajad (22,3%), endised suitsetajad (68,5%), eluaegsed mitesuitsetajad (9,2%), WHO/ECOG PS 0 (48,7%), WHO/ECOG PS 1 (51,3%), I staadium (3,6%), II staadium (9,1%), III staadium (87,4%).

Enne randomiseerimist said kõik patsiendid platinapõhist keemiaravi (66,2% tsisplatiini-etoposiidi, 33,8% karboplatiini-etoposiidi); 72,1% patsientidest said kiiritusravi üks kord ööpäevas (kellest 92,4% said $\geq 60 \dots \leq 66$ Gy QD), 27,9% said kiiritusravi kaks korda ööpäevas (kellest 96,6% said 45 Gy kaks korda ööpäevas) ja 53,8% patsientidest said PCI-d. Ravivastus keemia- ja kiiritusravile oli järgmine: täielik ravivastus (12,3%), osaline ravivastus (73,8%), stabiilne haigus (14,0%).

Uuringu esmased kaksiktulemusnäitajad olid OS ja PFS IMFINZI vs. platseebo kasutamisel. Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulus ORR IMFINZI vs. platseebo kasutamisel. PFS-i ja ORR-i hinnati BICR-i alusel vastavalt RECIST v1.1-le.

Kavandatud vaheanalüüsi ajal näitas uuring OS-i ja PFS-i statistiliselt olulist paranemist IMFINZI puhul võrreldes platseebo. Vt tabel 8 ning joonised 11 ja 12.

Tabel 8. Efektiivsustulemused uuringust ADRIATIC

	1. rühm: IMFINZI (n=264)	2. rühm: platseebo (n=266)
OS ^a		
Surmade arv (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI) ^b	55,9 (37,3; NR)	33,4 (25,5; 39,9)
HR (95% CI) ^c	0,73 (0,569; 0,928)	
p-väärtus ^d	0,01042	
PFS ^e		
Juhtude arv (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI) ^b	16,6 (10,2; 28,2)	9,2 (7,4; 12,9)
HR (95% CI) ^f	0,76 (0,606; 0,950)	
p-väärtus ^d	0,01608	

^a OS-i järelkontrolli kestuse mediaan tsenseeritud patsientidel oli 37,19 kuud IMFINZI rühmas ja 37,24 kuud platseeborühmas.

^b Arvutatud Kaplani-Meieri meetodit kasutades. Mediaani CI on saadud Brookmayeri-Crowley meetodi põhjal.

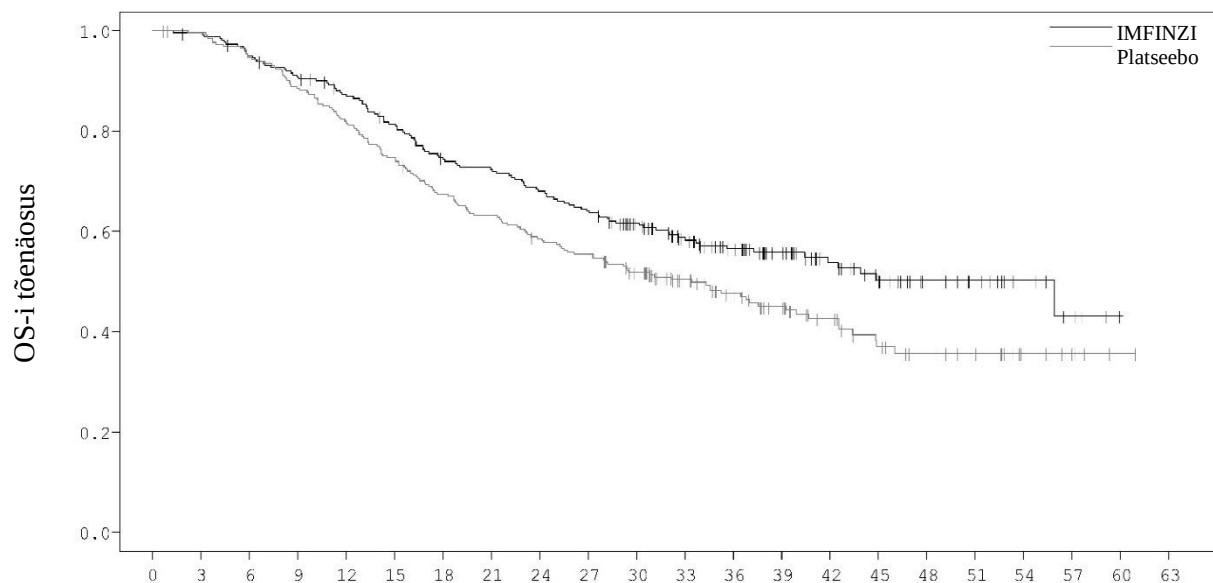
^c HR-i analüüs viidi läbi kasutades stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelit ning 2-poolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil, mida mõlemat on kohandatud PCI saamise järgi.

^d p-väärtus eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi tulemuste põhjal. Tuginedes Lan-DeMetsi alfa kulufunktsiooni O'Brien Flemingi tüüpi piirväärtusel ja täheldatud juhtude tegelikul arvul, oli statistilist olulisust kinnitav piirväärtus OS-i puhul 0,01679 4,5% üldise alfa taseme korral ja PFS-i puhul 0,02805 5% üldise alfa taseme korral (Lan^oand^oDeMets 1983).

^e Hinnatud BICR-i alusel vastavalt RECIST v1.1-le.

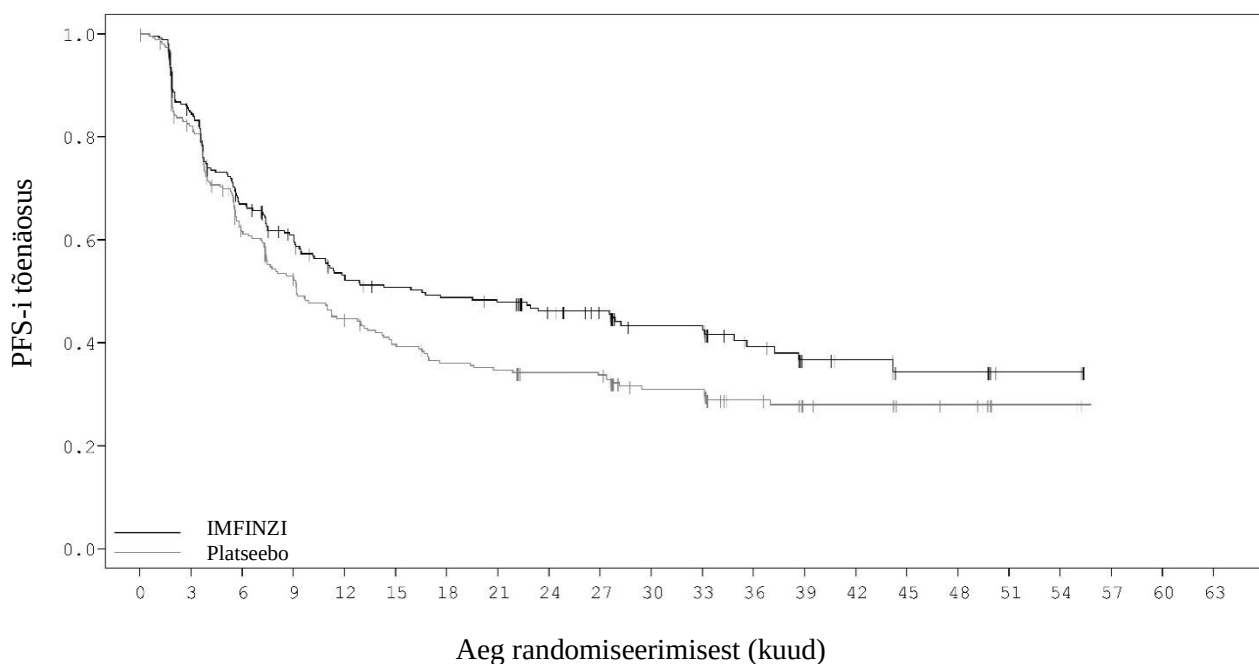
^f HR-i analüüs viidi läbi kasutades stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelit ning 2-poolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil, mida mõlemat on kohandatud TNM staadiumi ja PCI saamise järgi.

Joonis 11. OS-i Kaplani-Meieri kõverad



Aeg randomiseerimisest (kuud)																							
Ohustatud patsientide arv																							
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	
IMFINZI	264	261	248	236	223	207	189	183	172	162	141	110	90	68	51	39	27	19	11	5	1	0	
Platseebo	266	260	247	231	214	195	175	164	151	143	123	97	80	62	44	31	23	19	8	5	1	0	

Joonis 12. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv																						
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
IMFINZI	264	212	161	135	113	105	101	98	84	78	51	51	33	21	19	10	10	4	4	0	0	0
Platseebo	266	208	146	122	100	88	79	76	71	69	47	47	34	23	22	15	14	5	5	0	0	0

SCLC – uuring CASPIAN

Uuringu CASPIAN eesmärk oli hinnata IMFINZI efektiivsust koos tremelimumabiga või ilma selleta kombinatsioonis etoposiidi ja kas karboplatiini või tsisplatiiniga. CASPIAN oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring, kus osales 805 varem ravimata ES-SCLC-ga patsienti, kellel oli

sooritusvõime WHO/ECOG järgi 0 või 1, kehakaal > 30 kg, sobivus platinapõhiseks keemiaraviks SCLC esmavaliku ravina, eeldatav eluiga ≥ 12 nädalat, RECIST 1.1 järgi vähemalt üks sihtkolle ning elundite ja luuüdi funktsioonid piisavad. Asümptomaatiliste või ravitud peaaajumetastaasidega patsiendid olid sobivad. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis rindkere kiiritusravi; anamneesis aktiivne primaarne immuunpuudulikkus; autoimmuunhaigused, sealhulgas paraneoplastiline sündroom (PNS); aktiivne või varasem dokumenteeritud autoimmuunne või põletikuline haigus; kes olid 14 päeva jooksul enne ravi esimest annust kasutanud süsteemseid immunosupressante (välja arvatud füsioloogilises annuses süsteemsed kortikosteroidid); aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiit või HIV-infektsioon; patsiendid, kes olid 30 päeva jooksul enne või pärast ravi alustamist IMFINZI'ga saanud nõrgestatud elusvaktsiini.

Randomiseerimine stratifitseeriti 1. tsükliks planeeritud platinapõhise ravi (karboplatiin või tsisplatiin) järgi.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 saama järgmisi skeeme.

- 1. rühm IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposiid ja kas karboplatiin või tsisplatiin.
- 2. rühm IMFINZI 1500 mg + etoposiid ja kas karboplatiin või tsisplatiin.
- 3. rühm igas 21-päevases tsükliks kas karboplatiin (AUC 5 või 6 mg/ml/min) või tsisplatiin (75...80 mg/m²) 1. päeval ja etoposiid (80...100 mg/m²) intravenoosselt 1., 2. ja 3. päeval, 4...6 tsükliks.

1. ja 2. rühma randomiseeritud patsientidel piirduti etoposiidi ja kas karboplatiini või tsisplatiini manustamisega randomiseerimisele järgnenud 4 tsükli jooksul iga 3 nädala järel. Monoteraapiat IMFINZI'ga jätkati iga 4 nädala järel haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. IMFINZI manustamine monoteraapiana oli lubatud ka pärast haiguse progresseerumist juhul, kui patsient oli kliiniliselt stabiilne ja sai uuringuarsti hinnangul ravist kliinilist kasu.

3. rühma randomiseeritud patsientidel oli lubatud saada kokku kuni 6 tsükliks etoposiidi ja kas karboplatiini või tsisplatiini. Pärast etoposiidi + platinat oli PCI lubatud üksnes 3. rühmas ja uuringuarsti äranägemisel.

Tuumorit hinnati 6. ja 12. nädalal arvates randomiseerimise kuupäevast, seejärel iga 8 nädala tagant kinnitatud objektiivse haiguse progresseerumiseni. Elulemust hinnati alates ravi katkestamisest iga 2 kuu tagant.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid OS IMFINZI + etoposiid + platinat (2. rühm) vs. ainult etoposiid + platinat (3. rühm) ja IMFINZI + tremelimumab + etoposiid + platinat (1. rühm) vs. ainult etoposiid + platinat (3. rühm). Peamine teisene tulemusnäitaja oli PFS. Muud teised tulemusnäitajad olid ORR, OS-i ja PFS-i orientiirid ja PRO. PFS-i ja ORR-i tulemusi hinnati uuringuarsti poolt RECIST v1.1 alusel.

Kahe uuringurühma demograafilised näitajad ja uuringueelsed haiguse karakteristikud olid hästi tasakaalus (268 patsienti 2. rühmas ja 269 patsienti 3. rühmas). Kogu uuringurühma uuringueelsed demograafilised näitajad olid järgmised: mehed (69,6%), vanus ≥ 65 aasta (39,6%), mediaanvanus 63 aastat (vahemik 28 kuni 82 aastat), europiidid (83,8%), aasia päritolu (14,5%), mustanahalised või afroameeriklased (0,9%), muud (0,6%), mitte-hispaania või latiinode (96,1%), praegused või endised suitsetajad (93,1%), polnud kunagi suitsetanud (6,9%), WHO/ECOG PS 0 (35,2%), WHO/ECOG PS 1 (64,8%), IV staadium 90,3%; 24,6% patsientidest said tsisplatiini ja 74,1% patsientidest karboplatiini. 3. rühmas sai 56,8% patsientidest 6 tsükliks etoposiidi + platinat ja 7,8% patsientidest sai PCI-d.

Planeeritud esmasel vaheanalüüsil näitas uuring statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist IMFINZI + etoposiidi + platinaga (2. rühm) vs. ainult etoposiidi + platinaga (3. rühm) [HR = 0,73 (95% CI: 0,591; 0,909), p = 0,0047]. Kuigi olulisust ametlikult ei testitud, näitas IMFINZI + etoposiid + platinat PFS-i paranemist vs. ainult etoposiidi + platinaga [HR = 0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

Kavandatud lõpliku analüüsi (andmekogumise lõppkuupäev: 27. jaanuar 2020) PFS-i, ORR-i ja ravivastuse kestuse (*Duration of Response*, DoR) tulemuste kokkuvõte on tabelis 9. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad on esitatud joonisel 14.

Üldise elulemuse planeeritud pikaajalise OS-i jälgimisperioodi analüüsi (andmekogumise lõppkuupäev: 22. märts 2021) (mediaan 39,3 kuud) tulemused on esitatud tabelis 9. IMFINZI + etoposiidi + plaatina rühmas (2. rühm) näidati üldise elulemuse jätkuvat püsivat paranemist etoposiidi + plaatina rühmaga (3. rühm) võrreldes. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõverad on näidatud joonisel 13.

Tabel 9. Uuringu CASPIAN efektiivsustulemused

	Lõplik analüüs^a		Pikaajalise jälgimisperioodi analüüs^b	
	2. rühm: IMFINZI + etoposiid ja karboplatiin või tsisplatiin (n = 268)	3. rühm: etoposiid ja karboplatiin või tsisplatiin (n = 269)	2. rühm: IMFINZI + etoposiid ja karboplatiin või tsisplatiin (n = 268)	3. rühm: etoposiid ja karboplatiin või tsisplatiin (n = 269)
OS				
Surmade arv (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)	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% CI) ^{b,c}	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
p-väärtus ^d	0,0032		0,0003	
OS 18. kuul (%) (95% CI)	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 36. kuul (%) (95% CI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Juhtude arv (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95% CI) ^c	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS 6. kuul (%) (95% CI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS 12. kuul (%) (95% CI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
ORR n (%) (95% CI)^e	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Täielik ravivastus n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Osaline ravivastus n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
DoR-i mediaan (kuud) (95% CI)^{e,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a Lõplik PFS-i, ORR-i ja DoR-i analüüs andmekogumise lõppkuupäevaga 27. jaanuar 2020.

^b Pikaajalise jälgimisperioodi OS-i analüüs andmekogumise lõppkuupäevaga 22. märts 2021.

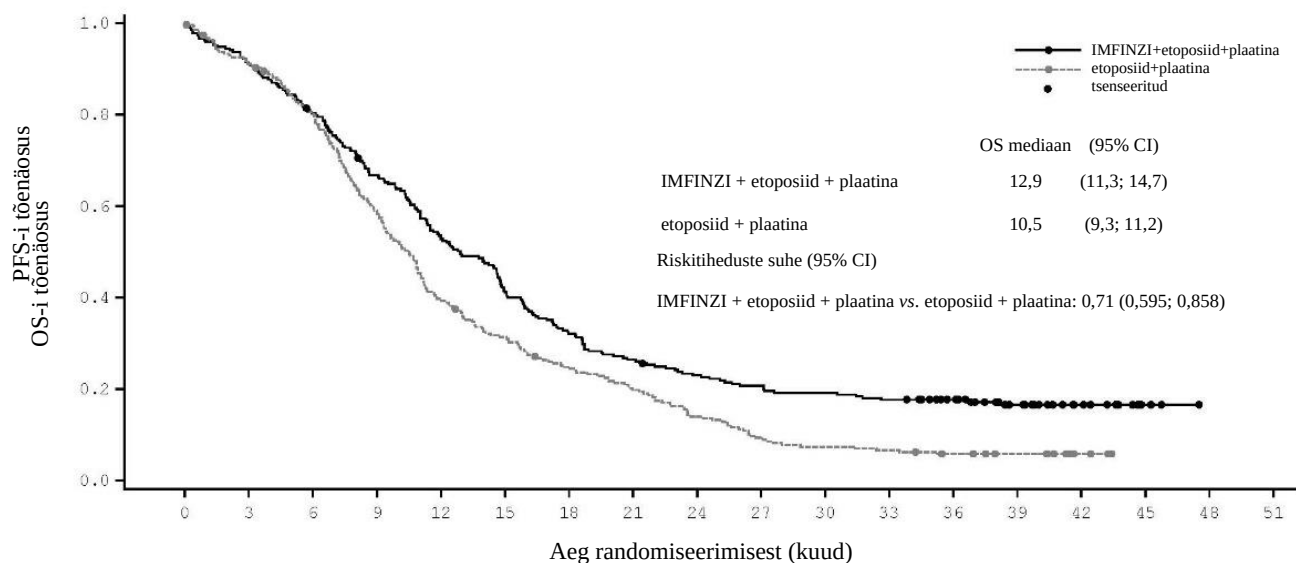
^c Analüüsiks kasutati stratifitseeritud logaritmilist astaktesti, 1. tsükli plaatinaravile (karboplatiin või tsisplatiin) kohandamist, ning kasutades assotsiatsioonimeetodi astakteste.

^d Vaheanalüüsis (andmekogumise lõppkuupäevaga 11. märts 2019) oli OS p-väärtus 0,0047, mis vastas piiriks seatud statistilisele olulisuse nivoole 0,0178-ga 4%-lise kahepoolse alfa puhul, tuginedes Lani-DeMetsi *alfa spending*-funktsioonile koos O'Brien Flemingi tüüpi piiriga koos tegeliku täheldatud sündmuste arvuga.

^e Kinnitatud objektiivne ravivastus.

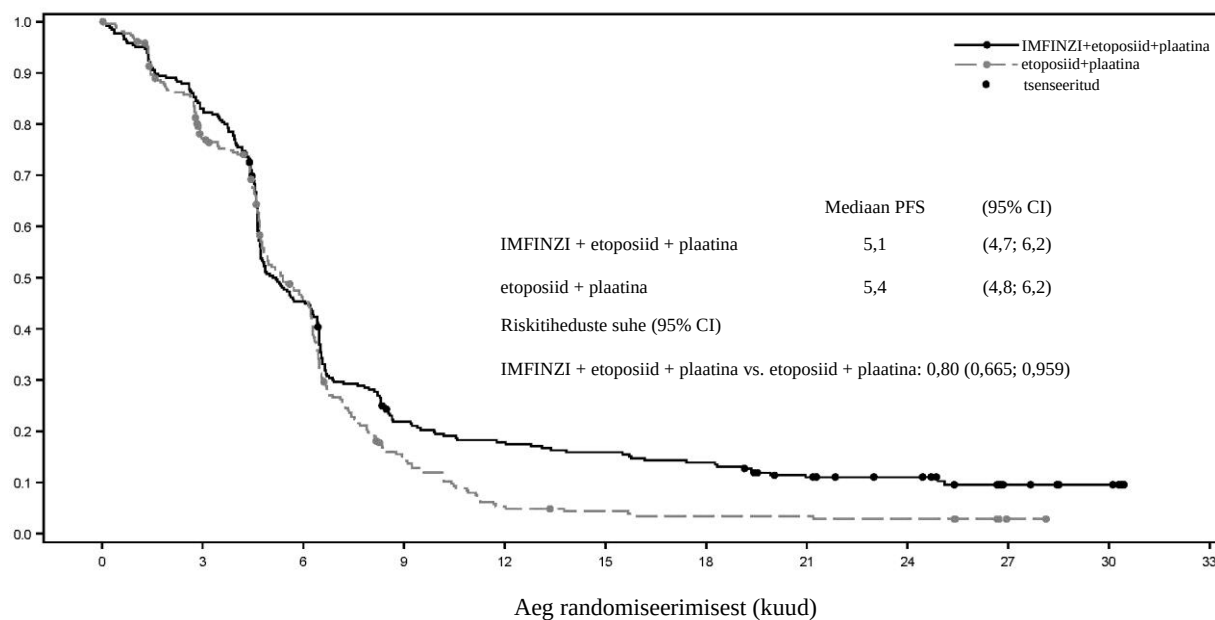
^f Post hoc analüüs.

Joonis 13. OS-i Kaplani-Meieri kõverad



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

Joonis 14. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposiid + plaatina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposiid + plaatina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Alarühmade analüüs

Eelnevalt demograafiliste näitajate, geograafilise piirkonna, karboplatiini või tsisplatiini kasutamise ja haiguse karakteristikute alusel määratletud alarühmades täheldati ühtlaselt paremat OS-i paranemist

patsientidel, kes said IMFINZI't + etoposiidi + platiinat võrreldes nendega, kes said ainult etoposiidi + platiinat.

BTC – uuring TOPAZ-1

Uuring TOPAZ-1 kavandati hindama IMFINZI efektiivsust kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga. TOPAZ-1 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline uuring, kus osales 685 patsienti, kellel oli mitteresetseeritav või metastaatiline BTC (sh intrahepaatiline ja ekstrahepaatiline kolangiokartsinoom ja sapipõie kartsinoom) ning ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Patsiendid ei olnud eelnevalt kaugelearenenud/mitteresetseeritava haiguse ravi saanud. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel tekkis haiguse retsidiiv > 6 kuud pärast operatsiooni ja/või adjuvantravi lõppu. Patsientidel pidi olema piisav organ- ja luuüdi funktsioon ning rahuldav seerumi bilirubiinisaldus ($\leq 2,0 \times$ kõrgem normi ülemisest piirist (*upper limit of normal*, ULN)) ning igasugune kliiniliselt oluline sapiteede obstruktsioon pidi olema enne randomiseerimist lahenenud.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ampullaarne kartsinoom, ajumetastaasid, aktiivne või eelnev dokumenteeritud autoimmuun- või põletikuline haigus, HIV-infektsioon või aktiivsed infektsioonid, sh tuberkuloos või C-hepatiit, või patsiendid, kes kasutasid või olid 14 päeva jooksul enne IMFINZI esimest annust kasutanud immunosupressiivseid ravimeid. Aktiivse HBV-ga patsientidel oli lubatud osaleda juhul, kui nad said viirusvastast ravi.

Randomiseerimine stratifitseeriti haiguse staatuse (algselt mitteresetseeritav vs. retsidiiveerunud) ja esmase kasvaja paikme (intrahepaatiline kolangiokartsinoom vs. ekstrahepaatiline kolangiokartsinoom vs. sapipõie kartsinoom) alusel.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama:

- rühm 1: IMFINZI't 1500 mg manustatuna 1. päeval + gemtsitabiini 1000 mg/m² ja tsisplatiini 25 mg/m² (mõlemaid manustatuna 1. ja 8. päeval) iga 3 nädala (21 päeva) järel kuni 8 tsüklit, millele järgnes IMFINZI 1500 mg manustamine iga 4 nädala järel kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni, või
- rühm 2: platseebot manustatuna 1. päeval + gemtsitabiini 1000 mg/m² ja tsisplatiini 25 mg/m² (mõlemaid manustatuna 1. ja 8. päeval) iga 3 nädala (21 päeva) järel kuni 8 tsüklit, millele järgnes platseebot manustamine iga 4 nädala järel kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kasvaja hindamised viidi läbi iga 6 nädala järel esimese 24 nädala jooksul pärast randomiseerimise kuupäeva ja pärast seda iga 8 nädala järel kuni kinnitatud objektiivse haiguse progressioonini.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli OS ja põhiline teisene tulemusnäitaja PFS. Muud teised tulemusnäitajad olid ORR, DoR ja PRO. PFS-i, ORR-i ja DoR-i hindas uurija RECIST v1.1 alusel.

Demograafilised ja haiguse alg tunnused olid kahe uuringurühma vahel hästi tasakaalus (341 patsienti kuulus rühma 1 ja 344 patsienti rühma 2). Kogu uuringupopulatsiooni demograafilised alg tunnused olid järgmised: mehed (50,4%), vanus < 65 aastat (53,3%), euroopiidse rassi esindajad (37,2%), asiaadid (56,4%), mustanahalised või afroameeriklased (2,0%), muud (4,2%), mitte-Hispaania päritolu või latiinod (93,1%), ECOG PS 0 (49,1%) vs. PS 1 (50,9%), esmane kasvaja paig (maksasisene sapijuha 55,9%, maksaväline sapijuha 19,1% ja sapipõis 25,0%), haiguse staatus [retsidiiveerunud (19,1%) vs. mitteresetseeritav (80,7%), metastaatiline (86,0%) vs. lokaalselt levinud (13,9%)]. PD-L1 ekspressiooni hinnati kasvaja- ja immuunrakkudel, kasutades Ventana PD-L1 (SP263) analüüsi ja TAP (*tumour area positivity*) algoritmi; 58,7%-l patsientidest oli TAP $\geq 1\%$ ja 30,1%-l oli TAP < 1%.

OS-i ja PFS-i testiti vormikohaselt eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi käigus (andmete kuupäev 11. august 2021) pärast 9,8-kuulist järelkontrolli mediaani. Efektiivsustulemused on toodud tabelis 10 ja joonisel 16. OS-i andmete küpsusaste oli 62% ja PFS-i andmetel 84%. IMFINZI + keemiaravi

(rühm 1) puhul näidati statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseebo + keemiaraviga (rühm 2) OS-i ja PFS-i osas.

Tabel 10. Uuringu TOPAZ-1 efektiivsustulemused^a

	IMFINZI + gemtsitabiin ja tsisplatiin (n=341)	Platseebo + gemtsitabiin ja tsisplatiin (n=344)
OS		
Surmade arv (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95% CI) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
p-väärtus ^{c,d}	0,021	
Järelkontrolli mediaan kõigil patsientidel (kuud)	10,2	9,5
PFS		
Juhtude arv (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95% CI) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
p-väärtus ^{c,e}	0,001	
Järelkontrolli mediaan kõigil patsientidel (kuud)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Täielik ravivastus, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Osaline ravivastus, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
DoR-i mediaan (kuud) (95% CI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analüüsi andmed seisuga 11. august 2021.

^b Arvutatud Kaplani-Meieri meetodit kasutades. Mediaani CI on saadud Brookmeyeri-Crowley meetodi põhjal.

^c HR-i analüüs viidi läbi kasutades stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelit ning 2-poolne p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil, mida mõlemat kohandati haiguse staatuse ja esmase kasvajaajamärgi järgi.

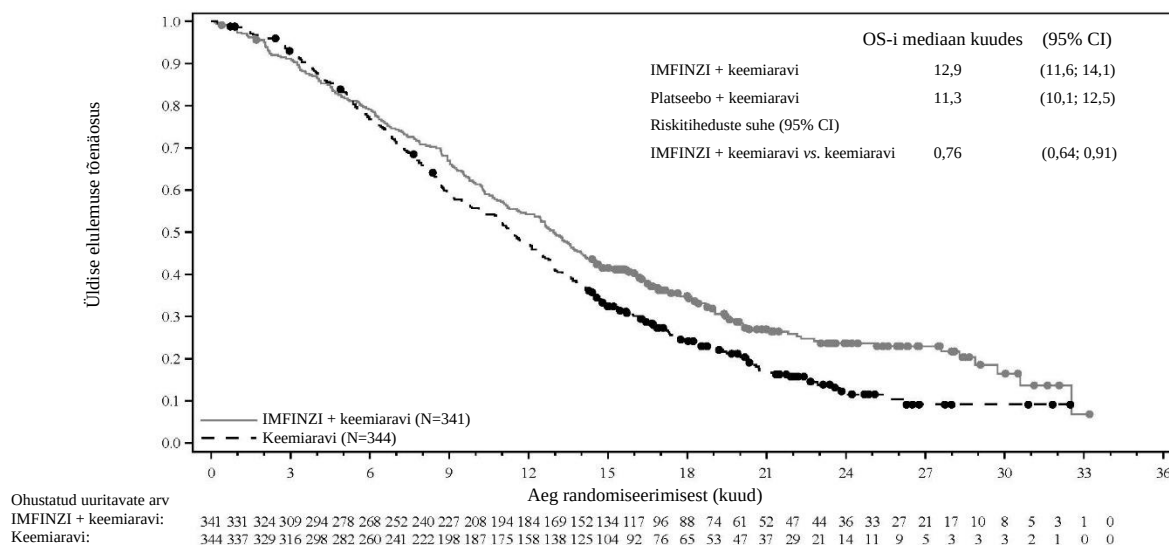
^d Vaheanalüüsi ajal (andmete kuupäev 11. august 2021) oli OS-i p-väärtus 0,021, mis saavutas statistilist olulisust näitava piirväärtuse 0,03 4,9% üldise 2-poolse alfa puhul, mis põhineb Lan-DeMets alfa kulufunktsioonil O'Brien Flemingi tüüpi piirväärtusega täheldatud juhtude tegeliku arvuga.

^e Vaheanalüüsi ajal (andmete kuupäev 11. august 2021) oli PFS-i p-väärtus 0,001, mis saavutas statistilist olulisust näitava piirväärtuse 0,0481 4,9% üldise 2-poolse alfa puhul, mis põhineb Lan-DeMets alfa kulufunktsioonil Pococki tüüpi piirväärtusega täheldatud juhtude tegeliku arvuga.

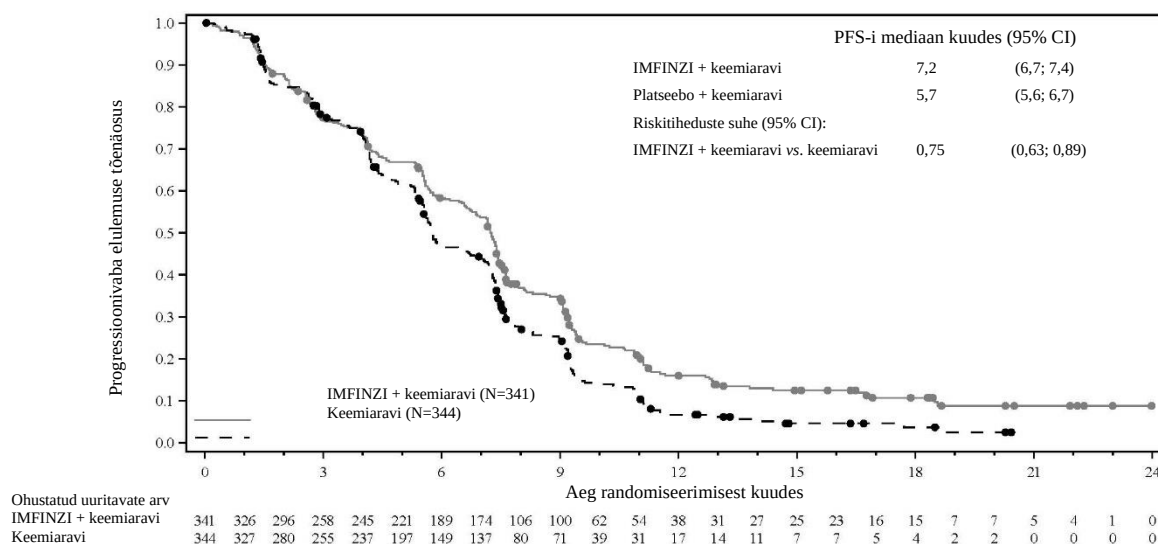
^f Kinnitatud objektiivne ravivastus

OS-i täiendav kavandatud järelkontrolli analüüs (andmete kuupäev 25. veebruar 2022) viidi läbi 6,5 kuud pärast vaheanalüüsi OS-i andmete küpsustasemel 77%. IMFINZI + keemiaravi puhul näidati jätkuvalt OS-i paranemist võrreldes ainult keemiaraviga [HR=0,76, (95% CI: 0,64; 0,91)] ning järelkontrolli mediaan pikenes 12 kuuni.

Joonis 15. OS-i Kaplani-Meieri kõverad, järelkontrolli OS-i analüüs 25. veebruari 2022 andmetega



Joonis 16. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad, üldistav (esmane) analüüs 11. augusti 2021 andmetega



HCC – uuring HIMALAYA

IMFINZI efektiivsust monoterapijana ja kombinatsioonis tremelimumabi 300 mg üksikannusega hinnati uuringus HIMALAYA, mis oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring kinnitatud uHCC-ga patsientidel, kes ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi HCC tõttu. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) staadium C või B (mittesobivad lokoregionaalseks raviks) ja Child-Pugh' skoor A.

Uuringusse ei kaasatud järgmiste seisunditega patsiente: ajumetastaasid või anamneesis ajumetastaasid, B-hepatiidi ja C-hepatiidi koinfektsioon, aktiivne või varasemalt dokumenteeritud seedetrakti verejooks 12 kuu jooksul, mittfarmakoloogilist sekkumist vajanud astsiit 6 kuu jooksul, hepaatiline entsefalopaatia 12 kuu jooksul enne ravi alustamist, aktiivne või varasemalt dokumenteeritud autoimmuun- või põletikuline haigus.

Söögitoru veenilaienditega patsiendid kaasati uuringusse, välja arvatud aktiivse või 12 kuu jooksul enne uuringuga liitumist dokumenteeritud seedetrakti verejooksu puhul.

Randomiseerimine stratifitseeriti makrovaskulaarse invasiooni (MVI) (jah vs. ei), maksahaiguse etioloogia (kinnitatud B-hepatiidi viirus vs. kinnitatud C-hepatiidi viirus vs. muud) ja ECOG sooritusvõime skoori (0 vs. 1) alusel. Uuringus HIMALAYA randomiseeriti 1171 patsienti vahekorras 1:1:1 saama järgmist ravi:

- IMFINZI: durvalumab 1500 mg iga 4 nädala järel;
- tremelimumab 300 mg üksikannusena + IMFINZI 1500 mg, millele järgnes IMFINZI 1500 mg manustamine iga 4 nädala järel;
- sorafeniib 400 mg kaks korda ööpäevas.

Kasvaja hindamised viidi läbi iga 8 nädala järel esimese 12 kuu jooksul ja pärast seda iga 12 nädala järel. Elulemuse hindamised viidi läbi igakuiselt esimese 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist ja pärast seda iga 2 kuu järel.

Esmane tulemusnäitaja oli OS paremus IMFINZI'ga manustatuna koos tremelimumabi üksikannusega võrreldes sorafeniibiga. Põhilised teisesed eesmärgid olid OS mittehalmumus ja järgnevalt paremus IMFINZI monoteeraapiaga võrreldes sorafeniibiga. Muud teisesed tulemusnäitajad olid PFS, uurija hinnatud ORR ja DoR RECIST v1.1 alusel.

Demograafilised ja haiguse alg tunnused olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalus. Kogu uuringupopulatsiooni demograafilised alg tunnused olid järgmised: mehed (83,7%), vanus < 65 aastat (50,4%), euroopiidse rassi esindajad (44,6%), asiaadid (50,7%), mustanahalised või afroameeriklased (1,7%), muu rass (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%), Child-Pugh' skoor A (99,5%), makrovaskulaarne invasioon (25,2%), maksaväline levik (53,4%), AFP algväärtus < 400 ng/ml (63,7%), AFP algväärtus ≥ 400 ng/ml (34,5%), viirusetioloogia: B-hepatiit (30,6%), C-hepatiit (27,2%), nakatumata (42,2%), hinnatavad PD-L1 andmed (86,3%), PD-L1 TAP (*Tumour Area Positivity*) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) analüüs].

Tulemused on esitatud tabelis 11, joonisel 17 ja joonisel 18.

Tabel 11. Uuringu HIMALAYA efektiivsustulemused IMFINZI kasutamisel kombinatsioonis tremelimumabi 300 mg üksikannusega ja IMFINZI kasutamisel monoteeraapiana võrreldes sorafeniibiga

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafeniib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Järeلكontrolli kestus			
Järeلكontrolli mediaan (kuud) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Surmade arv (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)	16,6 (14,1; 19,1)
HR (95% CI) ^{b,c}	0,78 (0,66; 0,92)		-
p-väärtus ^d	0,0035		-
HR (95% CI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Juhtude arv (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)	3,78 (3,68...5,32)	4,07 (3,75...5,49)	3,65 (3,19...3,75)
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (95% CI)	-	1,02 (0,88; 1,19)	
ORR			
ORR, n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Täielik ravivastus, n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafeniib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Osaline ravivastus, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
DoR-i mediaan (kuud)	22,3	18,4	16,8

^a Arvutatud kasutades Kaplani-Meieri pöördmeetodit (ümberpööratud tsenseeritud näitajaga).

^b Tugineb stratifitseeritud Coxi mudeli põhisel kohandamisel ravi, maksahaiguse etioloogia (HBV vs. HCV vs. muud), ECOG (0 vs. 1) järgi.

^c Teostatud kasutades stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhist kohandamist ravi, maksahaiguse etioloogia (HBV vs. HCV vs. muud), ECOG (0 vs. 1) ja makrovaskulaarse invasiooni (jah vs. ei) järgi.

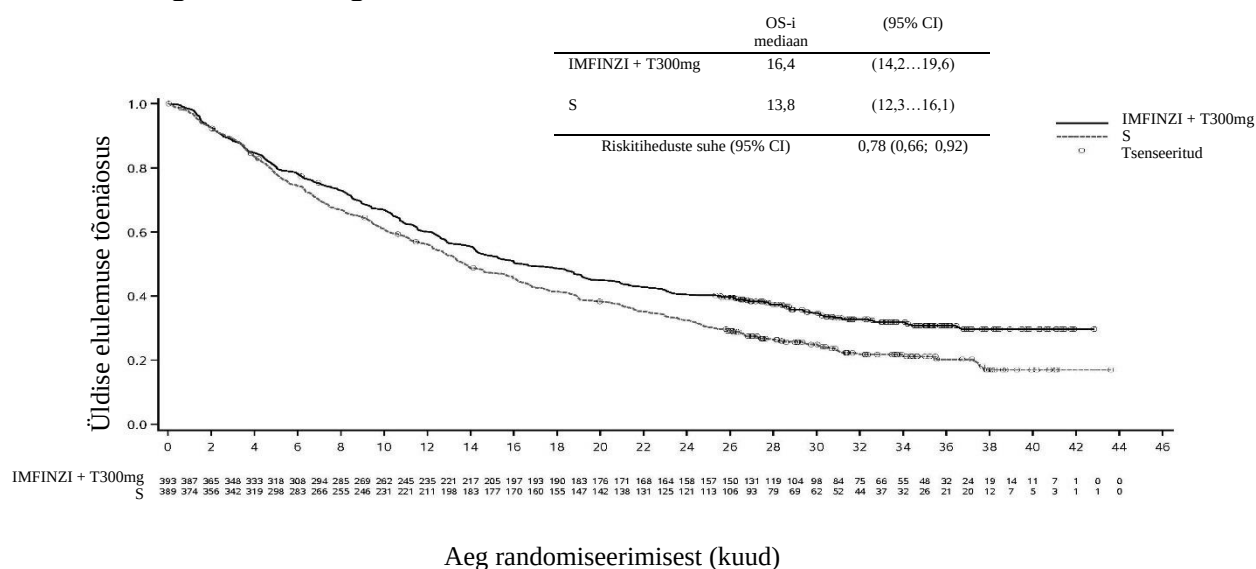
^d Põhineb Lan-DeMets alfa kulufunktsioonil O'Brien Flemingi tüüpi piirväärtusega ja täheldatud juhtude tegeliku arvuga; statistilist olulisust näitav piirväärtus IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. sorafeniibi puhul oli 0,0398 (Lan^oand^oDeMets 1983).

^e HR-i mittehalvemuse piirväärtus (IMFINZI vs. sorafeniib) on 1,08 kasutades 95,67% usaldusvahemikku, mis põhineb Lan-DeMets alfa kulufunktsioonil O'Brien Flemingi tüüpi piirväärtusega ja täheldatud juhtude tegeliku arvuga (Lan^oand^oDeMets 1983). IMFINZI vs. sorafeniibi paremuse testimisel põhinev p-väärtus oli 0,0674 ja ei saavutanud statistilist olulisust.

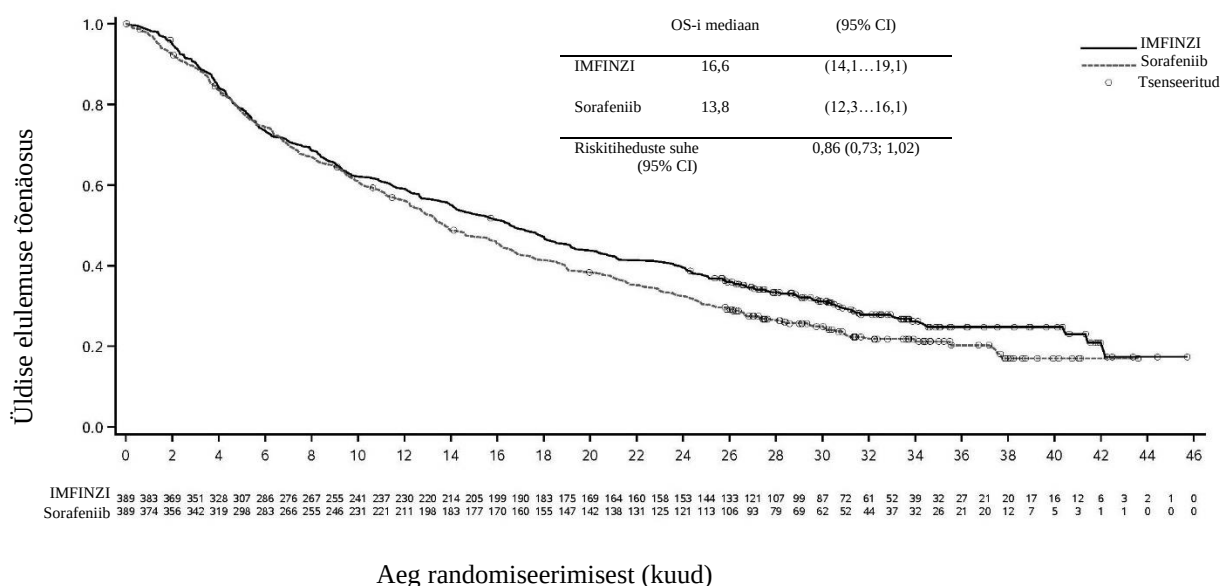
^f Kinnitatud täielik ravivastus.

CI=usaldusvahemik

Joonis 17. OS-i Kaplani-Meieri kõverad IMFINZI kasutamisel kombinatsioonis tremelimumabi 300 mg üksikannusega



Joonis 18. OS-i Kaplani-Meieri kõverad IMFINZI kasutamisel monoteraapiana



Endomeetriumivähk – uuring DUO-E

DUO-E oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, mis hindas esmavaliku platinapõhist keemiaravi kombinatsioonis IMFINZI'ga, millele järgnes IMFINZI manustamine koos olapariibiga või ilma kaugelearenenud või retsidveerunud endomeetriumivähiga patsientidel. Patsientide endomeetriumivähk pidi kuuluma ühte järgmistest kategooriatest: esmakordselt diagnoositud III staadiumi haigus (mõõdetav haigus vastavalt RECIST v1.1-le pärast operatsiooni või diagnostilist biopsiat), esmakordselt diagnoositud IV staadiumi haigus (haigusega või ilma pärast operatsiooni või diagnostilist biopsiat) või haiguse retsidiiv (mõõdetav või mittemõõdetav haigus vastavalt RECIST v1.1-le), kus tervenemise võimalus ainult operatsiooni või kombineeritud ravi tulemusena on väike. Retsidiveerunud haigusega patsientidel oli eelnev keemiaravi lubatud ainult juhul, kui seda manustati adjuvantravina ja aeg keemiaravi viimase annuse manustamise kuupäevast kuni järgnenud retsidiivi tekke kuupäevani oli vähemalt 12 kuud. Uuringusse kaasati erineva histoloogilise leiuga epiteliaalsete endomeetriumi kartsinoomidega (sh kartsinosarkoomid) patsiendid. Uuringust jäeti välja endomeetriumi sarkoomiga patsiendid.

Randomiseerimine stratifitseeriti kasvajakoe valepaardumisreparatsiooni (MMR) geeni staatuse (toimiv vs. defektne), haiguse staatuse (retsidiveerunud vs. esmakordselt diagnoositud haigus) ja geograafilise piirkonna (Aasia vs. ülejäänud maailm) järgi. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1 : 1 : 1 ühte järgmistest rühmadest:

- Rühm 1 (platinapõhine keemiaravi): platinapõhine keemiaravi (paklitakseel ja karboplatiin) iga 3 nädala järel maksimaalselt 6 tsükliks koos durvalumabi platseeboga iga 3 nädala järel. Pärast keemiaravi lõppu said ilma objektiivse haiguse progressioonita patsiendid durvalumabi platseebot iga 4 nädala järel ja olapariibi platseebo tablette kaks korda ööpäevas säilitusravina kuni haiguse progressioonini.
- Rühm 2 (platinapõhine keemiaravi + IMFINZI): platinapõhine keemiaravi (paklitakseel ja karboplatiin) iga 3 nädala järel maksimaalselt 6 tsükliks koos 1120 mg durvalumabiga iga 3 nädala järel. Pärast keemiaravi lõppu said ilma objektiivse haiguse progressioonita patsiendid 1500 mg durvalumabi iga 4 nädala järel koos olapariibi platseebo tablettidega kaks korda ööpäevas säilitusravina kuni haiguse progressioonini.
- Rühm 3 (platinapõhine keemiaravi + IMFINZI + olapariib): platinapõhine keemiaravi (paklitakseel ja karboplatiin) iga 3 nädala järel maksimaalselt 6 tsükliks koos 1120 mg durvalumabiga iga 3 nädala järel. Pärast keemiaravi lõppu said ilma objektiivse haiguse progressioonita patsiendid 1500 mg durvalumabi iga 4 nädala järel koos 300 mg olapariibi tablettidega kaks korda ööpäevas säilitusravina kuni haiguse progressioonini.

Patsiendid, kes lõpetasid ravi kummagi ravimiga (IMFINZI/platseebo või olapariib/platseebo) muul põhjusel kui haiguse progressioon, said jätkata ravi teise ravimiga, kui see oli toksilisuse kaalutluste põhjal uurija äranägemisel patsiendile sobiv.

Ravi jätkati kuni RECIST v1.1 põhjal määratletud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Kasvaja seisundi hindamine viidi läbi iga 9 nädala järel esimese 18 nädala jooksul pärast randomiseerimist ja pärast seda iga 12 nädala järel.

Esmane tulemusnäitaja oli PFS, mis põhines uurija hinnangul vastavalt RECIST v1.1-le. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS, ORR ja DoR.

Uuring näitas PFS-i statistiliselt olulist paranemist ITT populatsioonis plaatinapõhist keemiaravi + IMFINZI't + olapariibi saanud patsientidel võrreldes plaatinapõhise keemiaraviga [HR = 0,55 (95% CI: 0,43; 0,69), $p = < 0,0001$] ning plaatinapõhist keemiaravi + IMFINZI't saanud patsientidel võrreldes plaatinapõhise keemiaraviga [HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,89), $p = 0,003$]. PFS-i analüüsi ajal olid OS-i vaheandmed 28% ulatuses valmis juhtude esinemisega 199 patsiendil 718-st.

Valepaardumisreparatsiooni (MMR) geeni staatus määrati tsentraalselt, kasutades MMR immunohistokeemilise paneeli analüüsi. Kokku 718-st uuringusse randomiseeritud patsiendist 575-l (80%) oli toimiva MMR-geeniga (pMMR) kasvaja staatus ja 143-l (20%) defektse MMR-geeniga (dMMR) kasvaja staatus.

Defektse MMR-geeniga (dMMR) endomeetriumi vähiga patsiendid

dMMR kasvaja staatusiga patsientide seas olid demograafilised andmed ja ravieelsed tunnused ravirühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus. Ravieelsed demograafilised andmed olid kõigi kolme rühma lõikes järgmised: vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 34...85), 41% 65-aastased või vanemad, 1,5% 75-aastased või vanemad, 62% europiidse rassi esindajad, 29% asiaadid ning 2% mustanahalised või afroameeriklased. Haigustunnused olid järgmised: ECOG PS 0 (58%) või 1 (42%), 46% esmakordselt diagnoositud ja 54% retsidiveerunud haigus. Histoloogilised alatüübid olid endometrioidne (83%), segatüüpi epiteliaalne (5%), seroosne (3%), kartsinosarkoom (3%), mittediferentseerunud (2%) ja muu (3%).

dMMR kasvaja staatusiga patsientide tulemused on kokku võetud tabelis 12 ja joonisel 19. PFS-i jälgimisaja mediaan dMMR kasvaja staatusiga tsenseeritud patsientidel oli 15,5 kuud plaatinapõhise keemiaravi + IMFINZI rühmas ja 10,2 kuud plaatinapõhise keemiaravi rühmas. PFS-i analüüsi ajal olid OS-i vaheandmed 26% ulatuses valmis juhtude esinemisega 25 patsiendil 95-st plaatinapõhist keemiaravi + IMFINZI't ja plaatinapõhist keemiaravi saanud patsiendist.

Tabel 12. Efektiivsustulemused uuringus DUO-E (dMMR kasvaja staatusel patsiendid)

	Plaatinaapõhine keemiaravi + IMFINZI N = 46	Plaatinaapõhine keemiaravi N = 49
PFS^{a,b}		
Juhtude arv (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)^c	NR (NR; NR)	7,0 (6,7; 14,8)
HR (95% CI)	0,42 (0,22; 0,80)	-
OS^b		
Juhtude arv (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)^c	NR (NR; NR)	23,7 (16,9; NR)
HR (95% CI)	0,34 (0,13; 0,79)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR^b		
DoR-i mediaan (kuud) (95% CI)^c	NR (NR; NR)	10,5 (4,3; NR)

^a Uuri ja hinnatud.

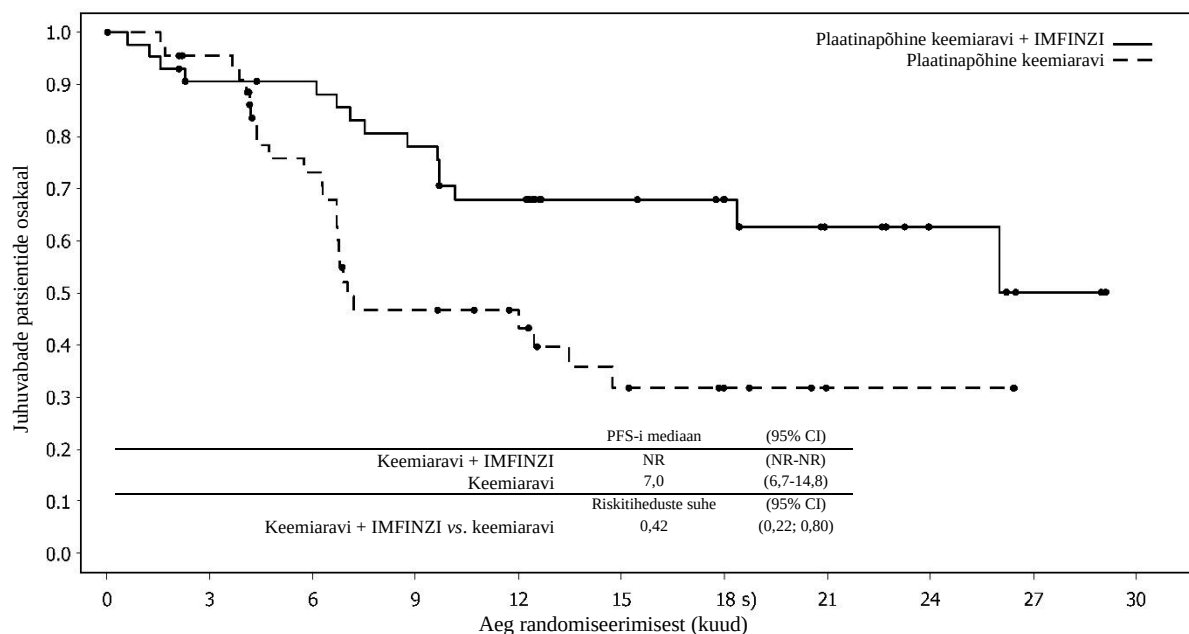
^b Tulemused põhinevad esimesel vaheanalüüsil (andmete kogumise kuupäev: 12. aprill 2023).

^c Arvutatud Kaplani-Meieri meetodil.

^d Ravivastus: parim objektiivne ravivastus kui kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus. Põhineb patsientide arvul ravieelselt mõõdetava haigusega ravirühmas (N = 42 plaatinaapõhise keemiaravi + IMFINZI rühmas, N = 42 plaatinaapõhise keemiaravi rühmas).

CI = usaldusvahemik, HR = riskitiheduste suhe, NR = saavutamata.

Joonis 19. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad uuringus DUO-E (dMMR kasvaja staatusel patsiendid)



Ohustatud patsientide arv

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

Toimiva MMR-geeniga (pMMR) endomeetriumi vähiga patsiendid

pMMR kasvaja staatusega patsientide seas olid demograafilised andmed ja ravieelsed tunnused ravirühmade vahel üldiselt hästi tasakaalus. Ravieelsed demograafilised andmed olid kõigi kolme rühma lõikes järgmised: vanuse mediaan 64 aastat (vahemik: 22...86), 48% 65-aastased või vanemad, 8,1% 75-aastased või vanemad, 56% euroopiidse rassi esindajad, 30% asiaadid ning 6% mustanahalised või afroameeriklased. Haigustunnused olid järgmised: ECOG PS 0 (69%) või 1 (31%), 47% esmakordselt diagnoositud ja 53% retsiveerunud haigus. Histoloogilised alatüübid olid endometrioidne (54%), seroosne (26%), kartsinosarkoom (8%), segatüüpi epiteeliline (4%), selgerakuline (3%), mittediferentseerunud (2%), mutsinoosne (< 1%) ja muu (3%).

pMMR kasvaja staatusega patsientide tulemused on kokku võetud tabelis 13 ja joonisel 20. Jälgimisaja mediaan pMMR kasvaja staatusega tsenseeritud patsientidel oli 15,2 kuud platinapõhise keemiaravi + IMFINZI + olapariibi rühmas ja 12,8 kuud platinapõhise keemiaravi rühmas.

PFS-i analüüsi ajal olid OS-i vaheandmed 29% ulatuses valmis juhtude esinemisega 110 patsiendil 383-st platinapõhist keemiaravi + IMFINZI't + olapariibi ja platinapõhist keemiaravi saanud patsiendist.

Tabel 13. Efektiivsustulemused uuringus DUO-E (pMMR kasvaja staatusega patsiendid)

	Platinapõhine keemiaravi + IMFINZI + olapariib N = 191	Platinapõhine keemiaravi N = 192
PFS^{a,b}		
Juhtude arv (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
PFS-i mediaan (kuud) (95% CI)^c	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
HR (95% CI)	0,57 (0,44; 0,73)	-
OS^b		
Juhtude arv (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)^c	NR (NR; NR)	25,9 (25,1; NR)
HR (95% CI)	0,69 (0,47; 1,00)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR^b		
DoR-i mediaan (kuud) (95% CI)^c	18,7 (10,5; NR)	7,6 (7,1; 10,2)

^a Uuri ja hinnatud.

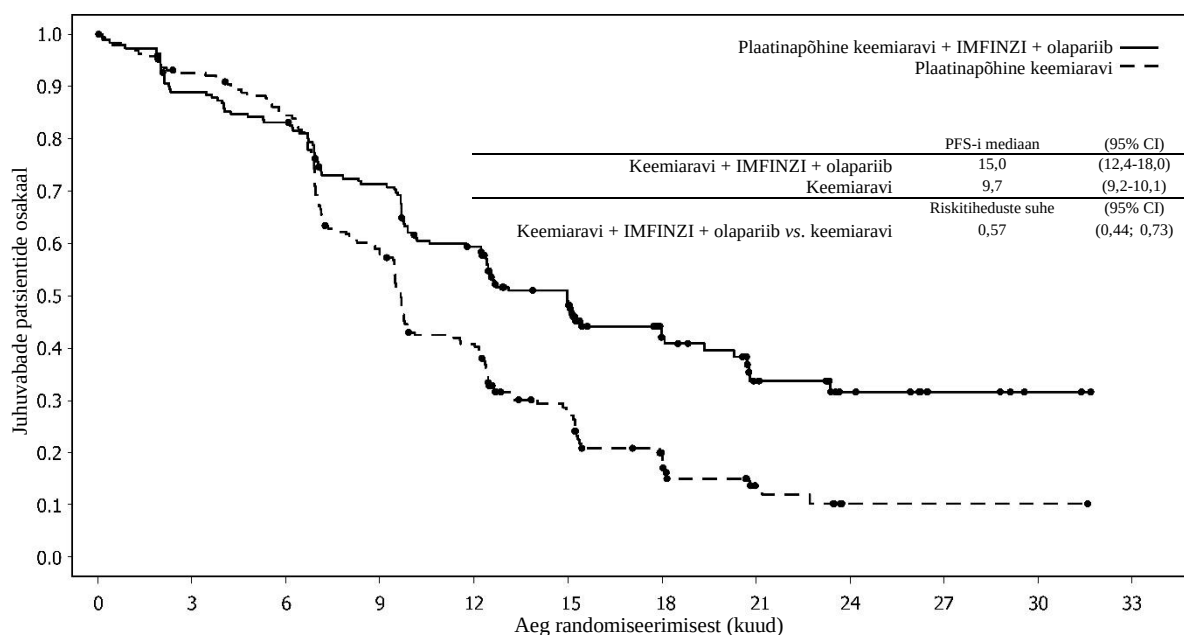
^b Tulemused põhinevad esimesel vaheanalüüsil (andmete kogumise kuupäev: 12. aprill 2023).

^c Arvutatud Kaplani-Meieri meetodil.

^d Ravivastus: parim objektiivne ravivastus kui kinnitatud täielik ravivastus või osaline ravivastus. Põhineb patsientide arvul ravieelselt mõõdetava haigusega ravirühmas (N = 147 platinapõhise keemiaravi + IMFINZI + olapariibi rühmas, N = 156 platinapõhise keemiaravi rühmas).

CI = usaldusvahemik, HR = riskitiheduste suhe, NR = saavutamata.

Joonis 20. PFS-i Kaplani-Meieri kõverad uuringus DUO-E (pMMR kasvaja staatuselga patsiendid)



Ohustatud patsientide arv:

Plaatinapõhine keemiaravi + IMFINZI + olapariib	191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Plaatinapõhine keemiaravi	192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

pMMR kasvaja staatuselga patsientide seas oli PFS HR 0,44 (95% CI: 0,31; 0,61) PD-L1 ekspressiooni positiivse staatuselga patsientidel (236/383; 62%) ja 0,87 (95% CI: 0,59; 1,28) PD-L1 ekspressiooni negatiivse staatuselga patsientidel (140/383; 37%) plaatinapõhise keemiaravi + IMFINZI + olapariibi rühmas võrreldes plaatinapõhise keemiaravi rühmaga. PD-L1 ekspressiooni positiivsust määratleti kui kasvajapiirkonna positiivsuse (TAP) skoori $\geq 1\%$.

Lihasinvasiivne kusepõievähk (MIBC) – uuring NIAGARA

NIAGARA oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, mis kavandati hindama ravi efektiivsust MIBC patsientidel IMFINZI kasutamisel kombinatsioonis gemtsitabiini ja tsisplatiiniga neoadjuvantravina, millele järgnes IMFINZI monoterapia adjuvantravina. Uuringusse randomiseeriti 1063 patsienti, kes olid radikaalse tsüstektomia kandidaadid ning ei olnud saanud eelnevat süsteemset keemiaravi ega immuunravi MIBC tõttu, mille kliiniline staadium oli T2-T4aN0/1M0. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli histoloogiliselt isoleeritud mitteuroteliaalne vähk, väikeserakuline vähk ja muu kui kusepõie (st kusejuha, kusiti või neeruvaagna) uroteeli primaarne vähk, aktiivne või eelnev dokumenteeritud autoimmuunhaigus, aktiivne tuberkuloos või B- või C-hepatiit või HIV-infektsioon või kes kasutasid immunosupressiivset ravimit 14 päeva jooksul enne durvalumabi esimest annust, välja arvatud süsteemseid kortikosteroide füsioloogilistes annustes või premedikatsioonina.

Randomiseerimine stratifitseeriti kasvaja kliinilise staadiumi T2N0 vs. > T2N0 (sealhulgas T2N1, T3 ja T4a), neerufunktsiooni (piisav neerufunktsioon: kreatiniini kliirens [CrCl] ≥ 60 ml/min vs. piiripealne neerufunktsioon: CrCl ≥ 40 ml/min kuni < 60 ml/min) ja PD-L1 ekspressiooni (kõrge vs. madal/negatiivne) staatusel järgi. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama perioperatiivset

IMFINZI't koos neoadjuvantse keemiaraviga (1. rühm) või ainult neoadjuvantset keemiaravi (2. rühm):

- 1. rühm (IMFINZI + keemiaravi): IMFINZI 1500 mg + gemtsitabiin 1000 mg/m² ja tsisplatiin 70 mg/m² iga 3 nädala järel 4 tsükli enne operatsiooni, millele järgnes IMFINZI 1500 mg manustamine iga 4 nädala järel kuni 8 tsükli pärast operatsiooni, või
- 2. rühm (keemiaravi): gemtsitabiin 1000 mg/m² ja tsisplatiin 70 mg/m² iga 3 nädala järel 4 tsükli enne operatsiooni ilma operatsioonijärgse ravita.

Piiripealse neerufunktsiooniga patsiendid said tsisplatiini jagatud annuses – 35 mg/m² iga tsükli 1. ja 8. päeval.

RECIST 1.1 kasvaja hindamine viidi läbi enne ravi alustamist ja pärast neoadjuvantravi lõppu (enne operatsiooni). Pärast operatsiooni tehti RECIST 1.1 kasvaja hindamised iga 12 nädala järel esimese 24 kuu jooksul, siis iga 24 nädala järel 36 kuu jooksul ja pärast seda iga 52 nädala järel kuni haiguse progressiooni, uuringu lõpu või surmani.

Esmased tulemusnäitajad olid patoloogiline täielik ravivastus (pCR) patoloogia tsentraalse pimehindamise alusel ja juhuvaba elulemus (EFS) sõltumatu tsentraalse pimehindamise (BICR) alusel. Üldine elulemus (OS) oli põhiline teisene tulemusnäitaja.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid 1. rühma kuuluva 533 patsiendi ja 2. rühma kuuluva 530 patsiendi vahel üldiselt hästi tasakaalus. Ravieelsed demograafilised andmed olid järgmised: meessugu (81,8%), vanus < 65 aastat (46,9%), europiidse rassi esindajad (67%), asiaadid (27,9%), mustanahalised või afroameeriklased (0,9%), muud (0,8%), hispaaniakeelsed või latiinod (8,0%), ning ECOG PS 0 (78%) vs. PS 1 (22%). Haigustunnused olid järgmised: kasvaja staadium T2N0 (40,3%) ja > T2N0a (59,7%), regionaalsed lümfisõlmed N0 (94,5%) ja N1 (5,5%), piisav neerufunktsioon (81,1%) ja piiripealne neerufunktsioon (18,9%) ning PD-L1 ekspressiooni staatus kõrge (73,1%) ja madal/negatiivne (26,9%). Histoloogilised alatüübid olid uroteliaalne kartsinoom (84,5%), lamerakulise diferentseerumisega uroteliaalne kartsinoom (8,2%), segatüüpi histoloogiaga uroteliaalne kartsinoom (5,0%) ja glandulaarse diferentseerumisega uroteliaalne kartsinoom (2,4%).

Uuringu kogupopulatsioonis tehti radikaalne tsüstektomia 469 patsiendile (88,0%) 1. rühmas ja 441 patsiendile (83,2%) 2. rühmas.

Tulemused on esitatud tabelis 14, joonisel 21 ja joonisel 22.

Tabel 14. Uuringu NIAGARA efektiivsustulemused

	IMFINZI + keemiaravi (N=533)	Keemiaravi (N=530)
EFS ^a		
Juhtude arv (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
EFS-i mediaan (kuud) (95% CI) ^b	NR (NR; NR)	46,1 (32,2; NR)
HR (95% CI) ^c	0,68 (0,56; 0,82)	
2-poolne p-väärtus ^{d,e}	< 0,0001	
pCR ^f		
Ravivastusega patsientide arv	180	137
Ravivastuse määr, % (95% CI) ^g	33,8 (29,8; 38,0)	25,8 (22,2; 29,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^h	1,49 (1,14; 1,96)	
2-poolne p-väärtus ^h	0,0038	

	IMFINZI + keemiaravi (N=533)	Keemiaravi (N=530)
OS^a		
Juhtude arv (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
OS-i mediaan (kuud) (95% CI)^b	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR (95% CI) ^c	0,75 (0,59; 0,93)	
2-poolne p-väärtus ^{d,e}	0,0106	

^a Tulemused põhinevad kavandatud vaheanalüüsil (andmete kuupäev: 29. aprill 2024), mis leidis aset 68 kuud pärast uuringu algust.

^b Arvutatud Kaplani-Meieri meetodit kasutades.

^c Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil, kus stratifitseerimistegurid on kasvaja staadium [T2N0 vs. > T2N0], neerufunktsioon [piisav vs. piiripealne] ja PD-L1 staatus [kõrge vs. madal/negatiivne].

^d Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil, kus stratifitseerimistegurid on kasvaja staadium [T2N0 vs. > T2N0], neerufunktsioon [piisav vs. piiripealne] ja PD-L1 staatus [kõrge vs. madal/negatiivne].

^e Statistilise olulisuse deklareerimise piirväärtus esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate (pCR-i määr, EFS) ja põhilise teisese tulemusnäitaja (OS) puhul määrati kindlaks mitmese testimise protseduuri abil, kasutades *alpha-exhaustive recycling* meetodit. Vaheanalüüsis EFS-ile ja OS-ile määratud alfa põhines Lan-DeMetsi alfa kulufunktsioonil O'Brien Flemingu lähenemisega (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, 2-poolne).

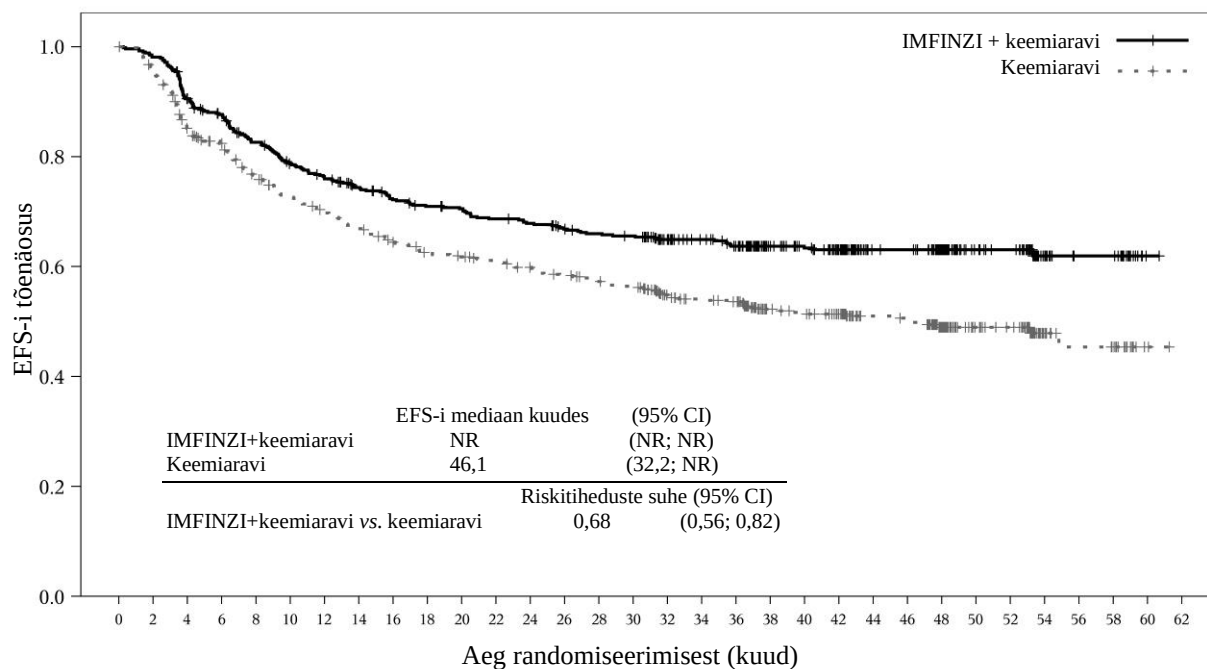
^f Põhineb pCR-i lõplikul analüüsil (andmete kuupäev: 14. jaanuar 2022).

^g CI arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.

^h Saadud stratifitseerimistegurite (neerufunktsioon [piisav vs. piiripealne], kasvaja staadium [T2N0 vs. > T2N0] ja PD-L1 staatus [kõrge vs. madal/negatiivne]) IVRS-i alusel) järgi kohandatud logistilist regressiooni kasutades.

CI = usaldusvahemik, HR = riskitiheduste suhe, NR = saavutamata

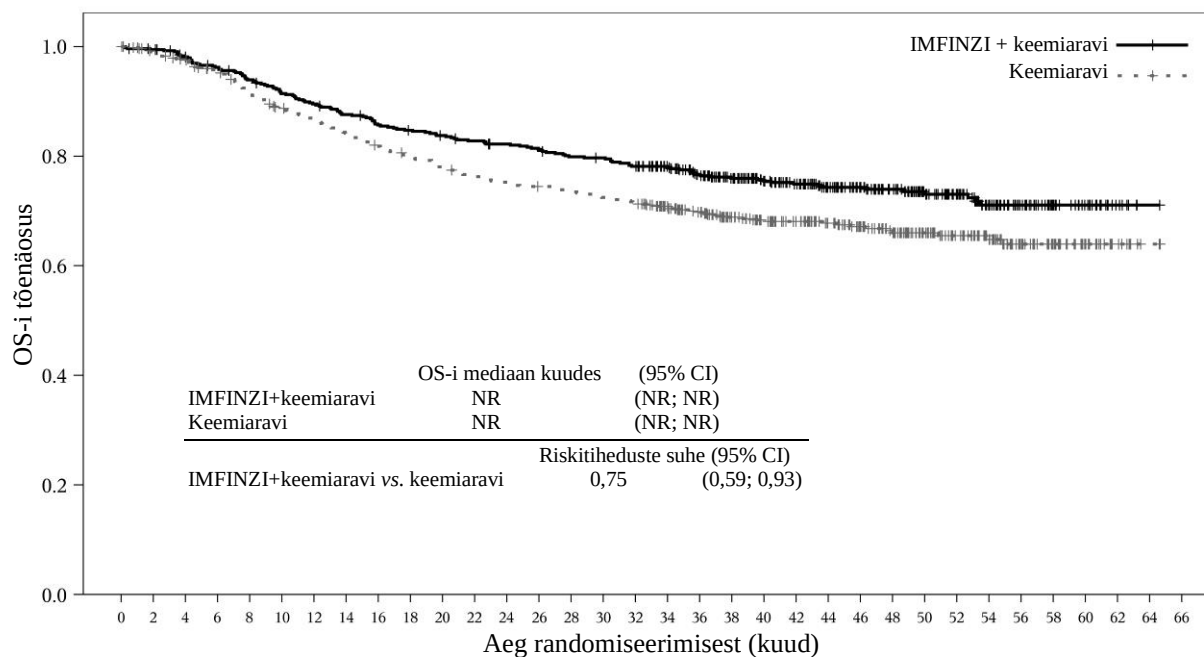
Joonis 21. EFS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv:

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

Joonis 22. OS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv:

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

Alarühmade analüüs

Kasvaja staadiumil põhinevas uurivas analüüsis oli EFS-i HR kliinilise staadiumiga > T2N0 patsientide alarühmas (N = 635) 0,61 (95% CI: 0,48; 0,78) ja kliinilise staadiumiga T2N0 patsientide alarühmas (N = 428) 0,81 (95% CI: 0,60; 1,10). OS-i HR oli kliinilise staadiumiga > T2N0 patsientide alarühmas 0,67 (95% CI: 0,50; 0,89) ja kliinilise staadiumiga T2N0 patsientide alarühmas 0,89 (95% CI: 0,62; 1,29).

MATTERHORN oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline III faasi uuring, mille eesmärk oli hinnata IMFINZI efektiivsust kombinatsioonis FLOT (5-FU, leukovoriin, oksaliplatiin, dotsetakseel) keemiaraviga neoadjuvant- ja adjuvantravina, millele järgnes adjuvantne IMFINZI monoterapia, resetseeritava mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga (IIA kuni IVA staadium [AJCC, 8. väljaanne]) patsientidel. Uuringusse kaasati eelnevalt ravimata patsiendid, kellel oli dokumenteeritud GC/GEJC, kes ei olnud saanud eelnevat immuunvahendatud ravi ja kelle WHO/ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest. Enne randomiseerimist kinnitati patsientide kasvaja PD-L1 ekspressiooni tase TAP skoori alusel, mis on määratletud kui kogu protsentuaalne kasvaja pindala (kasvaja ja mis tahes desmoplastiline strooma), mis on kaetud PD-L1 membraanivärvumisega (ükskõik millise intensiivsusega) kasvajarakkudega ja PD-L1 värvumisega (ükskõik millise intensiivsusega) kasvajaga seotud immuunrakkudega, hinnatuna visuaalselt Ventana PD-L1 (SP263) analüüsi abil. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne või varem dokumenteeritud autoimmuun- või põletikuline haigus või kes olid kasutanud immunosupressiivset ravimit 14 päeva jooksul enne durvalumabi esimest annust.

Randomiseerimine stratifitseeriti geograafilise piirkonna (Aasia vs. mitte-Aasia), kliinilise lümfisõlmede staatuse (positiivne vs. negatiivne) ning PD-L1 ekspressiooni taseme (TAP < 1% vs. TAP ≥ 1%) järgi.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1 : 1 ühte järgmistest ravirühmadest. Uuringurühmade vahetus ei olnud lubatud.

- 1. rühm: IMFINZI 1500 mg 1. päeval + FLOT (5-FU 2600 mg/m², leukovoriin 200 mg/m², oksaliplatiin 85 mg/m², dotsetakseel 50 mg/m²) keemiaravi 1. ja 15. päeval iga 4 nädala järel 4 tsükli jooksul (üks IMFINZI annus ja kaks FLOT annust tsükli kohta; 2 tsükli neoadjuvantravi faasis + 2 tsükli adjuvantravi faasis), seejärel IMFINZI 1500 mg 1. päeval iga 4 nädala järel kuni 10 lisatsükli jooksul pärast operatsiooni, kokku 12 tsükli (1 annus tsükli kohta).
- 2. rühm: platseebo 1. päeval + FLOT (5-FU 2600 mg/m², leukovoriin 200 mg/m², oksaliplatiin 85 mg/m², dotsetakseel 50 mg/m²) keemiaravi 1. ja 15. päeval iga 4 nädala järel 4 tsükli jooksul (üks platseebo annus ja kaks FLOT annust tsükli kohta; 2 tsükli neoadjuvantravi faasis + 2 tsükli adjuvantravi faasis), seejärel platseebo manustamine 1. päeval iga 4 nädala järel kuni 10 lisatsükli jooksul pärast operatsiooni, kokku 12 tsükli (1 annus tsükli kohta).

Patsiendid kas neoadjuvant- või adjuvantravi faasis, kes lõpetasid FLOT-keemiaravi muudel põhjustel kui haiguse progressioon või retsidiveerumine, võisid uuringuarsti äranägemisel jätkata ravi IMFINZI monoterapiaga, nagu eespool kirjeldatud.

Ravieelne RECIST 1.1 kasvaja hindamine viidi läbi enne neoadjuvantravi algust ning järelkontrolli kuvauuring enne operatsiooni tehti 4 nädala jooksul pärast viimast keemiaravi annust. Adjuvantravi eelne kuvauuring tehti mitte varem kui 4 nädalat pärast operatsiooni ja enne adjuvantravi alustamist. Kasvaja hindamised viidi läbi iga 12 nädala järel (arvestades adjuvantravi eelsest kuvauuringust) 2 aasta jooksul, pärast seda iga 24 nädala järel kuni RECIST 1.1 põhjal määratletud radioloogilise progressiooni, nõusoleku tagasivõtmise või surmani.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli BICR hinnangul põhinev EFS, mida määratleti kui aega randomiseerimisest kuni ühe järgnevalt loetletud sündmuse ilmnemise kuupäevani (ükskõik milline tekkis esimesena): haiguse progressioon vastavalt RECIST versioonile 1.1, hinnatuna sõltumatu tsentraalse pimehindamise (BICR) teel, mis välistas operatsiooni või nägi ette uuringuplaanis mittesisalduvat ravi neoadjuvantravi perioodil; progressiooni või retsidiivi teke vastavalt RECIST versioonile 1.1 adjuvantravi perioodil; mitte-RECIST progressioon (vastavalt uuringuarsti hinnangule või mida kinnitas biopsia), mis välistas operatsiooni või nägi ette uuringuplaanis mittesisalduvat ravi neoadjuvantravi perioodil või mis avastati operatsiooni käigus; progressiooni või retsidiivi teke, mida

kinnitas biopsia pärast operatsiooni; või mis tahes põhjusel surm. Põhilised teisesed tulemusnäitajad olid OS ja pCR-i määr tsentraalse patoloogilise pimehindamise alusel.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused olid kahe uuringurühma (474 patsienti 1. rühmas ja 474 patsienti 2. rühmas) vahel üldiselt hästi tasakaalus. Uuringupopulatsiooni ravieelsed demograafilised andmed olid järgmised: meessugu (71,9%), vanus ≥ 65 aastat (41,4%), vanuse mediaan 62 aastat (vahemik: 26...84), europiidid (67,8%), asiaadid (20,4%), mustanahalised või afroameeriklased (1,1%), Ameerika indiaanlased või Alaska põliselanikud (4,0%), muu rass (1,7%), mitte hispaaniakeelsed või latiinod (80,0%), WHO/ECOG PS 0 (74,2%) vs. PS 1 (25,8%). Haigustunnused olid järgmised: II staadium (29,4%), III staadium (61,7%), IVA staadium (8,8%), maovähk (67,5%), mao-söögitoru ühenduskoha vähk (32,5%), Siewerti tüüp 1 (10,4%), Siewerti tüüp 2 (14,8%), Siewerti tüüp 3 (7,3%), intestinaalne tüüp (50,9%), difuusne tüüp (26,3%), määramatu tüüp (22,8%), kliiniline lümfisõlmede staatus positiivne (70,4%), kliiniline lümfisõlmede staatus negatiivne (29,2%), PD-L1 ekspressiooni staatus TAP $\geq 1\%$ (90,0%), PD-L1 ekspressiooni staatus TAP $< 1\%$ (10,0%).

1. rühmas oli 431 patsienti (90,9%), kellele planeeriti teha kuratiivsel eesmärgil operatsioon, võrreldes 428 patsiendiga (90,3%) 2. rühmas. 1. rühmas oli 412 patsienti (86,9%), kellele õnnestus teha kuratiivsel eesmärgil operatsioon, võrreldes 400 patsiendiga (84,4%) 2. rühmas.

Tabel 15. Uuringu MATTERHORN efektiivsustulemused

	IMFINZI + FLOT keemiaravi (N=474)	Platseebo + FLOT keemiaravi (N=474)
EFS^a		
Juhtude arv, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)
EFS-i mediaan (kuud) (95% CI) ^b	NR (40,7; NR)	32,8 (27,9; NR)
HR (95% CI) ^c	0,71 (0,58; 0,86)	
2-poolne p-väärtus ^{d,e}	< 0,001	
EFS 24. kuul, % (95% CI) ^b	67,4 (62,9; 71,6)	58,5 (53,8; 63,0)
OS^f		
Surmade arv (%)	160 (33,8%)	192 (40,5%)
OS-i mediaan (95% CI) (kuud) ^b	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR (95% CI) ^c	0,78 (0,63; 0,96)	
2-poolne p-väärtus ^{d,g}	0,021	
OS 24. kuul, % (95% CI) ^b	75,5 (71,4; 79,1)	70,4 (66,0; 74,3)
OS 36. kuul, % (95% CI) ^b	68,6 (64,2; 72,6)	61,9 (57,3; 66,2)

^a Tulemused põhinevad EFS-i eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüsil (andmete kuupäev: 20. detsember 2024).

^b Arvutatud Kaplani-Meieri meetodit kasutades.

^c Põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudelil, kus stratifitseerimine tehti geograafilise piirkonna, kliinilise lümfisõlmede staatus ja PD-L1 ekspressiooni staatus järgi randomiseerimise ajal. HR < 1 soosib IMFINZI't. CI on arvutatud profiili tõenäosuse meetodit kasutades.

^d Põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil, kohandades geograafilise piirkonna, kliinilise lümfisõlmede staatus ja PD-L1 ekspressiooni staatus järgi randomiseerimise ajal.

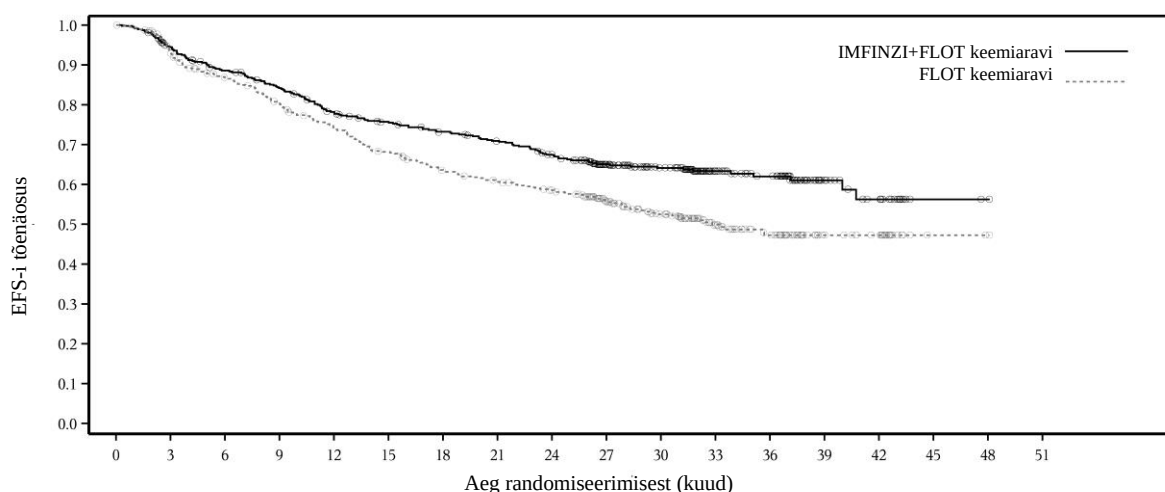
^e Põhineb Lan-DeMets alfa kulufunktsioonil O'Brien Flemingu tüüpi piirväärtusega, mis on arvutatud kasutades tegelikku juhtude arvu andmete kogumise kuupäeval; statistilist olulisust näitav piirväärtus EFS-i puhul oli 0,0239 üldise 5% (2-poolse) alfa puhul.

^f Tulemused põhinevad OS-i eelnevalt kindlaksmääratud lõplikul analüüsil (andmete kuupäev: 1. september 2025).

^g OS-i lõplikule analüüsile määrati 4,99% (2-poolne) alfa, mis vastab statistilist olulisust näitavale piirväärtusele 0,0499.

CI = usaldusvahemik, HR = riskitiheduste suhe, NR = saavutamata

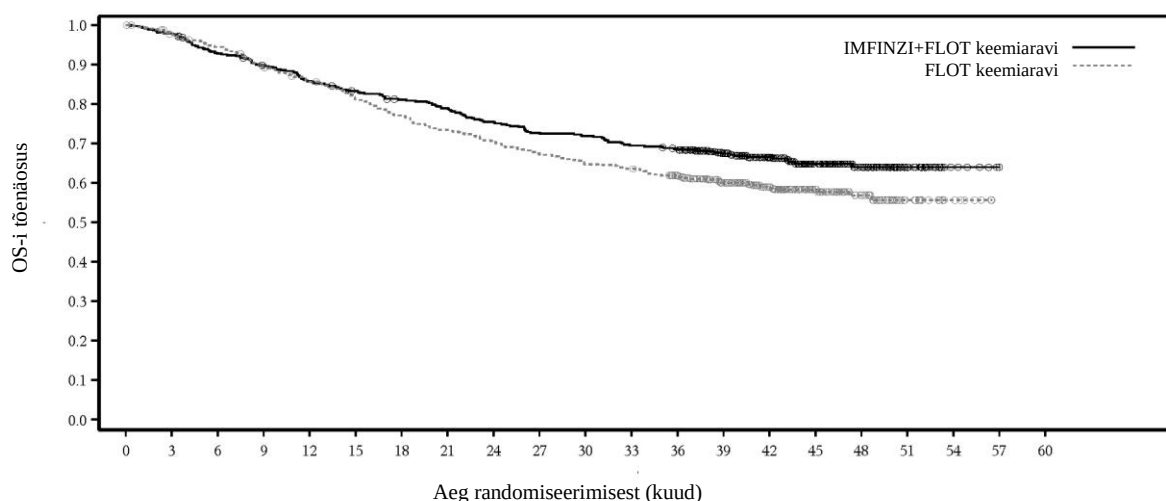
Joonis 23. EFS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv

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

Joonis 24. OS-i Kaplani-Meieri kõverad



Ohustatud patsientide arv

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

Alarühmade analüüs

Eelnevalt kindlaksmääratud kliinilisel lümfisõlmede staatusel põhinevas uurivas analüüsis oli EFS-i HR 0,67 (95% CI: 0,53; 0,84) lümfisõlmede haaratusega alarühmas (N = 667) ja 0,85 (95% CI: 0,57; 1,27) lümfisõlmede haaratuseta alarühmas (N = 277). OS-i HR oli 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94) lümfisõlmede haaratusega alarühmas ja 1,01 (95% CI: 0,67; 1,51) lümfisõlmede haaratuseta alarühmas.

Lapsed

IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Uuring D419EC00001 oli mitmekeskuseline avatud annuse leidmise ja annuse laiendamise uuring, et hinnata ohutust, esialgset efektiivsust ja farmakokineetikat IMFINZI kasutamisel kombinatsioonis tremelimumabiga, millele järgnes IMFINZI monoterapia, kaugelearenenud pahaloomuliste soliidtuumoritega (välja arvatud primaarsed kesknärvisüsteemi kasvaja) lastel, kellel oli haigus progresseerunud ja kelle jaoks puudub standardravi. Uuringusse

kaasati 50 last vanusevahemikus 1...17 aastat, kellel olid järgmised primaarsed kasvaja: neuroblastoom, soliidtuumor ja sarkoom. Patsiendid said kas IMFINZI't 20 mg/kg kombinatsioonis tremelimumabiga 1 mg/kg või IMFINZI't 30 mg/kg kombinatsioonis tremelimumabiga 1 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes IMFINZI manustamine monoteraapiana iga 4 nädala järel. Annuse leidmise faasis eelnes IMFINZI ja tremelimumabi kombinatsioonravile üks tsükkel IMFINZI monoteraapiat; selles faasis lõpetas aga 8 patsienti ravi enne tremelimumabi saamist. Seega 50-st uuringusse kaasatud patsiendist 42 said IMFINZI't kombinatsioonis tremelimumabiga ja 8 said ainult IMFINZI't. Annuse laiendamise faasis oli ORR 5,0% (1/20 patsienti) ravivastuse suhtes hinnatavas analüüsikogumis. Ei täheldatud uusi ohusignaale lisaks IMFINZI ja tremelimumabi teadaolevale ohutusprofiilile täiskasvanutel. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Durvalumabi farmakokineetikat hinnati IMFINZI kasutamisel üksiku ravimina, kombinatsioonis keemiaraviga, kombinatsioonis tremelimumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga, kombinatsioonis tremelimumabiga ning kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga, millele järgnes IMFINZI manustamine kombinatsioonis olapariibiga.

Durvalumabi farmakokineetikat uuriti 2903 soliidtuumoriga patsiendil annuste vahemikus 0,1 kuni 20 mg/kg, manustatuna intravenoosselt iga kahe, kolme või nelja nädala tagant monoteraapiana. Annuste korral < 3 mg/kg suurenes farmakokineetiline ekspositsioon enam kui oleks olnud proportsionaalne manustatud annusega (mittelineaarne farmakokineetika), samas kui annuste korral ≥ 3 mg/kg suurenes ekspositsioon proportsionaalselt manustatud annusega (lineaarne farmakokineetika). Tasakaalukontsentratsiooni staadium saavutati umbes 16 nädalaga. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel, mis hõlmas 1878 patsienti, kes said durvalumabi monoteraapiana annuses ≥ 10 mg/kg iga kahe nädala tagant, oli tasakaalukontsentratsiooni staadiumi jaotusruumala (V_{ss}) geomeetriline keskmine 5,64 liitrit. Durvalumabi kliirens (CL) vähenes aja vältel ning tasakaalukontsentratsiooni staadiumi kliirensi (CL_{ss}) geomeetriline keskmine oli 365. päeval 8,16 ml/h; CL_{ss} vähenemist ei peetud kliiniliselt oluliseks. Terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$), mis põhines algtaseme kliirensil, oli umbes 18 päeva. Monoteraapiana, kombinatsioonis keemiaraviga, kombinatsioonis tremelimumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga, kombinatsioonis tremelimumabiga ning kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga, millele järgnes IMFINZI manustamine kombinatsioonis olapariibiga, kasutatud durvalumabi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud. Durvalumabi peamiseks eritumisteks organismist on valkude katabolism retikuloendoteliaalsüsteemis või ravimi sihtmärgi vahendatud ümberjaotumine.

Patsientide eripopulatsioonid

Vanusel (vahemikus 19...96 eluaastat), kehakaalul (vahemikus 31...149 kg), sool, positiivsel ravimivastaste antikehade (ADA) staatusel, vere albumiinisaldusel, LDH sisaldusel, kreatiniini sisaldusel, lahustuva PD-L1 sisaldusel, kasvaja tüübil, rassist ega ECOG staatusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju durvalumabi farmakokineetikale.

Neerupuudulikkus

Kergel (kreatiniini kliirens (CrCL) 60...89 ml/min) ja mõõdukal (CrCL 30...59 ml/min) neerupuudulikkusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju durvalumabi farmakokineetikale. Raske neerupuudulikkuse (CrCL 15...29 ml/min) mõju durvalumabi farmakokineetikale ei ole teada, ent kuna IgG monoklonaalsed antikehad ei eritu peamiselt neerude kaudu, ei ole neerufunktsiooni muutuse puhul oodata mõju durvalumabi ekspositsioonile.

Maksapuudulikkus

Kergel maksapuudulikkusel (bilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT > ULN või bilirubiin > 1,0 kuni $1,5 \times$ ULN ja mistahes ASAT väärtus) ja mõõdukal maksapuudulikkusel (bilirubiin > 1,5 kuni $3 \times$ ULN ja ASAT mistahes väärtus) ei olnud kliiniliselt olulist mõju durvalumabi farmakokineetikale. Raske maksapuudulikkuse (bilirubiin > $3,0 \times$ ULN ja mistahes ASAT väärtus) mõju durvalumabi farmakokineetikale ei ole teada, aga kuna peamine IgG monoklonaalsete antikehade eritumine organismist ei toimu maksa kaudu, siis ei ole oodata, et muutused maksafunktsioonis avaldaksid mõju durvalumabi ekspositsioonile.

Lapsed

Durvalumabi ja tremelimumabi kombinatsiooni farmakokineetikat hinnati uuringus D419EC00001, kus osales 50 last vanusevahemikus 1...17 aastat. Patsiendid said kas durvalumabi 20 mg/kg kombinatsioonis tremelimumabiga 1 mg/kg või durvalumabi 30 mg/kg kombinatsioonis tremelimumabiga 1 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel 4 tsükli, millele järgnes durvalumabi manustamine monoterapiiana iga 4 nädala järel. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli durvalumabi süsteemne ekspositsioon lastel kehakaaluga ≥ 35 kg, kes said durvalumabi 20 mg/kg iga 4 nädala järel, sarnane ekspositsiooniga täiskasvanutel, kes said durvalumabi 20 mg/kg iga 4 nädala järel, samal ajal kui lastel (≥ 35 kg), kes said durvalumabi 30 mg/kg iga 4 nädala järel, oli ekspositsioon ligikaudu 1,5 korda suurem kui täiskasvanutel, kes said durvalumabi 20 mg/kg iga 4 nädala järel. Lastel kehakaaluga < 35 kg, kes said durvalumabi 30 mg/kg iga 4 nädala järel, oli süsteemne ekspositsioon sarnane ekspositsiooniga täiskasvanutel, kes said durvalumabi 20 mg/kg iga 4 nädala järel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus ja mutageensus

Durvalumabi võimalikku kartsinogeensust ja genotoksilisust ei ole uuritud.

Reproduktsoonitoksilisus

Kirjanduse andmetel on PD-1/PD-L1 süsteemil keskne roll raseduse säilitamisel, tagades ema immuuntolerantsuse loote suhtes. Hiire allogeense raseduse mudelis näidati, et PD-L1 signaalsüsteemi katkestamine suurendas loodete hukkumist. Reproduktsooniuringutes katseloomadel leiti, et durvalumabi manustamisel tiinetele jaava makaakidele alates tiinuse kinnitamisest kuni sünnituseni annustes, mis ületasid durvalumabi kliinilise annuse 10 mg/kg kasutamisel täheldatud ekspositsiooni umbes 18 korda (AUC alusel), läbis durvalumab platsentat, ilma et sellel oleks olnud toksilisi toimeid emasloomadele ega toimeid embrüofetaalsele arengule, raseduse lõpptulemusele ega postnataalsele arengule. Durvalumabi leiti 28. päeval pärast sünnitust väheses koguses jaava makaakide rinnapiimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Trehhaloosdihüdraat

Polüsorbaat 80 (E433)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Lahjendatud lahus

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 30 päeva temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja kuni 24 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C) alates valmistamisest.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ja lahust võib säilitada

kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kuni 12 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimised

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Saadaval on kaks IMFINZI pakendi suurust:

2,4 ml infusioonilahuse kontsentraati (kokku 120 mg durvalumabi) I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud elastomeerist punnkorgi ja halli värvi eemaldatava kattega alumiiniumümbrisega. Pakendis on üks viaal.

10 ml infusioonilahuse kontsentraati (kokku 500 mg durvalumabi) I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud elastomeerist punnkorgi ja halli värvi eemaldatava kattega alumiiniumümbrisega. Pakendis on üks viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamine

IMFINZIT tarnitakse üheannuselises viaalis ja see ei sisalda säilitusaineid, mistõttu tuleb ravimi käsitlemisel järgida aseptikanõudeid.

- Ravimit tuleb visuaalselt uurida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. IMFINZI on selge või opalestsentne värvitu kuni veidi kollakas lahus. Ärge kasutage viaali, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi. Ärge raputage viaali.
- Võtke IMFINZI viaali(de)st süstla abil välja vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust. Segage lahjendatud lahust, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 1 mg/ml kuni 15 mg/ml. Ärge laske lahusel külmuda ega raputage lahust.
- Visake viaali allesjäänud kasutamata lahus ära.

Manustamine

- Manustage infusioonilahus veenisiseselt 1 tunni vältel infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud steriilse valke vähesiduva 0,2- või 0,22-mikronilise *in-line* filtriga.
- Mitte manustada sama infusioonisüsteemi kaudu samaaegselt koos teiste ravimitega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. september 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. aprill 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
 - kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: et täiendavalt iseloomustada durvalumabi pikaajalist efektiivsust selle kasutamisel kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga primaarse kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumivähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kes on süsteemse ravi kandidaadid, millele järgneb säilitusravi durvalumabiga monoteraapiana valepaardumisreparatsiooni geeni defektiga (dMMR) endomeetriumivähi korral või kombinatsioonis olapariibiga toimiva valepaardumisreparatsiooni geeniga (pMMR) endomeetriumivähi korral, peab müügiloa hoidja esitama III faasi randomiseeritud topeltpimeda platseebokontrolliga mitmekeskuselise uuringu D9311C00001 (DUO-E) teise OS-i vaheanalüüsi ja lõpliku OS-i analüüsi tulemused.	Teine OS-i vaheanalüüs: märts 2027 Lõplik OS-i analüüs: november 2028
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: et täiendavalt iseloomustada IMFINZI pikaajalist efektiivsust kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga neoadjuvantravina, millele järgneb IMFINZI monoteraapia adjuvantravina, kõrge retsiveerumise riskiga resetseeritava NSCLC-ga täiskasvanute ravis, peab müügiloa hoidja esitama III faasi topeltpimeda platseebokontrolliga mitmekeskuselise rahvusvahelise uuringu D9106C00001 (AEGEAN) lõpliku OS-i analüüsi tulemused.	Lõplik OS-i analüüs: 2029. a II kv.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IMFINZI 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
durvalumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 50 mg durvalumabi.
Üks 2,4 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 120 mg durvalumabi.
Üks 10 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 500 mg durvalumabi.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehhaloosdihüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
Üks viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks on aktsepteeritav.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

IMFINZI 50 mg/ml steriilne kontsentraat
durvalumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

AstraZeneca AB

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

IMFINZI 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat durvalumab (*durvalumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IMFINZI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IMFINZI kasutamist
3. Kuidas IMFINZI't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IMFINZI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IMFINZI ja milleks seda kasutatakse

IMFINZI sisaldab toimeainena durvalumabi, mis on monoklonaalne antikeha – teatud tüüpi valk, mis tunneb organismis ära kindlat tüüpi sihtmärkaine. IMFINZI aitab teie immuunsüsteemil kasvaja vastu võidelda.

IMFINZI't kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi kopsuvähi raviks, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks (*non-small cell lung cancer*, NSCLC). Ravimit kasutatakse üksinda, kui teie mitteväikerakk-kopsuvähk:

- on teie kopsus laialdaselt levinud ja seda ei saa kirurgiliselt eemaldada; ja
 - on reageerinud algele keemia- ja kiiritusravile, või on sellise raviga stabiliseerunud.
- Seda kasutatakse kombinatsioonis tremelimumabi ja keemiaraviga, kui teie NSCLC:
- on levinud mõlemasse kopsu (ja/või teistesse kehaosadesse) ja seda ei saa kirurgiliselt eemaldada; ning
 - kasvajas puuduvad muutused (mutatsioonid) geenides, mida nimetatakse epidermaalse kasvufaktori retseptoriks (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) või anaplastilise lümfoomi kinaasiks (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

Seda kasutatakse kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga enne operatsiooni (neoadjuvantravi) ja pärast operatsiooni üksinda (adjuvantravi), kui teie NSCLC:

- on teie kopsus levinud ja seda saab kirurgiliselt eemaldada.

IMFINZI't kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi kopsuvähi raviks, mida nimetatakse piirdunud staadiumis väikerakk-kopsuvähiks (*limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC). Seda kasutatakse, kui teie väikerakk-kopsuvähk:

- ei ole kirurgiliselt eemaldatud ning
- on reageerinud algele keemia- ja kiiritusravile või on sellise raviga stabiliseerunud.

IMFINZI't kombinatsioonis keemiaraviga kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi kopsuvähi raviks, mida nimetatakse kaugelearenenud staadiumis väikerakk-kopsuvähiks (ES-SCLC). Ravimit kasutatakse, kui teie kaugelearenenud staadiumis väikerakk-kopsuvähk:

- on teie kopsus (või mujal kehas) laialdaselt levinud; ja
- seda ei ole varem ravitud.

IMFINZI't kombinatsioonis keemiaraviga kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi sapijuhade (kolangiokartsinoom) ja sapipõie vähi raviks, mida ühiselt nimetatakse sapiteede vähiks (*biliary tract cancer*, BTC). Seda kasutatakse, kui teie BTC:

- on levinud sapijuhades ja sapipõies (või mujal kehas).

IMFINZI't kasutatakse üksinda või kombinatsioonis tremelimumabiga teatud tüüpi maksavähi, mida nimetatakse kaugelearenenud või mitteresetseeritavaks hepatotsellulaarseks kartsinoomiks (*hepatocellular carcinoma*, HCC), raviks. Seda kasutatakse juhul, kui teie HCC:

- ei ole operatsiooni teel eemaldatav (mitteresetseeritav) ja
- võib olla levinud maksa piirides või teistesse kehaosadesse.

IMFINZI't kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi emakavähi (endomeetriumivähi) raviks, mis on levinud algkoldest kaugemale või taastekkinud (retsidiveerunud). Seda kasutatakse koos keemiaraviga (karboplatiin ja paklitaksel), millele järgneb:

- IMFINZI manustamine üksinda, kui teie kasvaja on defektse MMR-geeniga, või
- IMFINZI manustamine koos olapariibiga, kui teie kasvaja on toimiva MMR-geeniga.

Endomeetriumivähi MMR staatuse kindlakstegemiseks on kasutusel vastav analüüs.

IMFINZI't kasutatakse teatud tüüpi kusepõievähi, mida nimetatakse lihasinvasiivseks kusepõievähiks (*muscle invasive bladder cancer*, MIBC), raviks. See vähk on levinud kusepõie lihaskihti, kuid ei ole levinud teistesse kehaosadesse. IMFINZI't kasutatakse kombinatsioonis keemiaraviga (neoadjuvantravi) enne kusepõie kirurgilist eemaldamist, millele järgneb IMFINZI manustamine üksinda pärast operatsiooni (adjuvantravi).

IMFINZI't kasutatakse teatud tüüpi maovähi raviks, mida nimetatakse maovähiks (*gastric cancer*, GC) või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiks (*gastro-oesophageal junction adenocarcinoma*, GEJC) ja mis on eemaldatav operatsiooni teel. IMFINZI't kasutatakse kombinatsioonis keemiaraviga enne ja pärast operatsiooni, millele järgneb ainult IMFINZI manustamine.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas IMFINZI toimib, või miks see ravim on teile välja kirjutatud, rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui IMFINZI't kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega, on tähtis läbi lugeda ka teiste ravimite pakendi infolehed. Kui teil on küsimusi nende ravimite kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne IMFINZI kasutamist

IMFINZI't ei tohi kasutada

- kui olete durvalumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6, „Pakendi sisu ja muu teave“) suhtes allergiline. Kui te pole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IMFINZI kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on autoimmuunne haigus (haigus, mille korral immuunsüsteem ründab organismi enda rakke);
- kui teile on siiratud organ;
- kui teil on kopsu- või hingamisprobleemid;
- kui teil on maksaprobleemid.

Kui mõni ülalnimetatud punktidest kehtib teie kohta (või kui te pole selles kindel), pidage enne IMFINZI võtmist nõu oma arstiga.

IMFINZI kasutamisel võivad tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed.

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest, helistage kohe oma arstile või pöörduge kohe oma arsti poole. Teie arst võib anda teile muid ravimeid, mis hoiavad ära tõsisemate tüsistuste tekke ja aitavad teie sümptome vähendada. Teie arst võib IMFINZI järgmise annuse manustamise edasi lükata või lõpetada teie ravi IMFINZI'ga, kui teil tekib

- **kopsude põletik:** sümptomiteks võivad olla tekkinud või halvenenud köha, hingeldus või valu rindkeres;
- **maksapõletik:** sümptomiteks võivad olla iiveldus või oksendamine, isutus, valu kõhu paremas pooles, naha või silmavalgete kollasus, uimasus, tume uriin või veritsuste või verevalumite tekkimine kergemini, kui on normaalne;
- **soolepõletik:** sümptomiteks võivad olla kõhulahtisus või tavapärasest sagedasem roojamine, musta värvi tõkatitaoline või kleepuv verd ja lima sisaldav väljaheide, tugev kõhuvalu või kõhu hellus, soolemulgustus;
- **näärmete põletik:** (eelkõige kilpnääre, neerupealised, ajuripats ja kõhunääre): sümptomiteks võivad olla kiire südametegevus, äärmine väsimus, kehakaalu suurenemine või vähenemine, pearinglus või minestamine, juuste väljalangemine, külmatunne, kõhukinnisus, püsivad peavalud või ebataavalised peavalud, kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine;
- **I tüüpi diabeet:** sümptomiteks võivad olla vere suur suhkrusisaldus, suurem nälja- või janutunne kui tavaliselt, suurem uriini kogus kui tavaliselt, kiire ja sügav hingamine, segasus või magusa lõhnaga hingeõhk, magus või metalne maitse suus, uriini või higi muutunud lõhn;
- **neerude põletik:** sümptomiks võib olla uriini koguse vähenemine;
- **nahapõletik:** sümptomiteks võivad olla lööve, sügelus, villiline lööve nahal või haavandid suus või mujal limaskestadel;
- **südamelihase põletik:** sümptomiteks võivad olla valu rindkeres, hingeldus või ebaregulaarne südametegevus;
- **lihaste põletik või lihasprobleemid:** sümptomiteks võivad olla lihasvalu, lihasjäikus või lihasnõrkus või kiire lihasväsimus;
- **seljaaju põletik** (transversaalne müeliit): sümptomid võivad olla muu hulgas valu, tuimus, kirvendus või nõrkus kätes või jalgades; põie- või sooleprobleemid, sealhulgas sagedam urineerimisvajadus, uriinipidamatus, urineerimisraskused ja kõhukinnisus;
- **infusioonireaktsioonid:** sümptomiteks võivad olla külmavärinad või värisemine, sügelus või lööve, nahapunetus, hingeldus või vilistav hingamine, pearinglus või palavik;
- **ajupõletik** (entsefaliit) või **pea-ja seljaaju kelmete põletik** (meningiit): sümptomiteks võivad olla krambihood, kaela jäikus (kuklalihaste kangestus), peavalu, palavik, külmavärinad, oksendamine, silmade valgustundlikkus, segadus ja unisus;
- **närvipõletik:** sümptomiteks võivad olla valu, nõrkus ja jäsemete halvatus (Guillain-Barré sündroom);
- **liigese põletik:** nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla liigesevalu, -turse ja/või -jäikus (immuunvahendatud artriit);
- **silmapõletik:** nähtudeks ja sümptomiteks võivad olla silma punetus, silmavalu, valgustundlikkus ja/või nägemise muutused (uveiit);
- **trombotsüütide (vereliistakute) vähene arv:** sümptomiteks võivad olla verejooks (nina- või igemeveritsus) ja/või verevalumid.
- **vereanalüüsis vere punaliblede arvu vähenemine:** sümptomiteks võivad olla hingeldus, väsimus, kahvatu nahk ja/või kiire südametegevus. Kui IMFINZI't kasutatakse koos teise vähivastase ravimiga (olapariib), võib vere punaliblede vähenemine olla „isoleeritud erütrotsütaarseks aplaasiaks“ nimetatava seisundi, mille puhul vere punaliblesid ei toodeta, või „autoimmuunse hemolüütilise aneemia“ ehk vere punaliblede ülemäärase lagunemise ilming.

Kui teil tekib mõni ülalnimetatud sümptomitest, helistage kohe oma arstile või pöörduge kohe oma arsti poole.

IMFINZI toimib immuunsüsteemile. See võib põhjustada teatud kehaosades põletikku. Risk nende kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurem, kui teil on juba autoimmuunhaigus (haigus, mille puhul keha

ründab oma enda rakke). Teil võivad tekkida ka autoimmuunhaiguse sagedased ägenemised, mis enamikel juhtudel on kerged.

Lapsed ja noorukid

IMFINZI't ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, kuna seda ei ole neil uuritud.

Muud ravimid ja IMFINZI

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka taimsete ravimite ja käsimüügiravimite kohta.

Rasedus

- Seda ravimit ei soovitata kasutada raseduse ajal.
- Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, siis peate te ravi ajal IMFINZI'ga ja vähemalt kolme kuu vältel pärast viimase annuse manustamist kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

- Õelge oma arstile, kui te imetate last.
- Küsige oma arstilt, kas ravi ajal IMFINZI'ga tohib last imetada.
- Ei ole teada, kas IMFINZI eritub inimese rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

IMFINZI ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Siiski, kui teil esinevad kõrvaltoimed, mis mõjutavad teie kontsentreerumise ja reageerimise võimet, peate te olema autojuhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik.

IMFINZI sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 2 mg polüsorbaat 80 kontsentradi igas 10 ml-s, mis vastab 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas IMFINZI't kasutada

IMFINZI't manustatakse teile haiglas või kliinikus kogenud arsti järelevalve all.

- IMFINZI soovitatav annus on 10 mg kehakaalu kilogrammi kohta iga kahe nädala tagant, 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta iga nelja nädala tagant, 1120 mg iga kolme nädala tagant või 1500 mg iga kolme või nelja nädala tagant.
- Arst manustab teile IMFINZI't veenisiseses infusioonina (tilgutina) umbes 1 tunni vältel.
- Teie arst otsustab mitut ravikorda te vajate.
- Sõltuvalt teie vähi tüübist võidakse IMFINZI't kasutada koos teiste vähivastaste ravimitega.
- Kui IMFINZI't kasutatakse koos tremelimumabi ja keemiaraviga kopsuvähi korral, manustatakse kõigepealt tremelimumab, seejärel IMFINZI ning siis keemiaravi.
- Kui IMFINZI't kasutatakse koos keemiaraviga kopsuvähi, endomeetriumi- või maovähi (GC/GEJC) korral, manustatakse kõigepealt IMFINZI't ja seejärel keemiaravi.
- Kui IMFINZI't kasutatakse koos tremelimumabiga maksavähi korral, manustatakse kõigepealt tremelimumabi ja seejärel IMFINZI't.
- Palun lugege teiste vähivastaste ravimite pakendi infolehti, et aru saada nende ravimite kasutamisest. Kui teil on nende ravimite kohta küsimusi, pöörduge oma arsti poole.

Kui teil jääb IMFINZI manustamine vahele

- Helistage kohe oma arstile ja leppige kokku uus manustamise aeg.
 - On väga oluline, et selle ravimi annused ei jääks vahele.
- Täiendavate küsimuste korral ravi kohta pöörduge oma arsti poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

IMFINZI kasutamisel võivad tekkida mõned tõsised kõrvaltoimed (vt lõik 2).

Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib mõni allpool nimetatud kõrvaltoime, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes IMFINZI't saanud patsientidel:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- ülemiste hingamisteede infektsioonid;
- kilpnäärme alatalitus, mis võib põhjustada väsimust või kehakaalu suurenemist;
- köha;
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- nahalööve või sügelus;
- liigesevalu (artralgia);
- palavik.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- raske kopsunakkus (pneumoonia);
- gripilaadne haigus;
- suu seennakkus;
- hamba- ja suuõõne pehmete kudede infektsioonid;
- kilpnäärme ületalitus, mis võib põhjustada kiiret südamegevust või kehakaalu langust;
- kopsukoe põletik (pneumoniit);
- hääle kähisemine (düsfoonia);
- maksapõletik, mis võib põhjustada iiveldust või isutust (hepatiit);
- maksafunktsiooni testide normist kõrvalekalded (aspartaadi aminotransferaasi jaalaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine);
- öine higistamine;
- lihasvalu (müalgia);
- neerufunktsiooni testide normist kõrvalekalded (vere kreatiniinisalduse suurenemine);
- valulik urineerimine (düsuuria);
- jalgade turse (perifeerne turse);
- reaktsioon ravimi infusioonile, mis võib väljenduda palaviku või nahapunetusena.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- immuunreaktsioonist põhjustatud trombotsüütide ehk vereliistakute vähesus (immuuntrombotsütopeenia);
- kilpnäärmepõletik (türeoidiit);
- neerupealiste poolt toodetavate hormoonide sekretsiooni vähenemine, mis võib põhjustada väsimust;
- hüpofüüsi (ajuripatsi) alatalitus, hüpofüüsi põletik;
- seisund, mis põhjustab vere suurt suhkrusisaldust (1. tüüpi suhkurtõbi);
- haigusseisund, millega kaasnevad lihasnõrkus ja kiire lihasväsimus (raskekujuline müasteenia);
- ajupõletik (entsefaliit);
- südamelihase põletik (müokardiit);
- kopsukoe armistumine;
- soolepõletik (koliit);
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit);
- nahapõletik (dermatiit);
- punased, sügelevad, kuivad, ketendavad paksenenud naha laigud (psoriaas);
- nahavillid (pemfigoid);

- lihaste põletik (müosiit);
- liigesepõletik (immuunvahendatud artriit);
- neerude põletik (nefriit), mis võib vähendada uriini kogust;
- põiepõletik (tsüstiit). Nähud ja sümptomid võivad olla näiteks sage ja/või valulik urineerimine, uriinipakitsus, veri uriinis, valu või surve alakõhus.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- magediabeet;
- silmapõletik (uveiit);
- pea- ja seljaaju kelmete põletik (meningiit);
- tsöliaakia (mida iseloomustavad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, kõhulahtisus ja kõhupuhitus pärast gluteeni sisaldavate toitude tarbimist);
- lihaspõletik, mis põhjustab valu või jäikust (reumaatiline polümüalgia);
- lihaste ja soonte põletik (polümüosiit);
- kõhunäärme toodetavate seedeensüümide vaegus või vähesus (pankrease eksokriinne alatalitus).

Muud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- närvipõletik (Guillain-Barré sündroom);
- seljaaju osa põletik (transversaalne müeliit).

Kliinilistes uuringutes on patsientidel, kes said IMFINZI't kombinatsioonis keemiaraviga, täheldatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid lisaks nendele, mida on täheldatud IMFINZI üksinda manustamisel (kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus võivad erineda sõltuvalt kasutatud keemiaravimist):

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- valgeliblede (leukotsüütide) vähesus;
- punaliblede (erütrotsüütide) vähesus;
- vereliistakute (trombotsüütide) vähesus;
- iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus;
- juuste väljalangemine;
- isutus;
- väsimus- või nõrkustunne;
- närvipõletik, mis põhjustab käte ja jalgade tuimust, nõrkust, surisemis- või põletustunnet (perifeerne neuropaatia).

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- valgeliblede (leukotsüütide) vähesus koos palavikutunnustega (febrilne neutropeenias);
- suu või huulte põletik (stomatiit).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- punaliblede (erütrotsüütide), valgeliblede (leukotsüütide) ja vereliistakute (trombotsüütide) vähesus (pansütopeenias);
- südamerabandus (äge müokardiinfarkt), mis võib põhjustada valu või ebamugavust rindkeres (mis võib kiirguda kätte, lõualuusse, kaela, selga), õhupuudust, külma higi, iiveldust/oksendamist, peapööritust või minestust;
- tromb kopsudes (kopsuarteri trombemboolia), mis võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu õhupuudus, rindkerevalu, tavalisest kiirem hingamine või tavalisest kiirem südame löögisagedus (kui IMFINZI't kasutatakse koos keemiaraviga maovähi/mao-söögitoru ühenduskoha vähiga patsientidel).

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- tromb süvaveenis (süvaveenitromboos), tavaliselt jalas, mis võib sümptomitena põhjustada jalgade punetust/soojustunnet, valu või turset.

Järgmistest täiendavatest kõrvaltoimetest lisaks nendele, mida on täheldatud IMFINZI üksinda manustamisel, on teatatud kliinilistes uuringutes patsientidel, kes said IMFINZI't koos tremelimumabi ja plaatinapõhise keemiaraviga (kõrvaltoimete sagedus ja raskus võib erineda sõltuvalt saadud keemiaravimitest):

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- vere punaliblede vähesus;
- vere valgeliblede vähesus;
- vereliistakute vähesus;
- isutus;
- iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus;
- juuste väljalangemine;
- väsimus- või nõrkustunne.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- vere valgeliblede vähesus koos palavikuga (febriilne neutropeenia);
- vere punaliblede, vere valgeliblede ja vereliistakute vähesus (pantsütopeenia);
- närvipõletik, mis põhjustab käte ja jalgade tuimust, nõrkust, kipitust või põletavat valu (perifeerne neuropaatia);
- suu või huulte põletik (stomatiit);
- normist erinevad kõhunäärme analüüside tulemused.

Muud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- soolemulgustus (sooleperforatsioon).

Järgmistest täiendavatest kõrvaltoimetest lisaks nendele, mida on täheldatud IMFINZI üksinda manustamisel, on teatatud kliinilistes uuringutes IMFINZI't koos tremelimumabiga saanud patsientidel:

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- kõrvalekalded kõhunäärme talitluse testides.

Muud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- soolemulgustus (sooleperforatsioon).

Järgmistest täiendavatest kõrvaltoimetest lisaks nendele, mida on täheldatud IMFINZI üksinda manustamisel, on teatatud kliinilistes uuringutes IMFINZI kasutamisel koos plaatinapõhise keemiaraviga, millele järgneb IMFINZI manustamine koos olapariibiga:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- punaste vereliblede vähesus;
- valgete vereliblede vähesus (neutropeenia ja leukopeenia);
- vereliistakute vähesus;
- isutus;
- närvipõletik, mis põhjustab käte ja jalgade tuimust, nõrkust, kipitust või põletavat valu (perifeerne neuropaatia);
- iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus;
- pearinglus;
- peavalu;
- toidu maitse muutused (düsgeusia);
- hingeldus (düspnoe);
- suu või huulte põletik (stomatiit);

- juuste väljalangemine;
- väsimus- või nõrkustunne.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- valgete vereliblede vähesus koos palavikuga (febriilne neutropeenias);
- teatud tüüpi valgete vereliblede (lümfotsüütide) vähesus;
- allergilised reaktsioonid;
- seedehäired või kõrvetised (düspepsia);
- verehüüve (tromb) süvaveenis, tavaliselt jalgas (veenitromboos), mis võib sümptomitena põhjustada jalgade valu või turset;
- võimetus toota punaseid vereliblesid (isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia), mis võib sümptomitena põhjustada hingeldust, väsimust, kahvatut nahka või kiiret südametegevust.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- punaste vereliblede, valgete vereliblede ja vereliistakute vähesus (pantsütoopenia).

Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib mõni ülalnimetatud kõrvaltoime.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IMFINZI't säilitada

IMFINZI't manustatakse teile haiglas või kliinikus, mistõttu ravimi säilitamise eest vastutab tervishoiutöötaja. Säilitamistingimused on järgmised:

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge säilitage kasutamata jäänud infusioonilahust hilisemaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IMFINZI sisaldab

Toimeaine on durvalumab.

1 ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 50 mg durvalumabi.

Üks viaal sisaldab kas 500 mg durvalumabi 10 ml infusioonilahuse kontsentratis või 120 mg durvalumabi 2,4 ml infusioonilahuse kontsentratis.

Teised koostisosad on: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehhaloosdihüdraat, polüsorbaat 80 (E433), süstevesi.

Kuidas IMFINZI välja näeb ja pakendi sisu

IMFINZI infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on säilitusainetevaba selge või opalestsentne värvitu kuni veidi kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Ravim on saadaval pakendites, mis sisaldavad ühte klaasviaali 2,4 ml infusioonilahuse kontsentraadiga või ühte klaasviaali 10 ml infusioonilahuse kontsentraadiga.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine

- Parenteraalselt manustatavaid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. Infusioonilahuse kontsentraat on selge või opalestsentne värvitu kuni veidi kollakas lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Ärge kasutage viaali, kui lahus on hägune, värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi.
- Ärge raputage viaali.
- Võtke viaali(de)st süstla abil välja vajalik kogus infusioonilahuse kontsentraati ja lisage see intravenoosse infusioonilahuse kotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahust, et saada lahjendatud lahus, mille lõplik kontsentratsioon on vahemikus 1 mg/ml kuni 15 mg/ml. Segage lahjendatud lahust, kallutades kotti õrnalt ühele ja teisele poole.
- Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada. Lahjendatud lahust ei tohi lasta külmuda. Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 30 päeva temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja kuni 24 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C) alates valmistamisest.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ja lahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kuni 12 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

- Kui lahust hoitakse vahepeal külmkapis, siis tuleb intravenoosse lahuse kotikestel lasta enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda. Manustage infusioonilahus veenisiseselt 1 tunni vältel infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud steriilse valke vähesiduva 0,2- või 0,22-mikronilise *in-line* filtriga.
- Mitte manustada sama infusioonisüsteemi kaudu samaaegselt koos teiste ravimitega.
- IMFINZI on ettenähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Visake viaali allesjäänud kasutamata lahus ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.