

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMFINZI 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 50 mg durvalumabia.

Yksi injektiopullo, jossa on 2,4 ml konsentraattia, sisältää 120 mg durvalumabia.

Yksi injektiopullo, jossa on 10 ml konsentraattia, sisältää 500 mg durvalumabia.

Durvalumabia tuotetaan nisäkkään soluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Liuoksen pH on noin 6,0 ja osmolaliteetti noin 400 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

IMFINZI monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille, joilla kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia ≥ 1 %:ssa kasvainsoluista ja joiden sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen kemosädehoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

IMFINZI on tarkoitettu yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä ilman herkistäviä epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) mutaatioita tai anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) mutaatioita.

Pienisoluinen keuhkosityöpä

IMFINZI yhdistelmänä etoposidin ja joko karboplatiinin tai sisplatiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on levinnyt pienisoluinen keuhkosityöpä.

Sappitiesyöpä

IMFINZI yhdistelmänä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen sappitiesyöpä.

Maksasolusyöpä

IMFINZI monoterapiana on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä.

IMFINZI on tarkoitettu yhdistelmänä tremelimumabin kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on pitkälle edennyt tai leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä.

Kohdun limakalvon syöpä

IMFINZI on tarkoitettu yhdistelmänä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on primaari edennyt tai uusiutunut kohdun limakalvon syöpä ja joille systeeminen hoito soveltuu, minkä jälkeen annetaan ylläpitohoitona

- IMFINZI-valmistetta monoterapiana, jos kohdun limakalvon syöpään liittyy puutteellinen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi (dMMR; deficient mismatch repair)
- IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa, jos kohdun limakalvon syöpään liittyy toimiva DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi (pMMR; proficient mismatch repair).

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

PD-L1-määritys paikallisesti edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla

Paikallisesti edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden hoitoon soveltuvuuden arvioinnin on perustuttava PD-L1-ligandin ilmentymiseen kasvaimissa, mikä varmistetaan validoidulla testillä (ks. kohta 5.1).

MMR-määritys potilailla, joilla on kohdun limakalvon syöpä

Kohdun limakalvon syöpää sairastavien potilaiden hoitoon soveltuvuuden arvioinnin on perustuttava MMR-mekanismien statukseen kasvaimessa (DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismien puutteellisuus tai toimivuus), mikä varmistetaan validoidulla testillä (ks. kohta 5.1).

Annostus

Taulukossa 1 esitetään IMFINZI-valmisteen suositeltu annos, kun valmistetta käytetään monoterapiana tai yhdistelmähoidossa. IMFINZI annetaan infuusiona laskimoon 1 tunnin aikana.

Kun IMFINZI annetaan yhdistelmänä muiden lääkeaineiden kanssa, katso lisätietoja näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedoista.

Taulukko 1. Suositeltu IMFINZI-annos monoterapiaa ja yhdistelmähoidoa varten

Käyttöaihe	Suosittu IMFINZI-annos	Hoidon kesto
Monoterapia		
Paikallisesti edennyt ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	10 mg/kg 2 viikon välein tai 1 500 mg 4 viikon välein ^a	Kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 12 kuukauden ajan ^b
Maksasolusyöpä	1 500 mg 4 viikon välein ^a	Kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä
Yhdistelmähoido		
Metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	Platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana: 1 500 mg ^c yhdistelmänä tremelimumabin 75 mg:n annoksen ^c ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa 3 viikon (21 päivän) välein 4 hoitosyklin (12 viikon) ajan Platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen: 1 500 mg 4 viikon välein monoterapiana ja histologiin tietoihin perustuva	Kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä

	pemetreksedylläpitohoito ^d 4 viikon välein Tremelimumabia annetaan viides 75 mg:n annos ^{e,f} viikolla 16 IMFINZI-valmisteen kanssa	
Levinnyt pienisolainen keuhkosityöpä	1 500 mg ^g yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa 3 viikon (21 päivän) välein 4 hoitosyklin ajan, minkä jälkeen 1 500 mg 4 viikon välein monoterapiana	Kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä
Sappitiesyöpä	1 500 mg ^h yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa 3 viikon (21 päivän) välein enintään 8 hoitosyklin ajan, minkä jälkeen 1 500 mg 4 viikon välein monoterapiana	Kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä
Maksasolusyöpä	IMFINZI 1 500 mg ⁱ yhdistelmänä tremelimumabin 300 mg:n ⁱ kerta-annoksen kanssa hoitosyklin 1 päivänä 1, minkä jälkeen annetaan IMFINZI-valmistetta monoterapiana 4 viikon välein	Kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä
Kohdun limakalvon syöpä	1 120 mg yhdistelmänä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa 3 viikon (21 päivän) välein vähintään 4 hoitosyklin ja enintään 6 hoitosyklin ajan, minkä jälkeen annetaan IMFINZI-valmistetta 1 500 mg ^j 4 viikon välein monoterapiana (dMMR-potilaat) tai yhdistelmänä olaparibin (300 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa (pMMR-potilaat)	Kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä

^a Jos potilas painaa enintään 30 kg, on annostuksen perustuttava painoon. IMFINZI-hoitoa on annettava 10 mg/kg 2 viikon välein tai 20 mg/kg 4 viikon välein monoterapiana, kunnes paino suurenee yli 30 kg:n.

^b Jos potilaan kliininen tila on vakaa, kun ensimmäisiä viitteitä taudin etenemisestä havaitaan, suositellaan hoidon jatkamista, kunnes taudin eteneminen on varmistunut.

^c Jos metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastava potilas painaa enintään 30 kg, IMFINZI-annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 20 mg/kg IMFINZI-valmistetta, kunnes paino suurenee yli 30 kg:n. Jos potilas painaa enintään 34 kg, tremelimumabin annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 1 mg/kg tremelimumabia, kunnes paino suurenee yli 34 kg:n.

^d Harkitse pemetreksedylläpitohoitoa potilaille, joiden kasvaimet eivät ole levyepiteeliperäisiä ja jotka ovat saaneet pemetreksedi- ja karboplatiini-/sisplatiinihoitoa platinapohjaisen solunsalpaajahoidon vaiheen aikana.

^e Jos annoksen (annosten) antaminen viivästyy, tremelimumabin viides annos voidaan antaa viikon 16 jälkeen IMFINZI-valmisteen kanssa.

^f Jos potilaat saavat platinapohjaista solunsalpaajahoidoa vähemmän kuin 4 hoitosykliä, jäljellä olevat hoitosykliä tremelimumabilla (yhteensä enintään 5 hoitosykliä) yhdessä IMFINZI-valmisteen kanssa annetaan platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.

- ^g Jos levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastava potilas painaa enintään 30 kg, IMFINZI-annostuksen on perustuttava painoon (20 mg/kg). Hoitoa annetaan yhdistelmänä solunsalpaaja-annoksen kanssa 3 viikon (21 päivän) välein, minkä jälkeen annetaan 20 mg/kg 4 viikon välein monoterapiana, kunnes paino suurenee yli 30 kg:n.
- ^h Jos sappitiesyöpää sairastava potilas painaa enintään 36 kg, IMFINZI-annostuksen on perustuttava painoon (20 mg/kg). Hoitoa annetaan yhdistelmänä solunsalpaaja-annoksen kanssa 3 viikon (21 päivän) välein, minkä jälkeen annetaan 20 mg/kg 4 viikon välein monoterapiana, kunnes paino suurenee yli 36 kg:n.
- ⁱ Jos maksasolusyöpää sairastava potilas painaa enintään 30 kg, IMFINZI-annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 20 mg/kg IMFINZI-valmistetta, kunnes paino suurenee yli 30 kg:n. Jos potilas painaa enintään 40 kg, tremelimumabin annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 4 mg/kg tremelimumabia, kunnes paino suurenee yli 40 kg:n.
- ^j Jos kohdun limakalvon syöpää sairastava potilas painaa ylläpitovaiheen aikana enintään 30 kg, IMFINZI-annostuksen on perustuttava painoon. Tällöin annostus on 20 mg/kg IMFINZI-valmistetta, kunnes paino suurenee yli 30 kg:n.

Annoksen suurentaminen tai pienentäminen ei ole suositeltavaa. Yksilöllinen turvallisuus ja siedettävyyys saattaa edellyttää hoidosta pidättäytymistä tai hoidon lopettamista, ks. taulukko 2.

Immuunivälitteisten ja ei-immuunivälitteisten haittavaikutusten hoito-ohjeet on kuvattu taulukossa 2 (ks. myös kohta 4.4, jossa on lisätietoa hoitoa koskevista suosituksista, seurannasta ja haittavaikutusten arvioinnista).

Taulukko 2. Muutokset hoidossa IMFINZI-valmisteelle tai IMFINZI-valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden yhdistelmälle

Haittavaikutus	Vaikeusaste ^a	Muutos hoidossa
Immuunivälitteiset haittavaikutukset		
Immuunivälitteinen pneumoniitti / interstitiaalinen keuhkosairaus	Aste 2	Hoidosta pidättäytyminen
	Aste 3 tai 4	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen maksatulehdus	ALAT tai ASAT > 3– ≤ 5 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 1,5– ≤ 3 x ULN	Hoidosta pidättäytyminen
	ALAT tai ASAT > 5 – ≤ 10 x ULN	IMFINZI-valmisteen annosta pidättäytyminen ja tremelimumabihoidon pysyvä lopettaminen (tarvittaessa)
	Samanaikaisesti ALAT tai ASAT > 3 x ULN ja kokonaisbilirubiini > 2 x ULN ^b	Pysyvä lopettaminen
	ALAT tai ASAT > 10 x ULN tai kokonaisbilirubiini > 3 x ULN	
Immuunivälitteinen maksatulehdus maksasolusyövän yhteydessä	ALAT tai ASAT > 2,5 – ≤ 5 x lähtöarvo ja ≤ 20 x ULN	Hoidosta pidättäytyminen

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Muutos hoidossa
(tai maksaa sekundaarisesti affisioiva kasvain ja poikkeavat lähtöarvot) ^c	ALAT tai ASAT > 5 – 7 x lähtöarvo ja ≤ 20 x ULN tai samanaikaisesti ALAT tai ASAT 2,5 – 5 x lähtöarvo ja ≤ 20 x ULN ja kokonaisbilirubiini > 1,5 – < 2 x ULN ^b	IMFINZI-valmisteen annosta pidättäytyminen ja tremelimumabihoidon pysyvä lopettaminen (tarvittaessa).
	ALAT tai ASAT > 7 x lähtöarvo tai > 20 x ULN sen mukaan, mikä tapahtuu ensin tai bilirubiini > 3 x ULN	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus tai ripuli	Aste 2	Hoidosta pidättäytyminen
	Aste 3, kun käytetään IMFINZI-valmistetta monoterapiana	Hoidosta pidättäytyminen
	Aste 3, kun käytetään IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin yhdistelmää	Tremelimumabihoidon pysyvä lopettaminen ^e
	Aste 4	Pysyvä lopettaminen
Suolen puhkeama ^d	Mikä tahansa vaikeusaste	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen hypertyreoosi, tyreoidiitti	Asteet 2–4	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes potilaan kliininen tila on vakaa
Immuunivälitteinen hypotyreoosi	Asteet 2–4	Ei muutoksia
Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta tai hypofysiitti/hypopituitarismi	Asteet 2–4	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes potilaan kliininen tila on vakaa
Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes	Asteet 2–4	Ei muutoksia
Immuunivälitteinen munuaistulehdus	Aste 2, seerumin kreatiniini > 1,5–3 x (ULN tai lähtöarvo)	Hoidosta pidättäytyminen

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Muutos hoidossa
	Aste 3, seerumin kreatiniini > 3 x lähtöarvo tai > 3–6 x ULN; aste 4, seerumin kreatiniini > 6 x ULN	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen ihottuma tai dermatiitti (pemfigoidi mukaan lukien)	Aste 2 yli 1 viikon ajan	Hoidosta pidättäytyminen
	Aste 3	
	Aste 4	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus	Aste 2–4	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen myosiitti tai polymyosiitti/rabdomyolyyysi	Aste 2 tai 3	Hoidosta pidättäytyminen ^f
	Aste 4	Pysyvä lopettaminen
Infuusioon liittyvät reaktiot	Aste 1 tai 2	Infuusio keskeytettävä tai infuusionopeutta pienennettävä
	Aste 3 tai 4	Pysyvä lopettaminen
Infektio	Aste 3 tai 4	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes potilaan kliininen tila on vakaa
Immuunivälitteinen myasthenia gravis	Aste 2-4	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen transversaalimyeliitti	Mikä tahansa vaikeusaste	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen meningiitti	Aste 2	Hoidosta pidättäytyminen
	Asteet 3 ja 4	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen enkefaliitti	Aste 2–4	Pysyvä lopettaminen
Immuunivälitteinen Guillain-Barrén oireyhtymä	Aste 2–4	Pysyvä lopettaminen
Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset ^h	Aste 2 tai 3	Hoidosta pidättäytyminen

Haittavaikutus	Vaikeusaste^a	Muutos hoidossa
	Aste 4	Pysyvä lopettaminen
Muut ei-immuunivälitteiset haittavaikutukset		
Puhdas punasoluaplasia (PRCA) ⁱ	Mikä tahansa vaikeusaste	Pysyvä lopettaminen
Muut ei-immuunivälitteiset haittavaikutukset	Asteet 2 ja 3	Hoidosta pidättäytyminen, kunnes aste on ≤ 1 tai palaa lähtötasolle
	Aste 4	Pysyvä lopettaminen ^g

^a CTCAE-luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 4.03.

ALAT: alaniiniaminotransferaasi; ASAT: aspartaattiaminotransferaasi; ULN: viitealueen yläraja.

^b Potilailla, joilla on todettu jokin vaihtoehtoinen syy, noudatetaan samoja suosituksia kuin tilanteessa, jossa ASAT- tai ALAT-arvot ovat suurentuneet ilman samanaikaista bilirubiiniarvojen suurenemista.

^c Jos ASAT- ja ALAT-arvot ovat lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla ja potilaalla on maksa-affisiota, durvalumabin antamisesta on pidättäydyttävä tai se on lopetettava pysyvästi noudattaen samoja suosituksia kuin tilanteessa, jossa potilaalla on maksatulehdus mutta ei maksa-affisiota.

^d Haittavaikutus liittyy vain IMFINZI-valmisteen käyttöön yhdistelmänä tremelimumabin kanssa.

^e Tremelimumabihoito on lopetettava pysyvästi asteen 3 haittavaikutuksen ilmetessä. Durvalumabihoitoa voidaan kuitenkin jatkaa, kun haittavaikutus on hävinnyt.

^f IMFINZI-hoito lopetetaan pysyvästi, jos haittavaikutus ei lieviy 30 päivän kuluessa vaikeusasteeseen, joka on enintään 1, tai jos potilaalla ilmenee hengitysvajauksen merkkejä.

^g Lukuun ottamatta vaikeusastetta 4 olevia laboratorioarvojen poikkeavuuksia, joiden kohdalla päätös hoidon keskeyttämisestä perustuu muihin kliinisiin löydöksiin ja oireisiin sekä kliiniseen arvioon.

^h Sisältää seuraavat: immuunitrombosytopenia, haimatulehdus, immuunivälitteinen niveltulehdus, uveiitti, ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ja polymyalgia rheumatica.

ⁱ Haittavaikutus liittyy vain IMFINZI-valmisteen käyttöön yhdistelmänä olaparibylläpito hoidon kanssa, kun potilaalle on ensin annettu IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa.

Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaisesti IMFINZI-hoidosta ja/tai tremelimumabihoitosta on pidättäydyttävä ja potilaalle on annettava kortikosteroideja (ks. kohta 4.4). Hoidosta pidättäytymisen jälkeen IMFINZI-hoitoa ja/tai tremelimumabihoitoa voidaan jatkaa 12 viikon kuluessa, jos haittavaikutukset ovat lievittyneet vaikeusasteen 1 tasolle tai alle ja kortikosteroidiannos on pienennetty korkeintaan 10 mg:aan prednisonia vuorokaudessa tai vastaavalle tasolle. IMFINZI-hoito ja tremelimumabihoito on lopetettava pysyvästi, jos todetaan uusiutuneita asteen 3 (vakavia) immuunivälitteisiä haittavaikutuksia tai mikä tahansa asteen 4 (henkeä uhkaava) immuunivälitteinen haittavaikutus, ellei kyseessä ole endokrinopatia, joka on saatu hyvään hoitotasapainoon hormonikorvaushoidolla.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

IMFINZI-annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on liian vähän tietoja, jotta tästä potilasryhmästä voitaisiin tehdä johtopäätöksiä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

IMFINZI-annoksen muuttamista ei suositella potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on liian vähän tietoja, jotta tästä populaatiosta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

IMFINZI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu ei-pienisoluisen keuhkosityövän, pienisoluisen keuhkosityövän, sappitiesyövän ja maksasolusyövän kohdalla. Tietoja ei ole saatavilla. Hyväksytyjen käyttöaiheiden lisäksi IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin kanssa on tutkittu 1–17-vuotiailla lapsilla, joilla on neuroblastooma, kiinteä kasvain tai sarkooma, mutta tutkimuksen tulosten perusteella ei voitu tehdä johtopäätöstä, että tällaisen käytön hyödyt olisivat suurempia kuin sen riskit. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Antotapa

IMFINZI annetaan laskimoon. IMFINZI annetaan laskimoinfuusioliuoksena 1 tunnin aikana (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

IMFINZI yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa

Kun IMFINZI-valmistetta annetaan yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän, levinneen pienisoluisen keuhkosityövän tai sappitiesyövän hoitoon, IMFINZI annetaan ennen solunsalpaajahoidon samana päivänä.

IMFINZI yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa

Kun IMFINZI-valmistetta annetaan yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, tremelimumabi annetaan ensin, sen jälkeen IMFINZI ja sitten platinapohjainen solunsalpaajahoidon, kaikki samana antopäivänä.

Kun IMFINZI-valmistetta annetaan yhdistelmänä tremelimumabin viidennen annoksen ja pemetrekseidiylläpito-hoidon kanssa viikolla 16, tremelimumabi annetaan ensin, sen jälkeen IMFINZI ja sitten pemetrekseidiylläpito-hoidon, kaikki samana antopäivänä.

IMFINZI, tremelimumabi ja platinapohjainen solunsalpaajahoidon annetaan erillisinä infuusioina laskimoon. Sekä IMFINZI että tremelimumabi annetaan 1 tunnin aikana. Katso valmisteyhteenvedosta platinapohjaisen solunsalpaajahoidon antamista koskevat tiedot. Katso valmisteyhteenvedosta pemetrekseidiylläpito-hoidon antamista koskevat tiedot. Jokaiseen infuusioon on käytettävä eri infuusiopusseja ja suodattimia.

Hoitosyklin 1 aikana IMFINZI-valmisteen antaminen tremelimumabin jälkeen aloitetaan noin 1 tunnin (enintään 2 tunnin) kuluttua tremelimumabi-infusion päättymisestä. Platinapohjaisen solunsalpaajahoidon infuusion aloitetaan noin 1 tunnin (enintään 2 tunnin) kuluttua IMFINZI-infusion päättymisestä. Jos hoitosyklin 1 aikana ei ilmene kliinisesti merkittäviä huolenaiheita, seuraavien hoitosykliden yhteydessä IMFINZI voidaan lääkärin harkinnan mukaan antaa välittömästi tremelimumabin jälkeen ja IMFINZI-infusion päättymisen ja solunsalpaajahoidon aloittamisen välinen aika voidaan lyhentää 30 minuuttiin.

IMFINZI yhdistelmänä tremelimumabin kanssa

Kun IMFINZI-valmistetta annetaan yhdistelmänä tremelimumabin kanssa leikkaushoitoon soveltumattoman maksasolusyövän hoitoon, tremelimumabi annetaan ennen IMFINZI-valmistetta samana päivänä. IMFINZI ja tremelimumabi annetaan erillisinä infuusioina laskimoon. Katso valmisteyhteenvedosta tremelimumabin antamista koskevat tiedot.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suosittelut hoidon muutokset, ks. kohta 4.2, taulukko 2.

Epäillyt immuunivälitteiset haittavaikutukset on tutkittava asianmukaisesti niiden etiologian varmistamiseksi tai muiden syiden poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan IMFINZI-valmisteen tai IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin yhdistelmän antamisesta on pidättäydyttävä tai hoito on lopetettava pysyvästi. Potilaalle on aloitettava kortikosteroidi- tai hormonihoito. Kun kortikosteroidihoitoa vaatineen tapahtuman oireet ovat lievittyneet niin, että niiden vaikeusaste on enintään 1, aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen, jota jatketaan vähintään 1 kuukauden ajan. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane, on harkittava kortikosteroidiannoksen suurentamista ja/tai muiden systeemisten immuunisalpaajien lisäämistä hoitoon.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

IMFINZI-valmistetta, IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin yhdistelmää tai IMFINZI-valmisteen ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää ja tämän jälkeen IMFINZI-valmisteen ja olaparibin yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä pneumoniittia ja interstitiaalista keuhkosairautta, jonka hoito edellyttää systeemisten kortikosteroidien käyttöä ja jolle ei ole muita selviä syitä (ks. kohta 4.8). Vaikeusasteen 2 tapahtumien hoitoon aloitetaan prednisoni aloitusannoksella 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito. Annosta pienennetään asteittain. Vaikeusasteiden 3 ja 4 tapahtumien hoitoon aloitetaan metyyli-prednisoni aloitusannoksella 2–4 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito. Annosta pienennetään asteittain.

Pneumoniitti ja sädepneumoniitti

Keuhkoihin sädehoitoa saaneilla potilailla todetaan usein sädepneumoniittia. Pneumoniitin kliininen ilmenemismuoto on hyvin samankaltainen kuin sädepneumoniitilla. PACIFIC-tutkimuksessa pneumoniittia tai sädepneumoniittia ilmeni 161 potilaalla (33,9 %) IMFINZI-ryhmässä ja 58 potilaalla (24,8 %) lumeryhmässä niistä potilaista, jotka olivat jatkaneet hoidon loppuun ja saaneet ainakin kaksi hoitosykliä samanaikaista kemosädehoitoa 1–42 päivän sisällä ennen tutkimuksessa aloittamista. Vaikeusasteen 3 pneumoniittia tai sädepneumoniittia ilmeni 3,4 %:lla potilaista IMFINZI-ryhmässä ja 3,0 %:lla lumeryhmässä ja vaikeusasteen 5 haittaa 1,1 %:lla ja 1,7 %:lla, vastaavasti.

Potilaita pitää tarkkailla pneumoniittiin tai sädepneumoniittiin viittaavien oireiden varalta. Pneumoniittiepäily on varmistettava röntgenkuvauksella ja muut tulehdukselliset ja sairauteen liittyvät etiologiat on suljettava pois ja hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Immuunivälitteistä maksatulehdusta, jonka hoito määritelmän mukaan edellyttää systeemisten kortikosteroidien käyttöä ja jolle ei ole muita selviä syitä, on esiintynyt IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasiarvo sekä kokonaisbilirubiini ja alkalisen fosfataasin pitoisuus on tutkittava ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana ennen jokaista infuusiota. Lisäseuranta on harkittava kliinisen arvioinnin perusteella. Immuunivälitteinen maksatulehdus on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Kaikkien vaikeusasteiden tapahtumien hoitoon annetaan kortikosteroideja (prednisoni aloitusannoksella 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Annosta pienennetään asteittain.

Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus

Immuunivälitteistä paksusuolitulehdusta ja ripulia, joiden hoito määritelmän mukaan edellyttää systeemisten kortikosteroidien käyttöä ja joille ei ole muita selviä syitä, on esiintynyt IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin kanssa saaneilla potilailla on ilmoitettu haittavaikutuksina suolen puhkeamia ja paksusuolen puhkeamia. Potilaita on tarkkailtava paksusuolitulehdukseen, ripuliin ja suolen puhkeamaan viittaavien oireiden varalta ja potilasta on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 2–4 tapahtumien hoitoon annetaan kortikosteroideja (prednisoni aloitusannoksella 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Annosta

pienennetään asteittain. Kirurgia on konsultoitava välittömästi, jos epäillään suolen puhkeamaa, olipa tilan vaikeusaste MIKÄ TAHANSA.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Immuunivälitteinen hypotyreoosi, hypertyreosi ja tyreoidiitti

IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteeseen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä hypotyreoosia, hypertyreosia ja tyreoidiittia, ja hypertyreosin jälkeen saattaa ilmetä hypotyreoosia (ks. kohta 4.8). Potilaiden kilpirauhasen toimintaa on seurattava muutosten varalta ennen hoitoa, säännöllisesti hoidon aikana ja kliiniseen arvioon perustuvan tarpeen mukaan. Immuunivälitteinen hypotyreoosi, hypertyreosi ja tyreoidiitti on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 2–4 immuunivälitteisen hypotyreoosin hoitoon aloitetaan kilpirauhashormonikorvaushoito kliinisen tarpeen mukaan. Vaikeusasteiden 2–4 immuunivälitteisen hypertyreosin tai tyreoidiitin hoitoon voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta

IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteeseen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä lisämunuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava lisämunuaisten vajaatoimintaan viittaavien kliinisten oireiden ja merkkien varalta. Oireinen lisämunuaisten vajaatoiminta on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 2–4 tapahtumien hoitoon annetaan kortikosteroideja (prednisoni aloitusannoksella 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Annosta pienennetään asteittain. Lisäksi annetaan hormonikorvaushoitoa kliinisen tarpeen mukaan.

Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes

IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteeseen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä tyypin 1 diabetesta; se voi ensiksi ilmetä diabeettisena ketoasidoosina, joka voi johtaa kuolemaan, ellei sitä todeta varhain (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava tyypin 1 diabetekseen viittaavien kliinisten oireiden ja merkkien varalta. Oireinen tyypin 1 diabetes on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 2–4 tapahtumien hoitoon voidaan aloittaa insuliinihoito kliinisen tarpeen mukaan.

Immuunivälitteinen hypofysiitti/hypopituitarismi

IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteeseen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä hypofysiittia ja hypopituitarismia (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava hypofysiittiin tai hypopituitarismiin viittaavien kliinisten oireiden ja merkkien varalta. Oireinen hypofysiitti tai hypopituitarismi on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 2–4 tapahtumien hoitoon annetaan kortikosteroideja (prednisoni aloitusannoksella 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Annosta pienennetään asteittain. Lisäksi annetaan hormonikorvaushoitoa kliinisen tarpeen mukaan.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

Immuunivälitteistä munuaistulehdusta, jonka hoito määritelmän mukaan edellyttää systeemisten kortikosteroidien käyttöä ja jolle ei ole muita selviä syitä, on esiintynyt IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteeseen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava muutosten varalta ennen hoitoa IMFINZI-valmisteella tai IMFINZI-valmisteeseen ja tremelimumabin yhdistelmällä ja säännöllisesti hoidon aikana ja potilasta on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 2–4 tapahtumien hoitoon annetaan kortikosteroideja (prednisoni aloitusannoksella 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Annosta pienennetään asteittain.

Immuunivälitteinen ihottuma

Immuunivälitteistä ihottumaa ja dermatiittia (pemfigoidi mukaan lukien), joiden hoito määritelmän mukaan edellyttää systeemisten kortikosteroidien käyttöä ja joille ei ole muita selviä syitä, on esiintynyt IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteeseen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla. (ks. kohta 4.8). PD-1:n estäjiä saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin tapauksia. Potilaita on tarkkailtava ihottumaan tai dermatiittiin viittaavien oireiden varalta ja potilasta on hoidettava kohdan 4.2. suositusten mukaisesti.

Yli viikon kestäneiden vaikeusasteen 2 tapahtumien sekä vaikeusasteiden 3 ja 4 tapahtumien hoitoon annetaan kortikosteroideja (prednisoni aloitusannoksella 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Annosta pienennetään asteittain.

Immuunivälitteinen sydänlihastulehdus

IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä sydänlihastulehdusta, joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava immuunivälitteiseen sydänlihastulehdukseen viittaavien oireiden ja merkkien varalta ja potilasta on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 2–4 tapahtumien hoitoon annetaan kortikosteroideja (prednisoni aloitusannoksella 2–4 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Annosta pienennetään asteittain. Jos potilaan tila ei parane 2–3 vuorokauden kuluessa kortikosteroidihoidosta huolimatta, on viipymättä aloitettava lisäksi toinen immunosuppressiivinen hoito. Kun haittavaikutus on hävinnyt (vaikeusaste 0), aloitetaan kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen, jota jatketaan vähintään 1 kuukauden ajan.

Immuunivälitteinen haimatulehdus

IMFINZI-valmisteen, tremelimumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmennyt immuunivälitteistä haimatulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava immuunivälitteiseen haimatulehdukseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta ja heitä on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

IMFINZI-valmisteen tai yhdistelmänä tremelimumabin kanssa käytetyn IMFINZI-valmisteen vaikutusmekanismien vuoksi muita mahdollisia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia saattaa ilmetä. Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu IMFINZI-monoterapiaa tai IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla: myasthenia gravis, transversaalimyeliitti, myosiitti, polymyosiitti, rhabdomyolyysi, meningiitti, enkefaliitti, Guillain-Barrén oireyhtymä, immuunitrombosytopenia, immuunivälitteinen niveltulehdus, uveiitti, ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ja polymyalgia rheumatica (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava oireiden varalta ja potilasta on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 2–4 tapahtumien hoitoon annetaan kortikosteroideja (prednisoni aloitusannoksella 1–2 mg/kg vuorokaudessa tai vastaava hoito). Annosta pienennetään asteittain.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Potilaita on tarkkailtava infuusioon liittyvien reaktioiden varalta. IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmoitettu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8). Infuusioon liittyvät reaktiot on hoidettava kohdan 4.2 suositusten mukaisesti. Vaikeusasteiden 1 ja 2 tapahtumien kohdalla voidaan harkita infuusioreaktioita ennaltaehkäisevää esilääkitystä. Vaikeusasteiden 3 ja 4 vaikeat infuusioon liittyvät reaktiot hoidetaan hoitoyksikön vakiokäytäntöjen, asianmukaisten kliinisten hoitosuositusten ja/tai lääketieteen alan seurojen hoitosuositusten mukaisesti.

Potilaat, joilla on entuudestaan autoimmuunisairaus

Tiedot havainnoivista tutkimuksista potilailla, joilla on entuudestaan autoimmuunisairaus, viittaavat immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten riskin suurenemiseen immuuniaktivaation vapauttajalla toteutetun hoidon jälkeen verrattuna potilaisiin, joilla ei ole entuudestaan autoimmuunisairautta. Myös taustalla olevan autoimmuunisairauden pahenemisjaksoja ilmeni usein, mutta suurin osa niistä oli lieviä ja hoidettavissa.

Tautikohtainen varotoimi (sappitiesyöpä)

Sappitietulehdus ja sappiteiden infektiot

Sappitietulehdus ja sappiteiden infektiot eivät ole harvinaisia pitkälle edennyttä sappitiesyöpää sairastavilla potilailla. TOPAZ-1-tutkimuksessa ilmoitettiin sappitietulehdustapahtumia kummassakin hoitoryhmässä (14,5 % [IMFINZI + solunsalpaajahoido] vs. 8,2 % [lumelääke + solunsalpaajahoido]); ne liittyivät enimmäkseen sappitiestentteihin eivätkä olleet etiologialtaan immuunivälitteisiä.

Sappitiesyöpää sairastavia potilaita (etenkin potilaita, joilla on sappitiestentti) on seurattava tiiviisti sappitietulehduksen tai sappiteiden infektioiden kehittymisen varalta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen.

Hoitokohtainen varotoimenpide (IMFINZI yhdistelmänä olaparibin kanssa kohdun limakalvon syövässä)

Hematologinen toksisuus

Punasoluaplasiaa (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu, kun olaparibiylläpitohoitoa on käytetty yhdessä IMFINZI-valmisteen kanssa potilailla, joille oli ensin annettu IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Jos potilaalla vahvistetaan olevan punasoluaplasia, IMFINZI- ja olaparibihoito on lopetettava.

Autoimmuunihemolyyttistä anemiasia on ilmoitettu, kun olaparibiylläpitohoitoa on käytetty yhdessä IMFINZI-valmisteen kanssa potilailla, joille oli ensin annettu IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Jos potilaalla vahvistetaan olevan autoimmuunihemolyyttinen anemia, IMFINZI- ja olaparibihoito on lopetettava.

Metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Iäkkäistä (vähintään 75-vuotiaista) potilaista, jotka saavat IMFINZI -hoitoa yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, on vain vähän tietoja (ks. kohta 4.8 ja 5.1). Tähän hoito-ohjelmaan liittyvien mahdollisten hyötyjen ja riskien huolellista potilaskohtaista arviointia suositellaan.

Kliinisistä tutkimuksista pois suljetut potilaat

Seuraavanlaiset potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista: ECOG-suorituskykypistemäärä lähtötilanteessa ≥ 2 ; aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuunisairaus kahden vuoden sisällä tutkimuksen aloittamisesta; aiempi immuunipuutos; aiemmin vaikeita immuunivälitteisiä haittavaikutuksia; sairaudet, joiden hoito edellytti systeemistä immunosuppressiota, lukuun ottamatta systeemistä kortikosteroidihoitoa fysiologisella annoksella (prednisoni ≤ 10 mg vuorokaudessa tai vastaava hoito); kontrolloimattomat samanaikaiset sairaudet; aktiivinen tuberkuloosi tai hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio tai HIV-infektio ja potilaat, jotka olivat saaneet 30 päivän kuluessa ennen IMFINZI-hoidon aloittamista tai IMFINZI-hoidon aloittamisen jälkeen eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen. Koska durvalumabin käytöstä näille potilasryhmille ei ole tietoja, sen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja käytön on perustuttava mahdollisten hyötyjen ja riskien potilaskohtaiseen huolelliseen arviointiin.

Kallon ennaltaehkäisevän sädehoidon (PCI) turvallisuus samanaikaisesti IMFINZI-hoidon kanssa käytettynä levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla on tuntematon.

Lisätietoja kunkin tutkimuksen poissulkukriteereistä on kohdassa 5.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Systeemisten kortikosteroidien fysiologista annosta (prednisoni ≤ 10 mg vuorokaudessa tai vastaava hoito) lukuun ottamatta systeemisten kortikosteroidien tai immuunisalpaajien käyttöä ei suositella ennen durvalumabihoidon aloittamista, koska ne saattavat heikentää durvalumabin farmakodynaamista vaikutusta ja tehoa. Systeemisiä kortikosteroideja tai muita immuunisalpaajia voidaan kuitenkin käyttää durvalumabihoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmään liittyvien haittavaikutusten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Durvalumabilla ei ole tehty varsinaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Durvalumabin pääasialliset eliminaatioreitit ovat proteiinikatabolia retikuloendoteliaalijärjestelmän kautta ja kohdevälitteinen jakautuminen, joten metabolisia yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Durvalumabin ja solunsalpaajahoidon välisiä farmakokineettisiä lääkeaineyhteisvaikutuksia arvioitiin CASPIAN-tutkimuksessa. Tutkimus osoitti, ettei samanaikainen durvalumabihoito vaikuttanut etoposidin, karboplatiinin eikä sisplatiinin farmakokinetiikkaan. Lisäksi populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella samanaikainen solunsalpaajahoido ei vaikuttanut merkittävästi durvalumabin farmakokinetiikkaan. POSEIDON-tutkimuksessa arvioitiin durvalumabin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Tutkimuksessa osoitettiin, ettei tremelimumabilla, durvalumabilla, nab-paklitakselilla, gemsitabiinilla, pemetreksedilla, karboplatiinilla tai sisplatiinilla ole kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisessa käytössä. Lisäksi DUO-E-tutkimuksessa altistus durvalumabille oli samanlainen molemmissa hoitoharoissa. Tämä viittaa siihen, että durvalumabilla ja olaparibilla ei ollut kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Altistusta olaparibille ei kuitenkaan mitattu koko tutkimuksen ajan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä durvalumabihoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen durvalumabiannoksen saamisen jälkeen.

Raskaus

Durvalumabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Vaikutusmekanisminsa perusteella durvalumabi saattaa vaikuttaa raskauden jatkumiseen. Tiineiden hiirten allogeenisessa mallissa PD-L1-signaalinvälityksen salpauksen on osoitettu lisäävän sikiönmenetyksiä.

Durvalumabilla tehdyt eläinkokeet eivät viittaa lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG1:n tiedetään läpäisevän veri-istukkaesteen, ja eläinkokeissa on varmistettu, että durvalumabi läpäisee veri-istukkaesteen. Jos durvalumabia annetaan raskaana olevalle naiselle, se saattaa vahingoittaa sikiötä, eikä durvalumabin käyttöä suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö durvalumabi ihmisillä äidinmaitoon. Saatavilla olevat toksikologiset tiedot cynomolgus-apinoista ovat osoittaneet, että emon maidossa on pieniä määriä durvalumabia 28. päivänä synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Ihmisillä vasta-aineet saattavat siirtyä rintamaitoon, mutta imeytymisen ja vastasyntyneelle aiheutuvan haitan todennäköisyyttä ei tiedetä. Imetettävään lapseen kohdistuvia mahdollisia riskejä ei voida kuitenkaan sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö durvalumabihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja durvalumabin mahdollisista vaikutuksista ihmisten tai eläinten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

IMFINZI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

IMFINZI monoterapiana

Tiedot IMFINZI-valmisteen turvallisuudesta monoterapiana perustuvat yhdistettyihin tietoihin 4 045 potilaasta, joilla oli erityyppisiä syöpiä. IMFINZI annettiin 10 mg/kg:n annoksella 2 viikon välein, 20 mg/kg:n annoksella 4 viikon välein tai 1 500 mg:n annoksella 4 viikon välein. Yleisimpiä

(> 10 %) haittavaikutuksia olivat yskä/limaa tuottava yskä (18,7 %), ripuli (16,1 %), ihottuma (15,5 %), nivelkipu (13,8 %), kuume (13,0 %), vatsakipu (13,0 %), ylähengitystieinfektiot (12,1 %), kutina (11,4 %) ja hypotyreoosi (10,9 %). Yleisimpiä (> 2 %) NCI:n CTCAE-luokituksen mukaisen vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat keuhkokuume (3,6 %) ja kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,9 %).

IMFINZI-hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 3,7 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat pneumoniitti (0,9 %) ja keuhkokuume (0,7 %).

IMFINZI-hoitoa lykättiin tai se keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 13,0 %:lla potilaista. Yleisimpiä annoksen antamisen lykkäämiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat keuhkokuume (2,2 %) ja kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,2 %).

Tiedot IMFINZI-valmisteen turvallisuudesta monoterapiana maksasolusyöpää sairastavien potilaiden hoidossa perustuvat tietoihin 492 potilaasta. Tiedot vastasivat IMFINZI-monoterapian yhdistetyssä tietoaaineistossa (N = 4 045) todettua kokonaisturvallisuusprofiilia. Yleisimpiä (> 10 %) haittavaikutuksia olivat kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (20,3 %), vatsakipu (17,9 %), ripuli (15,9 %), kutina (15,4 %) ja ihottuma (15,2 %). Yleisimmät (> 2 %) asteen ≥ 3 haittavaikutukset olivat kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (8,1 %) ja vatsakipu (2,2 %).

IMFINZI-hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 3,7 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (0,8 %) ja maksatulehdus (0,6 %).

IMFINZI-hoitoa lykättiin tai se keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 11,6 %:lla potilaista. Yleisin annoksen antamisen lykkäämiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (5,9 %).

IMFINZI yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa

Tiedot IMFINZI-valmisteen turvallisuudesta, kun sitä annetaan yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa, perustuvat 838 potilaan yhdistettyihin tietoihin kolmesta tutkimuksesta (TOPAZ-1, CASPIAN ja DUO-E). Yleisimmät (> 10 %) haittavaikutukset olivat neutropenia (47,3 %), anemia (44,9 %), väsymys (38,8 %), pahoinvointi (38,4 %), trombosytopenia (28,0 %), hiustenlähtö (27,4 %), ummetus (25,9 %), ruokahalun väheneminen (21,2 %), perifeerinen neuropatia (21,2 %), vatsakipu (20,3 %), ripuli (19,1 %), ihottuma (18,5 %), oksentelu (18,0 %), leukopenia (17,2 %), kuume (13,4 %), nivelkipu (12,4 %), yskä / limaa tuottava yskä (12,4 %), kutina (11,8 %), hypotyreoosi (11,0 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (10,7 %) ja perifeerinen turvotus (10,1 %). Yleisimmät (> 2 %) NCI:n CTCAE-luokituksen asteen ≥ 3 haittavaikutukset olivat neutropenia (30,7 %), anemia (17,1 %), trombosytopenia (9,9 %), leukopenia (6,4 %), väsymys (4,5 %), kuumeinen neutropenia (2,9 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,1 %) ja keuhkokuume (2,0 %).

IMFINZI-hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 3,6 %:lla potilaista. Yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat anemia (0,5 %), ihottuma (0,5 %) ja väsymys (0,5 %).

IMFINZI-hoitoa lykättiin tai se keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 31,0 %:lla potilaista. Yleisimpiä annoksen antamisen lykkäämiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat neutropenia (15,0 %), trombosytopenia (6,8 %), anemia (5,1 %) ja leukopenia (2,9 %).

IMFINZI yhdistelmänä tremelimumabin (75 mg) ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa

Tiedot IMFINZI-valmisteen turvallisuudesta, kun sitä annetaan yhdistelmänä tremelimumabin (75 mg) ja solunsalpaajahoidon kanssa, perustuvat 330:n metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaneen potilaan tietoihin. Yleisimpiä (> 20 %) haittavaikutuksia olivat anemia (49,7 %),

pahoinvointi (41,5 %), neutropenia (41,2 %), väsymys (36,1 %), ihottuma (25,8 %), trombositopenia (24,5 %) ja ripuli (21,5 %). Yleisimpiä (> 2 %) NCI:n CTCAE-luokituksen vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat neutropenia (23,9 %), anemia (20,6 %), keuhkokuume (9,4 %), trombositopenia (8,2 %), leukopenia (5,5 %), väsymys (5,2 %), kohonnut lipaasipitoisuus (3,9 %), kohonnut amylaasipitoisuus (3,6 %), kuumeinen neutropenia (2,4 %), paksusuolitulehdus (2,1 %) ja kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,1 %).

IMFINZI-hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 8,5 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat keuhkokuume (2,1 %) ja paksusuolitulehdus (1,2 %).

IMFINZI-hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 49,4 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat neutropenia (16,1 %), anemia (10,3 %), trombositopenia (7,3 %), leukopenia (5,8 %), keuhkokuume (5,2 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (4,8 %), paksusuolitulehdus (3,3 %) ja pneumoniitti (3,3 %).

IMFINZI yhdistelmänä tremelimumabin (300 mg) kanssa

Tiedot IMFINZI-valmisteen turvallisuudesta, kun sitä annetaan yhdistelmänä 300 mg:n tremelimumabikerta-annoksen kanssa, perustuvat yhdistettyihin tietoihin 462 potilaasta, joilla oli maksasolusyöpä (maksasolusyöpää koskeva yhdistetty tietoaaineisto) ja jotka osallistuivat HIMALAYA-tutkimukseen tai toiseen maksasolusyöpää sairastavilla potilailla tehtyyn tutkimukseen eli tutkimukseen 22. Yleisimpiä (> 10 %) haittavaikutuksia olivat ihottuma (32,5 %), kutina (25,5 %), ripuli (25,3 %), vatsakipu (19,7 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (18,0 %), kuume (13,9 %), hypotyreososi (13,0 %), yskä / limaa irrottava yskä (10,8 %), perifeerinen turvotus (10,4 %) ja suurentunut lipaasipitoisuus (10,0 %) (ks. taulukko 4). Yleisimpiä vaikeita (NCI:n CTCAE-luokituksen mukainen vaikeusaste ≥ 3) haittavaikutuksia olivat kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (8,9 %), suurentunut lipaasipitoisuus (7,1 %), suurentunut amylaasipitoisuus (4,3 %) ja ripuli (3,9 %).

Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat paksusuolitulehdus (2,6 %), ripuli (2,4 %), keuhkokuume (2,2 %) ja maksatulehdus (1,7 %).

Haittavaikutuksista johtuneen tutkimushoidon lopettamisen yleisyys oli 6,5 %. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat maksatulehdus (1,5 %) ja kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (1,3 %).

Haittavaikutusten vaikeusasteet arvioitiin CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) perusteella siten, että aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = henkeä uhkaava ja aste 5 = kuolema.

IMFINZI yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ja tämän jälkeen IMFINZI yhdistelmänä olaparibin (300 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa

Tiedot IMFINZI-valmisteen turvallisuudesta, kun sitä annetaan yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ja tämän jälkeen annetaan IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin (300 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, perustuvat tietoihin 238 potilaasta, joilla oli kohdun limakalvon syöpä. Yleisimmät (> 20 %) haittavaikutukset olivat anemia (61,8 %), pahoinvointi (54,6 %), väsymys (54,2 %), perifeerinen neuropatia (51,7 %), hiustenlähtö (50,8 %), neutropenia (39,5 %), ummetus (32,8 %), trombositopenia (29,8 %), ripuli (28,2 %), oksentelu (25,6 %), nivelkipu (24,4 %), ihottuma (23,5 %), vatsakipu (23,5 %), ruokahalun väheneminen (23,1 %) ja leukopenia (20,2 %).

Yleisimpiä (> 2 %) NCI:n CTCAE-luokituksen vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat neutropenia (25,2 %), anemia (23,5 %), leukopenia (6,7 %), trombositopenia (5,9 %), väsymys (5,5 %), kuumeinen neutropenia (3,4 %), pahoinvointi (2,9 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,9 %) ja perifeerinen neuropatia (2,5 %).

IMFINZI-hoito lopetettiin 4,6 %:lla potilaista. Yleisin hoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli pneumoniitti (1,7 %).

IMFINZI-hoito keskeytettiin 38,2 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat anemia (13,4 %), trombosytopenia (11,8 %), neutropenia (10,1 %), leukopenia (2,9 %), hypotyreoosi (2,1 %) ja ylähengitystieinfektio (2,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutusten ilmaantuvuus IMFINZI-monoterapian yhdistetyssä turvallisuustietoaaineistossa (N = 4 045), potilailla, jotka saivat IMFINZI-hoitoa yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (N = 838) ja potilailla, jotka saivat IMFINZI-hoitoa yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ja tämän jälkeen IMFINZI-hoitoa yhdistelmänä olaparibin kanssa (platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI + olaparibi) (N = 238). Ellei toisin mainita, taulukossa 4 luetaan haittavaikutusten ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin (75 mg) ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa POSEIDON-tutkimuksessa (N = 330), ja potilailla, jotka saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä 300 mg:n tremelimumabikerta-annoksen kanssa maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (N = 462). Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Lääkkeen kaikkien haittavaikutusten vastaavat esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Lääkkeen haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat IMFINZI-hoitoa

	IMFINZI monoterapiana	IMFINZI yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa	Platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI + olaparibi*
Infektiot			
Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektiot ^a		Ylähengitystieinfektio ^a
Yleinen	Keuhkokuume ^{b,c} , influenssa, suun kandidiaasi, hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot ^d	Keuhkokuume ^{b,c} , ylähengitystieinfektiot ^a , hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot ^d	Keuhkokuume, suun kandidiaasi, hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot ^d
Melko harvinainen		Suun kandidiaasi, influenssa	Influenssa
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen		Anemia, leukopenia ^e , neutropenia ^f , trombosytopenia ^g	Anemia ^h , leukopenia ^h , neutropenia ^h , trombosytopenia ^h
Yleinen		Kuumeinen neutropenia, pansytopenia ^c	Punasoluaplasia, kuumeinen neutropenia ^h , lymfopenia ⁱ
Melko harvinainen		Immuunitrombosytopenia	Pansytopenia ^h
Harvinainen	Immuunitrombosytopenia ^c		
Immuunijärjestelmä			
Yleinen			Yliherkkyys ^{i,j}
Umpieritys			

	IMFINZI monoterapiana	IMFINZI yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa	Platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI + olaparibi*
Hyvin yleinen	Hypotyreoosi ^k	Hypotyreoosi ^k	Hypotyreoosi
Yleinen	Hypertyreoosi ^l	Hypertyreoosi ^l , tyreoidiitti ^m	Hypertyreoosi, tyreoidiitti
Melko harvinaisen	Tyreoidiitti ^m , lisämunuaisten vajaatoiminta	Lisämunuaisten vajaatoiminta, tyypin 1 diabetes	
Harvinaisen	Tyypin 1 diabetes, hypofysiitti/hypopituitarismi, diabetes insipidus		
Silmät			
Melko harvinaisen		Uveiitti	Uveiitti
Harvinaisen	Uveiitti		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen		Ruokahalun väheneminen	Ruokahalun väheneminen ^h
Hermosto			
Hyvin yleinen		Perifeerinen neuropatia ⁿ	Perifeerinen neuropatia, huimaus ⁱ , päänsärky ⁱ , makuhäiriö ^{i,o}
Melko harvinaisen		Myasthenia gravis	
Harvinaisen	Myasthenia gravis, meningiitti ^p		
Tuntematon	Ei-infektiivinen enkefaliitti ^q , Guillain–Barrén oireyhtymä, transversaalimyeeliitti ^r		
Verisuonisto			
Yleinen			Tromboemboliset laskimotapahtumat ^{i,s}
Sydän			
Melko harvinaisen	Sydänlihastulehdus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Hyvin yleinen	Yskä / limaa tuottava yskä	Yskä / limaa tuottava yskä	Yskä / limaa tuottava yskä, hengenahdistus ^{i,t}
Yleinen	Pneumoniitti ^c , dysfonia	Pneumoniitti	Pneumoniitti, dysfonia
Melko harvinaisen	Interstitiaalinen keuhkosairaus	Interstitiaalinen keuhkosairaus, dysfonia	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Ripuli, vatsakipu ^u	Ripuli, vatsakipu ^u , ummetus, pahoinvointi, oksentelu	Ripuli, vatsakipu ^u , ummetus ^h , pahoinvointi ^h , oksentelu ^h , stomatiitti ^h
Yleinen		Stomatiitti ^v	Dyspepsia ⁱ , paksusuolitulehdus ^w

	IMFINZI monoterapiana	IMFINZI yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa	Platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI + olaparibi*
Melko harvinaisen	Paksusuolitulehdus ^w , haimatulehdus ^x	Paksusuolitulehdus ^w , haimatulehdus ^x	
Harvinaisen	Keliakia ^f	Keliakia ^f	
Maksa ja sappi			
Hyvin yleinen		Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ^y	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo
Yleinen	Maksatulehdus ^{c,z} , kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ^{c,y}	Maksatulehdus ^{c,z}	
Melko harvinaisen			Maksatulehdus ^z
Iho ja ihonalainen kudος			
Hyvin yleinen	Ihottuma ^{aa} , kutina	Ihottuma ^{aa} , hiustenlähtö, kutina	Ihottuma ^{aa} , hiustenlähtö ^h , kutina
Yleinen	Yöhikoilu	Dermatiitti	Dermatiitti ^{bb}
Melko harvinaisen	Dermatiitti, psoriaasi, pemfigoidi ^{cc}	Pemfigoidi ^{cc} , yöhikoilu, psoriaasi	Yöhikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Hyvin yleinen	Nivelkipu	Nivelkipu	Nivelkipu ^h , lihassärky
Yleinen	Lihassärky	Lihassärky	
Melko harvinaisen	Myosiitti ^{dd}	Immuunivälitteinen niveltulehdus, myosiitti	Myosiitti
Harvinaisen	Polymyosiitti ^{ee} , immuunivälitteinen niveltulehdus, polymyalgia rheumatica	Polymyalgia rheumatica ^{ff}	Polymyalgia rheumatica ^{ff}
Munuaiset ja virtsatiet			
Hyvin yleinen			Kohonnut veren kreatiniiniarvo
Yleinen	Kohonnut veren kreatiniiniarvo, dysuria	Kohonnut veren kreatiniiniarvo, dysuria	Dysuria
Melko harvinaisen	Munuaistulehdus ^{gg}	Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus	Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ^h
Harvinaisen	Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Kuume	Kuume, väsymys ^{hh} , perifeerinen turvotus ⁱⁱ	Kuume, väsymys ^h , perifeerinen turvotus ⁱⁱ
Yleinen	Perifeerinen turvotus ⁱⁱ		

	IMFINZI monoterapiana	IMFINZI yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa	Platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI + olaparibi*
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot			
Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio^{jj}	Infuusioon liittyvä reaktio^{jj}	Infuusioon liittyvä reaktio

Haittavaikutusten esiintymistiheyksien ei välttämättä voida täysin katsoa johtuvan pelkästään durvalumabista, vaan ne saattavat liittyä osaltaan perussairauteen tai muihin yhdistelmänä käytettyihin lääkevalmisteisiin.

* kokonaisarviointi hoidosta, johon kuuluu enintään kuusi 21 päivän hoitosykliä platinapohjaista solunsalpaajahoidoa yhdistelmänä IMFINZI-valmisteen kanssa ja sen jälkeen IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa.

^a sisältää seuraavat: kurkunpääätulehdus, nasofaryngiitti, peritonsillaaripaise, nielutulehdus, riniitti, sinuiitti, tonsilliitti, trakeobronkiitti ja ylähengitystieinfektio

^b sisältää seuraavat: *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuume, keuhkokuume, adenoviruksen aiheuttama keuhkokuume, bakteerikeuhkokuume, sytomegaloviruksen aiheuttama keuhkokuume, *Haemophilus*-keuhkokuume, pneumokokkikeuhkokuume, streptokokkikeuhkokuume, kandidiaasiin liittyvä keuhkokuume ja *Legionella*-keuhkokuume.

^c mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset.

^d sisältää seuraavat: ientulehdus, suun infektio, parodontiitti, pulpiitti, hammasabsessi ja hampaan infektio.

^e sisältää seuraavat: leukopenia ja valkosolujen niukkuus.

^f sisältää seuraavat: neutropenia ja neutrofiilien niukkuus.

^g sisältää seuraavat: trombosytopenia ja verihiutaleniukkuus.

^h haittavaikutus koskee vain solunsalpaajahoidon haittavaikutuksia DUO-E-tutkimuksessa.

ⁱ haittavaikutus koskee vain olaparibin haittavaikutuksia DUO-E-tutkimuksessa.

^j sisältää seuraavat: lääkeyliherkkyys ja yliherkkyys.

^k sisältää seuraavat: autoimmuunihypotyreoosi, hypotyreoosi, immuunivälitteinen hypotyreoosi, veren suurentunut tyreotropiiniarvo (TSH-arvo).

^l sisältää seuraavat: hypertyreosi, Basedowin tauti, immuunivälitteinen hypertyreosi ja veren pienentynyt tyreotropiiniarvo (TSH-arvo).

^m sisältää seuraavat: autoimmuunityreoidiitti, immuunivälitteinen tyreoidiitti, tyreoidiitti ja subakuutti tyreoidiitti.

ⁿ sisältää seuraavat: perifeerinen neuropatia, parestesia ja perifeerinen sensorinen neuropatia.

^o sisältää seuraavat: dysgeusia ja makuhäiriö.

^p sisältää seuraavat: meningiitti ja ei-infektiivinen meningiitti.

^q AstraZeneca-yhtiön sponsoroimissa meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu esiintymistiheys yhdistetyn tietoaaineiston ulkopuolella on harvinainen; sisältää kuolemaan johtavan lopputuloksen.

^r tapaukset ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen.

^s sisältää seuraavat: syvä laskimotromboosi, embolia, laskimoembolia, lantion laskimotromboosi, pinnallinen laskimotromboosi ja tromboosi.

^t sisältää seuraavat: hengenahdistus ja rasisushengenahdistus.

^u sisältää seuraavat: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja kipu kyljessä.

^v sisältää seuraavat: stomatiitti ja limakalvotulehdus.

^w sisältää seuraavat: koliitti, enteriitti, enterokoliitti ja proktiitti.

^x sisältää seuraavat: haimatulehdus ja akuutti haimatulehdus.

^y sisältää seuraavat: kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonneet maksaentsyymiarvot ja kohonneet transaminaasiarvot.

^z sisältää seuraavat: maksatulehdus, autoimmuunimaksatulehdus, toksinen maksatulehdus, maksasoluvaurio, äkillinen maksatulehdus, maksatoksisuus ja immuunivälitteinen hepatiitti.

^{aa} sisältää seuraavat: erytematoottinen ihottuma, täpläinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, kutiava ihottuma, märkärakkulaihottuma, punoitus, ekseema ja ihottuma.

^{bb} sisältää seuraavat: dermatiitti ja immuunivälitteinen dermatiitti.

^{cc} sisältää seuraavat: pemfigoidi, rakkulainen ihottuma ja pemfigus. Loppuun saatetuissa ja meneillään olevissa tutkimuksissa ilmoitettu esiintymistiheys on melko harvinainen.

^{dd} sisältää seuraavat: rabdomyolyyysi, myosiitti ja polymyosiitti.

^{ee} meneillään olevassa, sponsoroidussa kliinisessä tutkimuksessa yhdistetyn tietoaaineiston ulkopuolella havaittiin polymyosiitti (kuolemaan johtanut) IMFINZI-hoitoa saaneella potilaalla.

^{ff} ei havaittu IMFINZI-valmisteen ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa eikä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon, IMFINZI-valmisteen ja olaparibin yhdistelmää koskevassa tietoaaineistossa, mutta havaittiin muissa AstraZeneca-yhtiön toimeksiantamissa kliinisissä tutkimuksissa.

^{gg} sisältää seuraavat: autoimmuuninefriitti, tubulointerstitiaalinen nefriitti, munuaistulehdus, munuaiskerästulehdus ja membranoosi munuaiskerästulehdus.

^{hh} sisältää seuraavat: väsymys ja astenia.

ⁱⁱ sisältää seuraavat: perifeerinen edeema ja perifeerinen turvotus.

^{jj} sisältää seuraavat: infuusioon liittyvä reaktio ja nokkosihottuma, joka alkaa annostelupäivänä tai annostelua seuraavana päivänä.

Taulukko 4. Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin kanssa

	IMFINZI yhdistelmänä tremelimumabin (75 mg) ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa	IMFINZI yhdistelmänä tremelimumabin (300 mg) kanssa
Infektiot		
Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektiot ^a , keuhkokuume ^b	
Yleinen	Influenssa, suun kandidiaasi	Ylähengitystieinfektiot ^a , keuhkokuume ^b , influenssa, hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot ^c
Melko harvinainen	Hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot ^c	Suun kandidiaasi
Veri ja imukudos		
Hyvin yleinen	Anemia ^d , neutropenia ^{d,e} , trombosytopenia ^{d,f} , leukopenia ^{d,g}	
Yleinen	Kuumeinen neutropenia ^d , pansytopenia ^d	
Melko harvinainen	Immuunitrombosytopenia	
Tuntematon		Immuunitrombosytopenia ^h
Umpieritys		
Hyvin yleinen	Hypotyreoosi ⁱ	Hypotyreoosi ⁱ
Yleinen	Hypertyreoosi ^j , lisämunuaisten vajaatoiminta, hypopituitarismi/hypofysiitti, tyreoidiitti ^k	Hypertyreoosi ^j , tyreoidiitti ^k , lisämunuaisten vajaatoiminta
Melko harvinainen	Diabetes insipidus, tyypin 1 diabetes	Hypopituitarismi/hypofysiitti
Tuntematon		Diabetes insipidus ^h , tyypin 1 diabetes ^h
Silmät		
Melko harvinainen	Uveiitti	
Harvinainen		Uveiitti ^h
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyvin yleinen	Vähentynyt ruokahalu ^d	
Hermosto		
Yleinen	Perifeerinen neuropatia ^{d,l}	
Melko harvinainen	Enkefaliitti ^m ,	Myasthenia gravis, meningiitti
Tuntematon	Myasthenia gravis ⁿ , Guillain–Barrén oireyhtymä ⁿ , meningiitti ⁿ , transversaalimyyeliitti ^o	Guillain–Barrén oireyhtymä ^h , enkefaliitti ^h , transversaalimyyeliitti ^o

	IMFINZI yhdistelmänä tremelimumabin (75 mg) ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa	IMFINZI yhdistelmänä tremelimumabin (300 mg) kanssa
Sydän		
Melko harvinainen	Sydänlihastulehdus ^p	Sydänlihastulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hyvin yleinen	Yskä / limaa irrottava yskä	Yskä / limaa irrottava yskä
Yleinen	Pneumoniitti ^q , dysfonia	Pneumoniitti ^q
Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus	Dysfonia, interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi ^d , ripuli, ummetus ^d , oksentelu ^d	Ripuli, vatsakipu ^r
Yleinen	Stomatiitti ^{d,s} , kohonnut amylaasipitoisuus, vatsakipu ^r , kohonnut lipaasipitoisuus, paksusuolitulehdus ^t , haimatulehdus ^u	Kohonnut lipaasipitoisuus, kohonnut amylaasipitoisuus, paksusuolitulehdus ^t , haimatulehdus ^u
Harvinainen	Keliakia ⁿ	Keliakia ^h
Tuntematon	Suolen puhkeama ⁿ , paksusuolen puhkeama ⁿ	Suolen puhkeama ^h , paksusuolen puhkeama ^h
Maksa ja sappi		
Hyvin yleinen	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ^v	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ^v
Yleinen	Maksatulehdus ^w	Maksatulehdus ^w
Iho ja ihonalainen kudος		
Hyvin yleinen	Hiustenlähtö ^d , ihottuma ^x , kutina	Ihottuma ^x , kutina
Yleinen		Dermatiitti ^y , yöhikoilu,
Melko harvinainen	Dermatiitti, yöhikoilu, pemfigoidi	Pemfigoidi
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Hyvin yleinen	Nivelkipu	
Yleinen	Lihassärky	Lihassärky
Melko harvinainen	Myosiitti ^z , polymyosiitti ^z , immuunivälitteinen niveltulehdus ⁿ	Myosiitti ^z , polymyosiitti ^z , immuunivälitteinen niveltulehdus, polymyalgia rheumatica
Tuntematon	Polymyalgia rheumatica ⁿ	
Munuaiset ja virtsatiet		
Yleinen	Kohonnut veren kreatiniiniarvo, dysuria	Kohonnut veren kreatiniiniarvo, dysuria
Melko harvinainen	Munuaistulehdus, ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus	Munuaistulehdus ^{aa}
Tuntematon		Ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ^h
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Hyvin yleinen	Väsymys ^d , kuume	Kuume, perifeerinen turvotus ^{bb}
Yleinen	Perifeerinen turvotus ^{bb}	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		
Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio ^{cc}	Infuusioon liittyvä reaktio ^{cc}

^a Sisältää seuraavat: kurkunpääntulehdus, nasofaryngiitti, nielutulehdus, riniitti, sinuiitti, tonsilliitti, trakeobronkiitti ja ylähengitystieinfektio.

^b Sisältää seuraavat: *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuume, keuhkokuume ja bakteerikeuhkokuume.

- ^c Sisältää seuraavat: parodontiitti, pulpiitti, hammasabsessi ja hampaan infektio.
- ^d Tällä hättävähäikutuksella tarkoitetaan ainoastaan solunsalpaajahoidon hättävähäikutuksia Poseidon-tutkimuksessa.
- ^e Sisältää seuraavat: neutropenia ja neutrofiilien niukkuus.
- ^f Sisältää seuraavat: verihiutaleniukkuus ja trombosytopenia.
- ^g Sisältää seuraavat: leukopenia ja valkosolujen niukkuus.
- ^h Hättävähäikutusta ei havaittu maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietöaineistossa, mutta sitä ilmoitettiin AstraZeneca-yhtiön toimeksiantamissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka olivat saaneet IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmistetta ja tremelimumabia.
- ⁱ Sisältää seuraavat: veren suurentunut tyreotropiiniarvo (TSH-arvo), hypotyreooosi ja immuunivälitteinen hypotyreooosi.
- ^j Sisältää seuraavat: veren pienentynyt tyreotropiiniarvo (TSH-arvo) ja hypertyreooosi.
- ^k Sisältää seuraavat: autoimmuunityreoidiitti, immuunivälitteinen tyreoidiitti, tyreoidiitti ja subakuutti tyreoidiitti.
- ^l Sisältää seuraavat: perifeerinen neuropatia, parestesia ja perifeerinen sensorinen neuropatia.
- ^m Sisältää seuraavat: enkefaliitti ja autoimmuunienkefaliitti.
- ⁿ Hättävähäikutusta ei havaittu POSEIDON-tutkimuksessa, mutta sitä ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa POSEIDON-tietöaineiston ulkopuolella potilailla, jotka olivat saaneet IMFINZI-valmistetta tai IMFINZI-valmistetta ja tremelimumabia.
- ^o Ilmoitettiin tutkimuksissa POSEIDON-tutkimuksen ja maksasolusyöpää koskevan yhdistetyn tietöaineiston ulkopuolella.
- ^p Sisältää autoimmuunimyokardiitin.
- ^q Sisältää seuraavat: immuunivälitteinen pneumoniitti ja pneumoniitti.
- ^r Sisältää seuraavat: vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja kipu kyljessä.
- ^s Sisältää seuraavat: limakalvotulehdus ja stomatiitti.
- ^t Sisältää seuraavat: koliitti, enteriitti ja enterokoliitti.
- ^u Sisältää seuraavat: autoimmuunihaimatulehdus, haimatulehdus ja akuutti haimatulehdus.
- ^v Sisältää seuraavat: kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonneet maksaentsyymiarvot ja kohonneet transaminaasiarvot.
- ^w Sisältää seuraavat: autoimmuunimaksatulehdus, maksatulehdus, maksasoluvaurio, maksatoksisuus, äkillinen maksatulehdus ja immuunivälitteinen hepatiitti.
- ^x Sisältää seuraavat: ekseema, punoitus, ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma ja märkärakkulainen ihottuma.
- ^y Sisältää seuraavat: dermatiitti ja immuunivälitteinen dermatiitti.
- ^z Sisältää seuraavat: raskomyolyysi, myosiitti ja polymyosiitti.
- ^{aa} Sisältää seuraavat: autoimmuunimunuaistulehdus ja immuunivälitteinen munuaistulehdus.
- ^{bb} Sisältää seuraavat: perifeerinen edeema ja perifeerinen turvotus.
- ^{cc} Sisältää seuraavat: infuusioon liittyvä reaktio ja nokkosihottuma.

Valikoitujen hättävähäikutusten kuvaus

IMFINZI-hoitoon liittyy immuunivälitteisiä hättävähäikutuksia. Useimmat niistä, vaikeat reaktiot mukaan lukien, häviävät asianmukaisen hoidon aloittamisen ja/tai IMFINZI-hoidon muuttamisen jälkeen. Seuraavia immuunivälitteisiä hättävähäikutuksia koskevat tiedot ovat IMFINZI-monoterapiaa koskevasta yhdistetystä turvallisuustietokannasta, joka sisälsi tiedot PACIFIC-tutkimukseen ja lisätutkimuksiin osallistuneista 4 045 potilaasta. Lisätutkimusten potilailla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia, ja niissä arvioitiin käyttöaiheita, joihin durvalumabia ei ole hyväksytty. IMFINZI-valmistetta annettiin kaikissa tutkimuksissa 10 mg/kg kahden viikon välein, 20 mg/kg 4 viikon välein tai 1 500 mg 3 tai 4 viikon välein. Solunsalpaajahoidon kanssa yhdistelmänä annetun IMFINZI-hoidon merkittävien hättävähäikutusten tiedot esitetään tapauksissa, joissa havaittiin kliinisesti oleellisia eroja IMFINZI-monoterapiaan nähden.

Tiedot seuraavista immuunivälitteisistä hättävähäikutuksista perustuvat myös tietoihin 2 280 potilaasta, jotka saivat joko IMFINZI-valmistetta (20 mg/kg) 4 viikon välein yhdistelmänä tremelimumabin (1 mg/kg) kanssa tai IMFINZI-valmistetta (1 500 mg) yhdistelmänä tremelimumabin (75 mg) kanssa 4 viikon välein. Tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa yhdistelmänä annetun IMFINZI-hoidon merkittävien hättävähäikutusten tiedot on esitetty tapauksissa, joissa havaittiin

kliinisesti oleellisia eroja verrattuna IMFINZI-valmisteen käyttöön yhdistelmänä tremelimumabin kanssa.

Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia koskevat tiedot perustuvat myös tremelimumabin (300 mg) kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskevaan yhdistettyyn turvallisuustietokantaan, johon kuului 462 potilasta, joilla oli maksasolusyöpä (maksasolusyöpää koskeva yhdistetty tietoaaineisto). Näissä kahdessa tutkimuksessa IMFINZI-valmistetta annettiin 1 500 mg:n annoksina yhdistelmänä tremelimumabin (300 mg) kanssa 4 viikon välein.

Näiden haittavaikutusten hoitosuosituksat on kuvattu kohdissa 4.2 ja 4.4.

Immuunivälitteinen pneumoniitti

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 4 045, useita kasvaintyyppäjä) immuunivälitteistä pneumoniittia oli todettu 103 potilaalla (2,5 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 27 potilaalla (0,7 %), vaikeusasteen 4 tapahtumia 2 potilaalla (< 0,1 %) ja vaikeusasteen 5 tapahtumia 7 potilaalla (0,2 %). Mediaaniaika immuunivälitteisen pneumoniitin ilmaantumiseen oli 56 päivää (vaihteluväli: 2–814 päivää). 103 potilaasta 75 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa), 2 potilasta sai myös infliksimabia ja 1 potilas sai myös siklosporiinia. IMFINZI-hoito lopetettiin 40 potilaalla. Pneumoniitti parani 61 potilaalla.

Immuunivälitteistä pneumoniittia ilmeni PACIFIC-tutkimuksessa enemmän potilailla, joilla samanaikaisen kemosädehoidon päättymisestä oli 1–42 päivää ennen tutkimuksessa aloittamista (10,7 %), kuin muilla yhdistetyn turvallisuustietokannan potilailla (1,0 %).

PACIFIC-tutkimuksessa (n = 475 IMFINZI-hoitohaarassa ja n = 234 lumehaarassa) ilmeni immuunivälitteistä pneumoniittia 47 potilaalla (9,9 %) IMFINZI-valmistetta saaneiden ryhmässä ja 14 potilaalla (6,0 %) lumeryhmässä. Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 9 potilaalla (1,9 %) IMFINZI-ryhmässä ja 6 potilaalla (2,6 %) lumeryhmässä sekä vaikeusasteen 5 (kuolemaan johtaneita) tapahtumia 4 potilaalla (0,8 %) IMFINZI-ryhmässä ja 3 potilaalla (1,3 %) lumeryhmässä. Mediaaniaika pneumoniitin ilmaantumiseen oli IMFINZI-ryhmässä 46 päivää (vaihteluväli: 2–342 päivää) ja lumeryhmässä 57 päivää (vaihteluväli: 26–253 päivää). IMFINZI-valmistetta saaneiden ryhmässä kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidia, ja näistä 30 potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa) ja 2 potilasta sai myös infliksimabia. Lumeryhmässä kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 12 potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa) ja 1 potilas sai myös syklofosfamidia ja takrolimuusia. Pneumoniitti parani 29 potilaalla IMFINZI-ryhmässä ja 6 potilaalla lumeryhmässä.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä pneumoniittia oli todettu 86 potilaalla (3,8 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 30 potilaalla (1,3 %), vaikeusasteen 4 tapahtuma 1 potilaalla (< 0,1 %) ja vaikeusasteen 5 (eli kuolemaan johtaneita) tapahtumia 7 potilaalla (0,3 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 57 päivää (vaihteluväli: 8–912 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 86 potilaasta 79 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Seitsemän potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 39 potilaalla. Immuunivälitteinen pneumoniitti parani 51 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä pneumoniittia oli todettu 6 potilaalla (1,3 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 1 potilaalla (0,2 %) ja vaikeusasteen 5 (eli kuolemaan johtaneita) tapahtumia 1 potilaalla (0,2 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 29 päivää (vaihteluväli: 5–774 päivää). Kuusi potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä kuudesta potilaasta viisi sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Yksi potilas sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 2 potilaalla. Immuunivälitteinen pneumoniitti parani 3 potilaalla.

DUO-E-tutkimuksessa 238 potilasta sai platinapohjaista solunsalpaajahoitoa yhdistelmänä IMFINZI-valmisteen kanssa ja tämän jälkeen IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa (platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi -hoitoaara), ja heistä 5:llä (2,1 %) ilmeni immuunivälitteistä pneumoniittia. Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 3 potilaalla (1,3 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 85 päivää (vaihteluväli: 65–321 päivää). 5 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja heistä 4 potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Immuunivälitteinen pneumoniitti parani kaikilla 5 potilaalla.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä maksatulehdusta oli todettu 112 potilaalla (2,8 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 65 potilaalla (1,6 %), vaikeusasteen 4 tapahtumia 8 potilaalla (0,2 %) ja vaikeusasteen 5 (kuolemaan johtaneita) tapahtumia 6 potilaalla (0,1 %). Mediaaniaika immuunivälitteisen maksatulehduksen ilmaantumiseen oli 31 päivää (vaihteluväli: 1–644 päivää). 112 potilaasta 86 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Seitsemän potilasta sai myös mykofenolaattia. IMFINZI-hoito lopetettiin 26 potilaalla. Immuunivälitteinen maksatulehdus parani 54 potilaalla.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä maksatulehdusta oli todettu 80 potilaalla (3,5 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 48 potilaalla (2,1 %), vaikeusasteen 4 tapahtumia 8 potilaalla (0,4 %) ja vaikeusasteen 5 (eli kuolemaan johtaneita) tapahtumia 2 potilaalla (< 0,1 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 36 päivää (vaihteluväli: 1–533 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 80 potilaasta 68 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Kahdeksan potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 27 potilaalla. Immuunivälitteinen maksatulehdus parani 47 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä maksatulehdusta oli todettu 34 potilaalla (7,4 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 20 potilaalla (4,3 %), vaikeusasteen 4 tapahtumia 1 potilaalla (0,2 %) ja vaikeusasteen 5 (eli kuolemaan johtaneita) tapahtumia 3 potilaalla (0,6 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 29 päivää (vaihteluväli: 13–313 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 34 potilaasta 32 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Yhdeksän potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 10 potilaalla. Immuunivälitteinen maksatulehdus parani 13 potilaalla.

Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä paksusuolitulehdusta tai ripulia oli todettu 77 potilaalla (1,9 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 15 potilaalla (0,4 %) ja vaikeusasteen 4 tapahtumia 2 potilaalla (< 0,1 %). Mediaaniaika immuunivälitteisen paksusuolitulehduksen ilmaantumiseen oli 71 päivää (vaihteluväli: 1–920 päivää). 77 potilaasta 55 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Kaksi potilasta sai myös infliksimabia ja yksi potilas sai myös mykofenolaattia. IMFINZI-hoito lopetettiin 13 potilaalla. Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus parani 54 potilaalla.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä paksusuolitulehdusta tai ripulia oli todettu 167 potilaalla (7,3 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 76 potilaalla (3,3 %) ja vaikeusasteen 4 tapahtumia 3 potilaalla (0,1 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 57 päivää (vaihteluväli: 3–906 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 167 potilaasta 151 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai

vastaavaa hoitoa). 22 potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 54 potilaalla. Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus tai ripuli parani 141 potilaalla. IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin kanssa saaneilla potilailla on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina suolen puhkeamia ja paksusuolen puhkeamia.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä paksusuolitulehdusta tai ripulia oli todettu 31 potilaalla (6,7 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 17 potilaalla (3,7 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 23 päivää (vaihteluväli: 2–479 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 31 potilaasta 28 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Neljä potilasta sai myös muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 5 potilaalla. Immuunivälitteinen paksusuolitulehdus tai ripuli parani 29 potilaalla. IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin kanssa saaneilla potilailla on havaittu (harvinaisena haittavaikutuksena) suolen puhkeamia tutkimuksissa, jotka eivät sisältäneet maksasolusyöpää koskevaan tietoaaineistoon.

Immuunivälitteiset umpierityssairaudet

Immuunivälitteinen hypotyreooosi

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä hypotyreosia ilmeni 307 potilaalla (7,6 %), mukaan lukien asteen 3 haitat 3 potilaalla (< 0,1 %). Mediaaniaika haitan ilmaantumiseen oli 86 päivää (vaihteluväli: 1–951 päivää). 307 potilaasta 303 sai hormonikorvaushoitoa ja 5 potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa) immuunivälitteisen hypotyreosin hoitoon. Yksikään potilas ei lopettanut IMFINZI-hoitoa immuunivälitteisen hypotyreosin vuoksi. Immuunivälitteinen hypotyreooosi parani 61 potilaalla.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä hypotyreosia oli todettu 209 potilaalla (9,2 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 6 potilaalla (0,3 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 85 päivää (vaihteluväli: 1–624 päivää). 13 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 13 potilaasta 8 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 3 potilaalla. Immuunivälitteinen hypotyreooosi parani 52 potilaalla. Immuunivälitteistä hypotyreosia edelsi immuunivälitteinen hypertyreoosi 25 potilaalla ja immuunivälitteinen tyreoidiitti 2 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä hypotyreosia oli todettu 46 (10,0 %) potilaalla. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 85 päivää (vaihteluväli: 26–763 päivää). Yksi potilas sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Kaikki potilaat tarvitsivat muuta hoitoa, kuten hormonikorvaushoitoa. Immuunivälitteinen hypotyreooosi parani 6 potilaalla. Immuunivälitteistä hypotyreosia edelsi immuunivälitteinen hypertyreoosi 4 potilaalla.

Immuunivälitteinen hypertyreoosi

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä hypertyreoosia ilmeni 64 potilaalla (1,6 %), mukaan lukien vaikeusasteen 3 tapahtuma yhdellä (< 0,1 %) potilaalla. Mediaaniaika haitan ilmaantumiseen oli 43 päivää (vaihteluväli: 1–253 päivää). 64 potilaasta 59 sai lääkettä (tiamatsolia, karbimatsolia, propyylitiourasiilia, perkloraaattia, kalsiuminestää tai beetasalpaajaa), 13 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 13 potilaasta 5 sai suuriannoksista systeemistä kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Yksi potilas lopetti IMFINZI-hoidon immuunivälitteisen hypertyreosin vuoksi. Immuunivälitteinen hypertyreoosi parani 47 potilaalla. 22 potilaalla todettiin hypertyreoosi hypertyreosin jälkeen.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä hypertyreoosia oli todettu 62 potilaalla (2,7 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 5 potilaalla (0,2 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 33 päivää (vaihteluväli: 4–176 päivää). 18 potilasta sai systeemistä

kortikosteroidihoitoa, ja näistä 18 potilaasta 11 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). 53 potilasta tarvitsi muuta hoitoa (tiamatsolia, karbimatsolia, propyyliotiourasiilia, perkloraatia, kalsiuminestäjää tai beetasalpaajaa). Yksi potilas lopetti hoidon hypertyreoosin vuoksi. Immuunivälitteinen hypertyreoosi parani 47 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä hypertyreoosia oli todettu 21 potilaalla (4,5 %). Näistä 1 potilaalla (0,2 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 30 päivää (vaihteluväli: 13–60 päivää). 4 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja kaikki 4 potilasta saivat suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). 20 potilasta tarvitsi muuta hoitoa (tiamatsolia, karbimatsolia, propyyliotiourasiilia, perkloraatia, kalsiuminestäjää tai beetasalpaajaa). Yksi potilas lopetti hoidon hypertyreoosin vuoksi. Immuunivälitteinen hypertyreoosi parani 17 potilaalla.

Immuunivälitteinen tyreoidiitti

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteinen tyreoidiitti oli todettu 16 potilaalla (0,4 %). Näistä 2 potilaalla (< 0,1 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haitan ilmaantumiseen oli 49 päivää (vaihteluväli: 14–217 päivää). 16 potilaasta 13 sai hormonikorvaushoitoa ja 3 potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Yksi potilas lopetti IMFINZI-hoidon immuunivälitteisen tyreoidiitin vuoksi. Immuunivälitteinen tyreoidiitti parani 5 potilaalla. Kolmella potilaalla todettiin hypertyreoosi tyreoidiitin jälkeen.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä tyreoidiittia oli todettu 15 potilaalla (0,7 %). Näistä 1 potilaalla (< 0,1 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 57 päivää (vaihteluväli: 22–141 päivää). 5 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 5 potilaasta 2 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). 13 potilasta tarvitsi muuta hoitoa, kuten hormonikorvaushoitoa, tiamatsolia, karbimatsolia, propyyliotiourasiilia, perkloraatia, kalsiuminestäjää tai beetasalpaajaa. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa immuunivälitteisen tyreoidiitin vuoksi. Immuunivälitteinen tyreoidiitti parani 5 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä tyreoidiittia oli todettu 6 potilaalla (1,3 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 56 päivää (vaihteluväli: 7–84 päivää). 2 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä kahdesta potilaasta toinen sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Kaikki potilaat tarvitsivat muuta hoitoa, kuten hormonikorvaushoitoa. Immuunivälitteinen tyreoidiitti parani 2 potilaalla.

Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä lisämunuaisten vajaatoimintaa ilmeni 20 potilaalla (0,5 %), mukaan lukien asteen 3 haitat 6 potilaalla (0,1 %). Mediaaniaika haitan ilmaantumiseen oli 157,5 päivää (vaihteluväli: 20–547 päivää). Kaikki 20 potilasta saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja 20 potilaasta 7 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Yksikään potilas ei lopettanut IMFINZI-hoitoa immuunivälitteisen lisämunuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta parani 6 potilaalla.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä lisämunuaisten vajaatoimintaa oli todettu 33 potilaalla (1,4 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 16 potilaalla (0,7 %) ja vaikeusasteen 4 tapahtuma 1 potilaalla (< 0,1 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 105 päivää (vaihteluväli: 20–428 päivää). 32 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 32 potilaasta 10 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai

vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 1 potilaalla. Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta parani 11 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä lisämunuaisten vajaatoimintaa oli todettu 6 potilaalla (1,3 %). Näistä 1 potilaalla (0,2 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 64 päivää (vaihteluväli: 43–504 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä kuudesta potilaasta yksi sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Immuunivälitteinen lisämunuaisten vajaatoiminta parani 2 potilaalla.

Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes ilmeni 3 potilaalla (< 0,1 %). Näistä 2 potilaalla (< 0,1 %) todettiin vaikeusasteen 3 tapahtuma ja 1 potilaalla (< 0,1 %) vaikeusasteen 4 tapahtuma. Aika tyypin 1 diabeteksen ilmaantumiseen oli 43 päivää (vaihteluväli: 42–518 päivää). Kaikki kolme potilasta tarvitsivat pitkäaikaista insuliinihoitoa. IMFINZI-hoito lopetettiin pysyvästi yhdellä potilaalla. Yksi potilas toipui, ja yhden potilaan toipumiseen liittyi jälkiseurauksia.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes oli todettu 6 potilaalla (0,3 %). Näistä 1 potilaalla (< 0,1 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma ja 2 potilaalla (< 0,1 %) vaikeusasteen 4 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 58 päivää (vaihteluväli: 7–220 päivää). Kaikki potilaat tarvitsivat insuliinia. Hoito lopetettiin 1 potilaalla. Immuunivälitteinen tyypin 1 diabetes parani 1 potilaalla.

Immuunivälitteinen hypofysiitti tai hypopituitarismi

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteinen hypofysiitti/hypopituitarismi ilmeni 4 potilaalla (< 0,1 %), mukaan lukien vaikeusasteen 3 tapahtuma 3 potilaalla (< 0,1 %). Aika haittatapahtumien ilmaantumiseen oli 74 päivää (vaihteluväli: 44–225 päivää). Kaksi potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa), kaksi potilasta lopetti IMFINZI-hoidon immuunivälitteisen hypofysiitin/hypopituitarismin vuoksi, ja immuunivälitteinen hypofysiitti/hypopituitarismi parani 1 potilaalla.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä hypofysiittia tai hypopituitarismia oli todettu 16 potilaalla (0,7 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 8 potilaalla (0,4 %). Mediaaniaika tapahtuman ilmaantumiseen oli 123 päivää (vaihteluväli: 63–388 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 16 potilaasta 8 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Neljä potilasta tarvitsi myös hormonihoitoa. Hoito lopetettiin 2 potilaalla. Immuunivälitteinen hypofysiitti tai hypopituitarismi parani 7 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä hypofysiittia tai hypopituitarismia oli todettu 5 potilaalla (1,1 %). Mediaaniaika tapahtuman ilmaantumiseen oli 149 päivää (vaihteluväli: 27–242 päivää). 4 potilasta sai systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä neljästä potilaasta yksi sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Kolme potilasta tarvitsi myös hormonihoitoa. Immuunivälitteinen hypofysiitti tai hypopituitarismi parani 2 potilaalla.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä munuaistulehdusta ilmeni 18 potilaalla (0,4 %), mukaan lukien asteen 3 haitat 4 potilaalla (< 0,1 %) ja asteen 4 haitta 1 potilaalla (< 0,1 %). Mediaaniaika haitan ilmaantumiseen oli 77,5 päivää (vaihteluväli: 4–393 päivää). Kolmetoista potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa) ja yksi potilas sai myös

mykofenolaattia. IMFINZI-hoito lopetettiin 7 potilaalla. Immuunivälitteinen munuaistulehdus parani 9 potilaalla.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä munuaistulehdusta oli todettu 9 potilaalla (0,4 %). Näistä 1 potilaalla (< 0,1 %) oli todettu vaikeusasteen 3 tapahtuma. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 79 päivää (vaihteluväli: 39–183 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 7 potilasta sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 3 potilaalla. Immuunivälitteinen munuaistulehdus parani 5 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä munuaistulehdusta oli todettu 4 potilaalla (0,9 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 2 potilaalla (0,4 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 53 päivää (vaihteluväli: 26–242 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 4 potilaasta 3 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 2 potilaalla. Immuunivälitteinen munuaistulehdus parani 3 potilaalla.

Immuunivälitteinen ihottuma

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa immuunivälitteistä ihottumaa tai dermatiittia (pemfigoidi mukaan lukien) ilmeni 65 potilaalla (1,6 %), mukaan lukien asteen 3 haitat 17 potilaalla (0,4 %). Mediaaniaika haitan ilmaantumiseen oli 54 päivää (vaihteluväli: 4–576 päivää). 65 potilaasta 33 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). IMFINZI-hoito lopetettiin 5 potilaalla. Immuunivälitteinen ihottuma tai dermatiitti parani 43 potilaalla.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) immuunivälitteistä ihottumaa tai dermatiittia (pemfigoidi mukaan lukien) oli todettu 112 potilaalla (4,9 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 17 potilaalla (0,7 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 35 päivää (vaihteluväli: 1–778 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja 112 potilaasta 57 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Hoito lopetettiin 10 potilaalla. Immuunivälitteinen ihottuma tai dermatiitti (pemfigoidi mukaan lukien) parani 65 potilaalla.

Maksasolusyöpää koskevassa yhdistetyssä tietoaaineistossa (n = 462) immuunivälitteistä ihottumaa tai dermatiittia (pemfigoidi mukaan lukien) oli todettu 26 potilaalla (5,6 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 9 potilaalla (1,9 %) ja vaikeusasteen 4 tapahtumia 1 potilaalla (0,2 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 25 päivää (vaihteluväli: 2–933 päivää). Kaikki potilaat saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa, ja näistä 26 potilaasta 14 sai suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg:n vuorokausiannoksella tai vastaavaa hoitoa). Yksi potilas sai muita immuunisalpaajia. Hoito lopetettiin 3 potilaalla. Immuunivälitteinen ihottuma tai dermatiitti (pemfigoidi mukaan lukien) parani 19 potilaalla.

DUO-E-tutkimuksessa 238 potilasta sai platinapohjaista solunsalpaajahoitoa yhdistelmänä IMFINZI-valmisteen kanssa ja tämän jälkeen IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa (platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi -hoitoaara), ja heistä 8:lla (3,4 %) ilmeni immuunivälitteistä ihottumaa. Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 2 potilaalla (0,8 %). Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 155 päivää (vaihteluväli: 2–308 päivää). Kaikki potilaat saivat suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (prednisonia vähintään 40 mg vuorokaudessa tai vastaavaa hoitoa). Immuunivälitteinen ihottuma parani kaikilla 8 potilaalla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

IMFINZI-monoterapiaa koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni 55 potilaalla (1,4 %), mukaan lukien asteen 3 haitat 5 potilaalla (0,1 %). Vaikeusasteen 4 tai 5 tapahtumia ei ilmennyt.

Tremelimumabin kanssa yhdistelmänä käytettyä IMFINZI-valmistetta koskeneessa yhdistetyssä turvallisuustietokannassa (n = 2 280) infuusioon liittyviä reaktioita oli todettu 45 potilaalla (2,0 %). Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 2 potilaalla (< 0,1 %). Vaikeusasteen 4 tai 5 tapahtumia ei ilmennyt.

DUO-E-tutkimuksessa 238 potilasta sai platinapohjaista solunsalpaajahoitoa yhdistelmänä IMFINZI-valmisteen kanssa ja tämän jälkeen IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa (platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi -hoitoaara), ja heistä 13:lla (5,5 %) ilmeni infuusioon liittyviä reaktioita. Näistä vaikeusasteen 3 tapahtumia oli 1 potilaalla (0,4 %). Vaikeusasteen 4 tai 5 tapahtumia ei ilmennyt.

Punasoluaplasia

Punasoluaplasiaa on ilmoitettu, kun IMFINZI-valmistetta on käytetty yhdessä olaparibin kanssa. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa kohdun limakalvon syöpää sairastaville potilaille annettiin IMFINZI-valmistetta yhdessä olaparibin kanssa, punasoluaplasian ilmaantuvuus oli 1,6 %. Kaikki tapahtumat olivat CTCAE-astetta 3 tai 4. Tapahtumat olivat hoidettavissa, kun sekä IMFINZI-hoito että olaparibihoito lopetettiin. Suurin osa tapahtumista hoidettiin verensiirrolla ja immunosuppressiolla, ja nämä potilaat toipuivat. Yksikään tapahtumista ei johtanut kuolemaan. Hoito, ks. kohta 4.4.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Durvalumabimonoterapiaa saaneista potilaista niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat seuraavat: kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot 3,8 %, kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot 6,1 %, kohonnut veren kreatiniiniarvo 0,9 %, kohonnut amylaasipitoisuus 5,4 % ja kohonnut lipaasipitoisuus 8,4 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla ($\leq$ ULN) ja kohosi ylärajan yläpuolelle (kaikki vaikeusasteet), oli 19,3 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa vähintään viitealueen alarajalla ($\geq$ LLN) ja laski alarajan alapuolelle (kaikki vaikeusasteet), oli 17,5 %.

Durvalumabia yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat seuraavat: kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot 6,4 %, kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot 6,5 %, kohonnut veren kreatiniiniarvo 4,2 %, suurentunut amylaasipitoisuus 6,4 % ja suurentunut lipaasipitoisuus 11,7 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla ($\leq$ ULN) ja kohosi ylärajan yläpuolelle (kaikki vaikeusasteet), oli 20,3 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa vähintään viitealueen alarajalla ($\geq$ LLN) ja laski alarajan alapuolelle (kaikki vaikeusasteet) oli 24,1 %.

IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla potilailla niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat seuraavat: kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot, 6,2 %; kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot, 5,2 %; kohonnut veren kreatiniiniarvo, 4,0 %; kohonnut amylaasipitoisuus, 9,4 %; ja kohonnut lipaasipitoisuus, 13,6 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla ($\leq$ ULN) ja kohosi ylärajan yläpuolelle, oli 24,8 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa vähintään viitealueen alarajalla ($\geq$ LLN) ja laski alarajan alapuolelle, oli 32,9 %.

IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin kanssa saaneilla potilailla niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat seuraavat: kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot, 5,1 %; kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot, 5,8 %; kohonnut veren kreatiniiniarvo, 1,0 %; kohonnut amylaasipitoisuus, 5,9 %; ja kohonnut lipaasipitoisuus, 11,3 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla ($\leq$ ULN) ja kohosi ylärajan yläpuolelle, oli 4,2 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa vähintään viitealueen alarajalla ($\geq$ LLN) ja laski alarajan alapuolelle, oli 17,2 %.

Potilailla, jotka saivat platinapohjaista solunsalpaajahoitoa yhdistelmänä IMFINZI-valmisteen kanssa ja tämän jälkeen IMFINZI-valmistetta joko monoterapiana (platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI -hoitoaara) tai yhdistelmänä olaparibin kanssa (platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi -hoitoaara), niiden potilaiden osuudet, joiden laboratorioarvot muuttuivat lähtötilanteesta vaikeusasteen 3 tai 4 poikkeavuuksiksi, olivat platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI -hoitoaaraassa seuraavat: kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot 3,5 %, kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot 3,0 % ja kohonnut veren kreatiniiniarvo 0,4 %. Platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi -hoitoaaraassa osuudet olivat seuraavat: kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot 3,8 %, kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot 3,4 % ja kohonnut veren kreatiniiniarvo 1,7 %. Platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI -hoitoaaraassa niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla ($\leq$ ULN) ja kohosi ylärajan yläpuolelle, oli 27,2 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa vähintään viitealueen alarajalla ($\geq$ LLN) ja laski alarajan alapuolelle, oli 24,3 %. Platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi -hoitoaaraassa niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa korkeintaan viitealueen ylärajalla ($\leq$ ULN) ja kohosi ylärajan yläpuolelle, oli 28,6 %. Niiden potilaiden osuus, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa vähintään viitealueen alarajalla ja laski alarajan alapuolelle, oli 20,1 %.

Immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjien luokkavaikutukset

Muilla immuunijärjestelmän tarkistuspisteen estäjillä annetun hoidon aikana on havaittu seuraavia haittavaikutuksia, joita voi ilmaantua myös durvalumabihoitoon aikana: haiman eksokriininen vajaatoiminta.

Immunogeenisuus

Tiedot monoterapiana annetun IMFINZI-hoidon immunogeenisuudesta perustuvat yhdistettyihin tietoihin 3 069 potilaasta, jotka saivat IMFINZI-hoitoa 10 mg/kg 2 viikon välein tai 20 mg/kg 4 viikon välein ainoana lääkkeenä ja joilta voitiin määrittää lääkevasta-aineet (ADA). Hoidon aikana ilmeneviä lääkevasta-aineita todettiin testeissä 84 potilaalla (2,7 %). Durvalumabia neutraloivia vasta-aineita (nAb) todettiin 0,5 %:lla (16/3 069) potilaista. Lääkevasta-aineiden läsnäolo ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi farmakokinetiikkaan tai turvallisuuteen. Potilaiden määrä ei ole riittävä, jotta voitaisiin määrittää lääkevasta-aineiden vaikutukset tehoon.

Useissa vaiheen III tutkimuksissa 0–10,1 %:lle potilaista, jotka saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä muiden lääkeaineiden kanssa, kehittyi hoidon aikana lääkevasta-aineita. Durvalumabia neutraloivia vasta-aineita todettiin 0–1,7%:lla potilaista, jotka saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä muiden lääkeaineiden kanssa. Lääkevasta-aineiden kehittymisellä ei ollut havaittavia vaikutuksia farmakokinetiikkaan tai turvallisuuteen.

Iäkkäät

Iäkkäiden ($\geq$ 65-vuotiaiden) ja nuorempien potilaiden välillä ei yleisesti ilmoitettu olevan turvallisuuteen liittyviä eroja.

PACIFIC-, CASPIAN-, TOPAZ-1- ja HIMALAYA-tutkimuksissa vähintään 75-vuotiaiden potilaiden turvallisuudesta on liian vähän tietoa, jotta tästä populaatiosta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä.

Metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoidossa POSEIDON-tutkimuksessa iäkkäiden ($\geq$ 65-vuotiaiden) ja nuorempien potilaiden välillä ilmoitettiin olevan joitakin turvallisuuteen liittyviä eroja. Turvallisuustiedot vähintään 75-vuotiaista potilaista rajoittuvat yhteensä 74 potilaaseen. Niillä 35 potilaalla, jotka olivat vähintään 75-vuotiaita ja jotka olivat saaneet IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, ilmeni enemmän vakavia haittavaikutuksia (45,7 %) ja jonkin tutkimushoidon keskeyttämistä haittavaikutusten vuoksi (28,6 %) kuin niillä 39 potilaalla, jotka olivat vähintään 75-vuotiaita ja jotka olivat saaneet vain platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (näistä potilaista 35,9 %:lla ilmeni vakavia haittavaikutuksia ja 20,5 %:lla tutkimushoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Durvalumabin yliannostuksesta ei ole tietoja. Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, PD-1/PDL-1 (ohjelmoituneen solukuoleman proteiinin 1 / ligandin 1) estäjät. ATC-koodi: L01FF03.

Vaikutusmekanismi

PD-L1 (programmed cell death ligand-1, ohjelmoituneen solukuoleman ligandi-1) -proteiinin ilmentyminen on adaptiivinen immuunivaste, jonka seurauksena immuunijärjestelmä ei pysty havaitsemaan ja eliminoimaan kasvaimia. Tulehdussignaalit (kuten IFN-gamma) voivat indusoida PD-L1:tä ja sitä voi ilmentyä sekä kasvainsoluissa että kasvaimeen liittyvissä immuunisoluissa kasvaimen mikroympäristössä. PD-L1 salpaa T-solujen toimintaa ja aktivaatiota vuorovaikutuksella PD-1:n ja CD80:n (B7.1) kanssa. PD-L1 sitoutuu reseptoreihinsa ja vähentää siten sytotoksista T-soluaktiivisuutta, proliferaatiota ja sytokiinituotantoa.

Durvalumabi on täysin humanisoitu monoklonaalinen immunoglobuliinin G1 kappa (IgG1κ) vasta-aine, joka salpaa selektiivisesti PD-L1:n vuorovaikutusta PD-1:n ja CD80:n (B7.1) kanssa. Durvalumabi ei indusoi vasta-aineesta riippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektiivinen PD-L1/PD-1- ja PD-L1/CD80-vuorovaikutusten salpaaminen tehostaa kasvaimen kasvua ehkäiseviä immuunivasteita ja lisää T-soluaktivaatiota.

CTLA-4:n estäjä tremelimumabin ja PD-L1:n estäjä durvalumabin yhdistelmä tehostaa kasvaimen kasvua estävää T-solujen aktivaatiota ja toimintaa immuunivasteen eri vaiheissa, minkä ansiosta aikaansaadaan parempi vaste kasvainta vastaan. Hiiren syngenisissä kasvainmalleissa PD-L1:n ja CTLA-4:n kaksoissalpaus tehosti vaikutusta kasvaimia vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Durvalumabin annoksia 10 mg/kg 2 viikon välein, 1 120 mg 3 viikon välein tai 1 500 mg 4 viikon välein arvioitiin ei-pienisoluisista keuhkosityöpää, levinnyttä pienisoluisista keuhkosityöpää ja kohdun limakalvon syöpää koskevissa kliinisissä tutkimuksissa. Farmakokineettisen mallinnuksen ja simulaation sekä altistus-teho- ja altistus-turvallisuusanalyysien (altistus-vastesuhteet) perusteella durvalumabin tehossa ja turvallisuudessa ei ole odotettavissa kliinisesti merkittäviä eroja annoksilla 10 mg/kg 2 viikon välein, 1 120 mg 3 viikon välein ja 1 500 mg 4 viikon välein.

Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä – PACIFIC-tutkimus

IMFINZI-valmisteen tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa PACIFIC-monikeskustutkimuksessa 713 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt ja leikkaukseen soveltumaton ei-pienisoluisen keuhkosityöpä. Potilaat olivat jatkaneet loppuun asti ainakin kaksi definitiivisen platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja samanaikaisen sädehoidon hoitosykliä 1–42 päivän sisällä ennen tutkimuksessa aloittamista, ja heidän ECOG-suorituskykypistemääränsä oli 0 tai 1. 92 %:lla potilaista kokonaissäteilyannos oli 54–66 Gy. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden tauti oli edennyt kemosädehoidon jälkeen; potilaat, jotka olivat aiemmin altistuneet jollekin

PD-1- tai PD-L1-vasta-aineelle; potilaat, joilla oli aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuunisairaus kahden vuoden sisällä tutkimuksen aloittamisesta; potilaat, joilla oli aiemmin ollut immuunipuutos; potilaat, joilla oli aiemmin ollut vaikeita immuunivälitteisiä haittavaikutuksia; potilaat, joilla oli sairaus, jonka hoito oli edellyttänyt systeemistä immunosuppressiota, lukuun ottamatta systeemistä kortikosteroidihoitoa fysiologisella annoksella; potilaat, joilla oli aktiivinen tuberkuloosi tai hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio tai HIV-infektio; ja potilaat, jotka olivat saaneet eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen 30 päivän kuluessa ennen IMFINZI-hoidon aloittamista tai IMFINZI-hoidon aloittamisen jälkeen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan IMFINZI-valmistetta 10 mg/kg (n = 476) tai lumelääkettä 10 mg/kg (n = 237) infuusiona laskimoon kahden viikon välein enintään 12 kuukauden ajan tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksista, joita ei voida hyväksyä, tai taudin eteneminen vahvistetaan. Satunnaistaminen stratifioitiin sukupuolen, iän (< 65 vuotta tai ≥ 65 vuotta) ja tupakoinnin (tupakoijat ja tupakoimattomat) mukaan. Potilaille, joilla tauti oli hoitotasapainossa 12 kuukauden kohdalla, annettiin mahdollisuus hoidon uudelleen aloittamiseen taudin edetessä. Kasvaimet arvioitiin ensimmäisten 12 kuukauden aikana 8 viikon välein ja sen jälkeen 12 viikon välein.

Potilaita otettiin tutkimukseen heidän kasvaimensa PD-L1-ligandin ilmentymisen tasosta riippumatta. Jos kasvainkudoksesta oli saatavilla arkistonäyte, joka oli otettu ennen kemosädehoitoa, siitä tutkittiin retrospektiivisesti PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa (TC) käyttämällä VENTANA PD-L1 (SP263) IHC -analyysiä. 713 satunnaistetusta potilaasta 63 %:lta potilaista saatiin kudoksenäyte, jonka laatu ja määrä riitti PD-L1:n ilmentymisen määrittämiseen, ja 37 %:lla potilaista PD-L1-status oli tuntematon.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset eri tutkimushaaroissa. Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: miehiä (70 %), ikä ≥ 65 vuotta (45 %), ikä ≥ 75 vuotta (8 %), valkoihoisia (69 %), aasialaisia (27 %), muita (4 %), tupakoijia (16 %), aiemmin tupakoineita (75 %), ei milloinkaan tupakoineita (9 %), ECOG-suorituskykypistemäärä 0 (49 %), ECOG-suorituskykypistemäärä 1 (51 %). Sairauden ominaispiirteet olivat: aste IIIA (53 %), aste IIIB (45 %), histologinen alatyyppeiksi levyepiteelisyöpä (46 %), muu kuin levyepiteelisyöpä (54 %). 451 potilaasta, joista oli saatavilla PD-L1:n ilmentymistä koskevat tiedot, 67 %:lla TC oli ≥ 1 % [PD-L1 TC 1–24 % (32 %), PD-L1 TC ≥ 25 % (35 %)] ja 33 %:lla TC oli < 1 %.

Tutkimuksen kaksi ensisijaista päätemuuttujaa olivat etenemättömyysaika (Progression Free Survival, PFS) ja kokonaiselossaoloaika (Overall Survival, OS) IMFINZI-valmistetta saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Toissijaiset tehoa mittaavat päätemuuttujat olivat etenemättömyysaika 12 kuukauden kohdalla (PFS 12) ja 18 kuukauden kohdalla (PFS 18) satunnaistamisesta sekä aika satunnaistamisesta taudin toiseen etenemisjaksoon (PFS2). Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioi etenemättömyysajan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

Tutkimuksessa osoitettiin etenemättömyysajan tilastollisesti merkitsevä piteneminen IMFINZI-ryhmässä verrattuna lumeryhmään [riskisuhde (HR) = 0,52 (95 %:n luottamusväli: 0,42, 0,65); p < 0,0001]. Tutkimuksessa osoitettiin, että kokonaiselossaoloaika piteni tilastollisesti merkitsevästi IMFINZI-ryhmässä verrattuna lumeryhmään [riskisuhde = 0,68 (95 %:n luottamusväli: 0,53, 0,87), p = 0,00251].

Viiden vuoden seuranta-analyysissä, jossa seuranta-ajan mediaani oli 34,2 kuukautta, IMFINZI-valmistetta saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika ja etenemättömyysaika olivat edelleen paremmat kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Primaarianalyysin ja seuranta-analyysin kokonaiselossaoloaika ja etenemisvapaata elinaikaa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 5.

Taulukko 5. PACIFIC-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

	Primaarianalyysi^a		5 vuoden seuranta-analyysi^b	
	IMFINZI (n = 476)	Lumelääke (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Lumelääke (n = 237)
Kokonaiselossaoloaika				
Kuolemantapausten määrä (%)	183 (38,4 %)	116 (48,9 %)	264 (55,5 %)	155 (65,4 %)
Mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	Ei saavutettu (34,7, ei saavutettu)	28,7 (22,9, ei saavutettu)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,68 (0,53, 0,87)		0,72 (0,59, 0,89)	
Kaksitahoinen p-arvo	0,00251			
Kokonaiselossaoloaika 24 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)	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-arvo	0,005			
Kokonaiselossaoloaika 48 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)			49,7 % (45,0 %, 54,2 %)	36,3 % (30,1 %, 42,6 %)
Kokonaiselossaoloaika 60 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)			42,9 % (38,2 %, 47,4 %)	33,4 % (27,3 %, 39,6 %)
Etenemättömyysaika				
Tapahtuminen määrä (%)	214 (45,0 %)	157 (66,2 %)	268 (56,3 %)	175 (73,8 %)
Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13,0, 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,45, 0,68)	
p-arvo	p < 0,0001			
Etenemättömyysaika 12 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)	55,9 % (51,0 %, 60,4 %)	35,3 % (29,0 %, 41,7 %)	55,7 % (51,0 %, 60,2 %)	34,5 % (28,3 %, 40,8 %)
Etenemättömyysaika 18 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)	44,2 % (37,7 %, 50,5 %)	27,0 % (19,9 %, 34,5 %)	49,1 % (44,2 %, 53,8 %)	27,5 % (21,6 %, 33,6 %)
Etenemättömyysaika 48 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)			35,0 % (29,9 %, 40,1 %)	19,9 % (14,4 %, 26,1 %)
Etenemättömyysaika 60 kuukauden kohdalla (%) (95 %:n luottamusväli)			33,1 % (28,0 %, 38,2 %)	19,0 % (13,6 %, 25,2 %)
Aika satunnaistamisesta taudin toiseen etenemisjaksoon^c				
Aika satunnaistamisesta taudin toiseen etenemisjaksoon, mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,58 (0,46, 0,73)			
p-arvo	p < 0,0001			

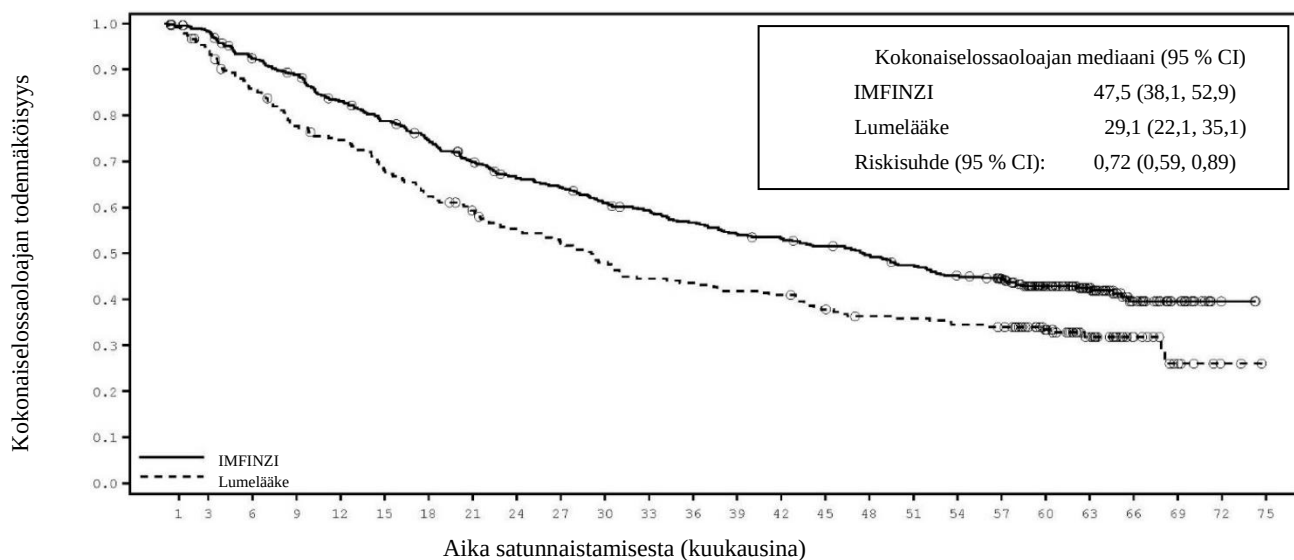
^a Eteneättömyysajan primaarianalyysi viimeisen tiedonkeruupäivän (13.2.2017) kohdalla. Kokonaiselinajan ja PFS2-ajan (aika satunnaistamisesta taudin toiseen etenemisjaksoon) primaarianalyysi viimeisen tiedonkeruupäivän (22.3.2018) kohdalla.

^b Kokonaiselossaoloajan ja eteneättömyysajan seuranta-analyysi viimeisen tiedonkeruupäivän (11.1.2021) kohdalla.

^c Aika satunnaistamisesta taudin toiseen etenemisjaksoon on määritelty ajaksi satunnaistamispäivästä päivään, jolloin taudin toinen etenemisjakso ilmenee (määritellään paikallisen tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti), tai kuolemaan.

Kokonaiselossaoloajan ja etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrät viiden vuoden seuranta-analyysistä on esitetty kuvissa 1 ja 2.

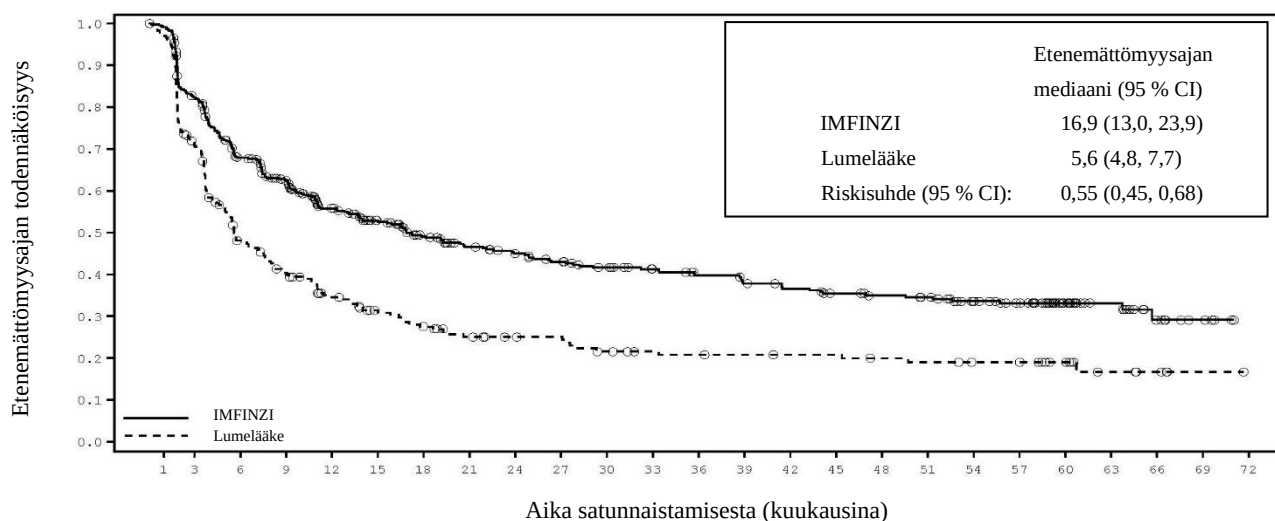
Kuva 1. Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Kuukausi	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
Lumelääke	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

Kuva 2. Etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Kuukausi	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
Lumelääke	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

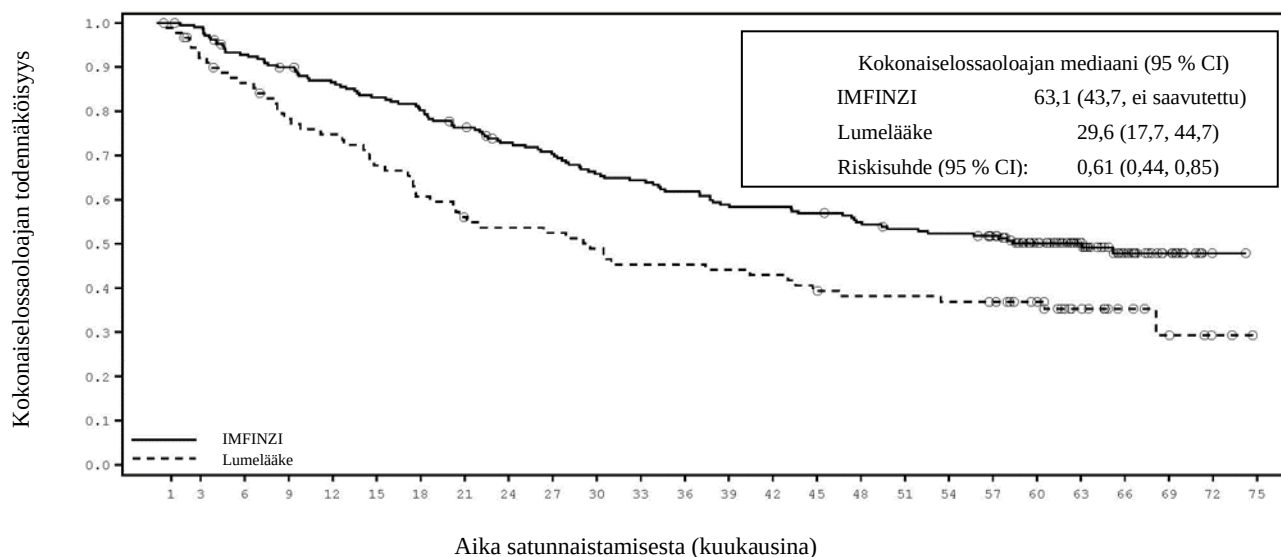
Etenemättömyysajan ja kokonaiselossaoloajan piteneminen, joka suosi IMFINZI-valmistetta saaneita potilaita verrattuna lumelääkettä saaneisiin, havaittiin johdonmukaisesti kaikissa analysoiduissa

alaryhmissä, jotka oli ennalta määritelty etnisen taustan, iän, sukupuolen, tupakointihistorian, EGFR-mutaatiostatuksen ja histologian mukaan.

Post hoc -alaryhmäanalyysi PD-L1:n ilmentymisen mukaan

Muita alaryhmäanalyyskejä tehtiin, jotta voitiin arvioida tehoa kasvaimen PD-L1-ligandin ilmentymisen ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$ tai $< 1\%$) mukaan ja potilailla, joiden PD-L1-statusta ei ollut varmistettu (PD-L1 tuntematon). Viiden vuoden seuranta-analyysin etenemisvapaata elinaikaa ja kokonaiselossaoloaika koskevista tuloksista on esitetty yhteenvedot kuvissa 3, 4, 5 ja 6.

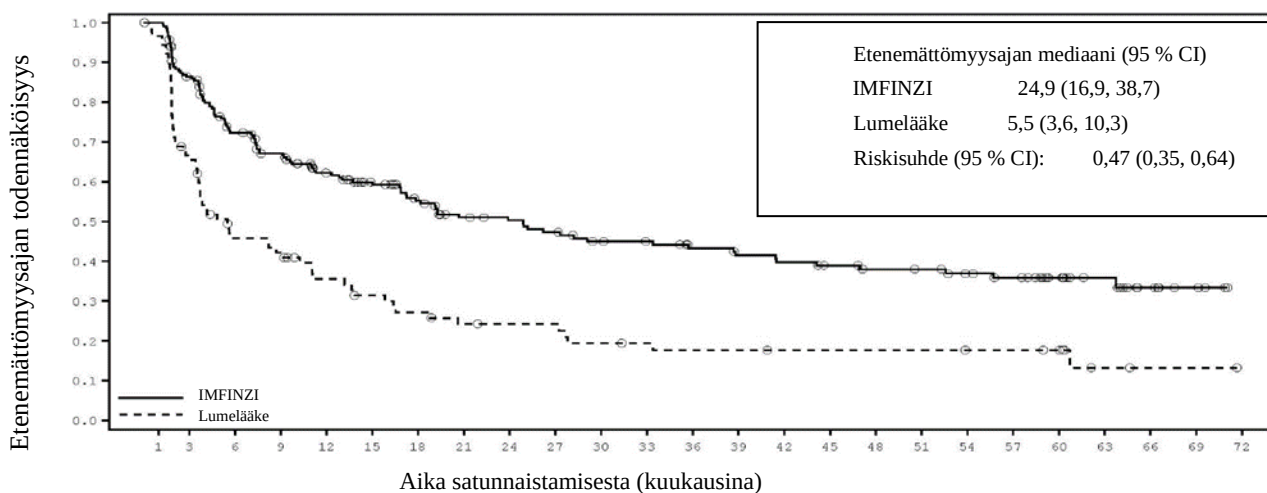
Kuva 3. Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrä potilailla, joiden PD-L1 TC oli $\geq 1\%$



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Kuukausi	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
Lumelääke	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

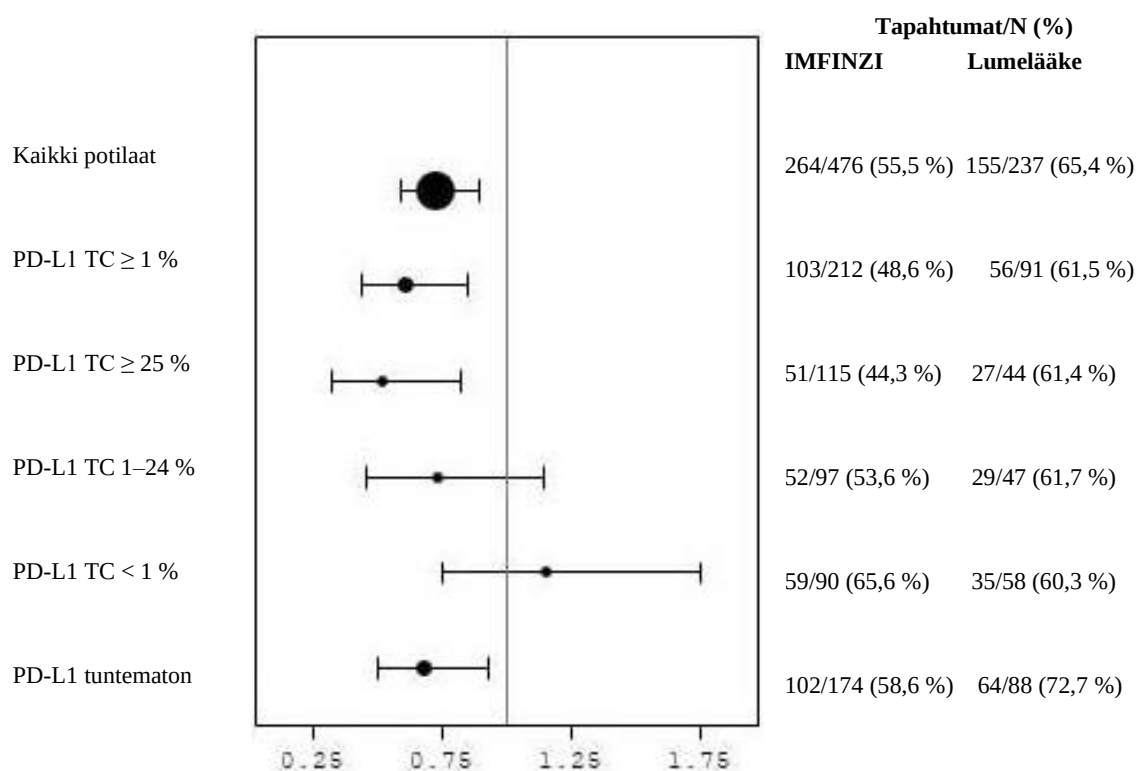
Kuva 4. Etenemättömyysajan Kaplan-Meier-käyrä potilailla, joiden PD-L1 TC oli $\geq 1\%$



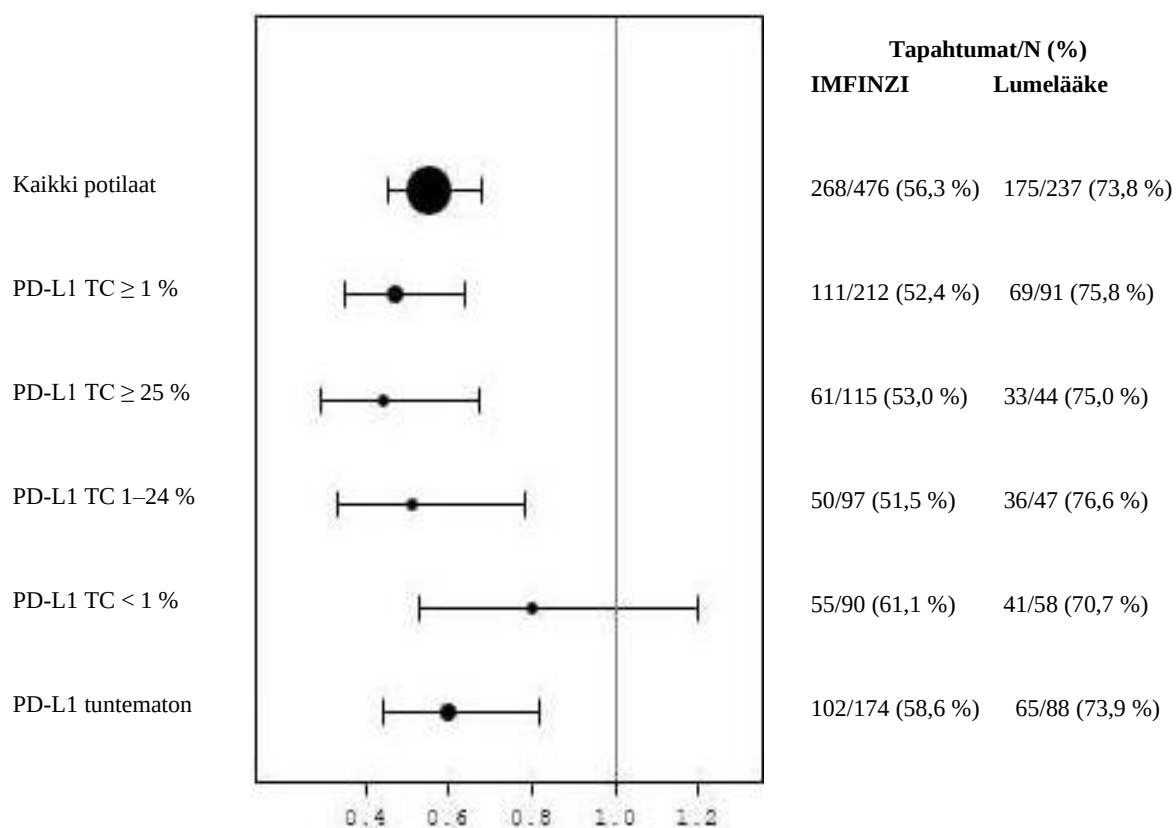
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä

Kuukausi	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	21	17	142	12	10	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
	2	5		7	7																				
Lumelääke	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

Kuva 5. Kokonaiselossaoloajan Forest plot-kuvaaja PD-L1:n ilmentymisen mukaan



Kuva 6. Etenemättömyysajan Forest plot-kuvaaja PD-L1:n ilmentymisen mukaan



Alaryhmässä, jossa PD-L1 TC oli ≥ 1 %, durvalumabin turvallisuusprofiili oli kaiken kaikkiaan vastaavanlainen kuin hoitoaiepopulaatiossa samoin kuin alaryhmässä, jossa PD-L1 TC oli < 1 %.

Potilaiden ilmoittamat hoitotulokset (Patient-reported outcomes, PRO)

Tiedot potilaiden ilmoittamista oireista, toimintakyvystä ja terveyteen liittyvästä elämänlaadusta kerättiin EORTC QLQ-C30 -kyselyllä ja sen keuhkosyöpämoduulilla (EORTC QLQ-LC13). LC13- ja C30-kyselyt tehtiin lähtötilanteessa, 4 viikon välein ensimmäisten 8 viikon ajan ja sen jälkeen 8 viikon välein joko hoitajakson päättymiseen, toksisista vaikutuksista johtuvan IMFINZI-hoidon lopettamiseen tai taudin etenemiseen saakka. Kyselyihin vastanneiden tutkittavien määrät olivat ryhmissä samankaltaiset (IMFINZI-ryhmässä kaiken kaikkiaan 83 % ja lumeryhmässä 85,1 % sellaisista täytetyistä lomakkeista, jotka voitiin arvioida).

Lähtötilanteessa IMFINZI- ja lumeryhmien välillä ei havaittu eroja potilaiden ilmoittamista oireissa, toimintakyvyssä tai terveyteen liittyvässä elämänlaadussa. Tutkimuksen keston aikana viikkoon 48 mennessä IMFINZI- ja lumeryhmien välillä ei todettu kliinisesti merkityksellisiä (vähintään 10 pisteen) eroja oireissa, toimintakyvyssä tai terveyteen liittyvässä elämänlaadussa.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä – POSEIDON-tutkimus

POSEIDON-tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida IMFINZI-valmisteen tehoa, kun IMFINZI-valmistetta annettiin tremelimumabin kanssa tai ilman sitä, yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. POSEIDON oli satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon osallistuneet 1 013 potilasta sairastivat metastasoitunutta ei-pienisoluista keuhkosyöpää eikä heillä ollut herkistävää epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) mutaatiota eikä anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) poikkeavuuksia kasvaimen genomissa. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli histologisesti tai sytologisesti dokumentoitu metastasoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa tai muuta systeemistä hoitoa metastasoituneeseen ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään. Ennen satunnaistamista kasvainten PD-L1-status varmistettiin Ventana PD-L1 (SP263) -analyysillä. Potilaiden WHO/ECOG (World Health Organization / Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskyypistemäärä oli 0 tai 1 heidän aloittaessaan tutkimuksessa.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuunisairaus; aktiivisia ja/tai hoitamattomia aivometastaaseja; anamneesissa immuunipuutos; systeemisten immuunisalpaajien käyttöä 14 päivän kuluessa ennen IMFINZI- tai tremelimumabihoidon aloittamista, lukuun ottamatta systeemistä kortikosteroidihoitoa fysiologisella annoksella; aktiivinen tuberkuloosi tai hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio tai HIV-infektio, sekä potilaat, jotka saivat eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen 30 päivän kuluessa ennen IMFINZI- ja/tai tremelimumabihoidon aloittamista tai sen aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Satunnaistamisessa ositustekijöinä olivat kasvainsolujen PD-L1:n ilmentyminen (≥ 50 % kasvainsoluista vs. < 50 % kasvainsoluista), taudin levinneisyysaste (levinneisyysaste IVA vs. levinneisyysaste IVB American Joint Committee on Cancer -organisaation julkaiseman luokituskäsikirjan 8. painoksen mukaan) ja histologia (ei-levyepiteeliperäinen vs. levyepiteeliperäinen).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 seuraavasti:

- Hoitohaara 1: IMFINZI 1 500 mg sekä tremelimumabi 75 mg ja platinapohjainen solunsalpaajahoido 3 viikon välein 4 hoitosyklin ajan ja sen jälkeen IMFINZI 1 500 mg 4 viikon välein monoterapiana. Tremelimumabia annettiin viides 75 mg:n annos viikolla 16 IMFINZI-annoksen 6 kanssa.
- Hoitohaara 2: IMFINZI 1 500 mg ja platinapohjainen solunsalpaajahoido 3 viikon välein 4 hoitosyklin ajan ja sen jälkeen IMFINZI 1 500 mg 4 viikon välein monoterapiana.
- Hoitohaara 3: Platinapohjainen solunsalpaajahoido 3 viikon välein 4 hoitosyklin ajan. Tutkijalääkärin harkinnan ja kliinisen tarpeen mukaan hoitoon saatettiin lisätä vielä kaksi hoitosykliä (yhteensä 6 hoitosykliä satunnaistamisen jälkeen).

Näissä kolmessa hoitohaarassa potilaat saivat histologisten tietojen perusteella jotakin seuraavista solunsalpaajahoidoista:

- Ei-levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

- Pemetreksedi 500 mg/m² sekä karboplatiini AUC 5–6 tai sisplatiini 75 mg/m² kolmen viikon välein. Pemetreksediylläpitohoitoa voitiin antaa, ellei tutkijalääkäri katsonut sen olevan vasta-aiheista.
- Levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä
 - Gemsitabiini 1 000 tai 1 250 mg/m² päivinä 1 ja 8 sekä sisplatiini 75 mg/m² tai karboplatiini AUC 5–6 päivänä 1 kolmen viikon välein.
- Ei-levyepiteeliperäinen tai levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä
 - Nab-paklitakseli 100 mg/m² päivinä 1, 8 ja 15 sekä karboplatiini AUC 5–6 päivänä 1 kolmen viikon välein.

Jos tauti ei edennyt eikä ilmennyt toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tremelimumabia voitiin antaa enintään 5 annosta. IMFINZI-hoitoa ja histologisiin tietoihin perustuvaa pemetreksediylläpitohoitoa (jos sen käyttö oli soveltuvaa) jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä.

Kasvaimet arvioitiin viikon 6 ja viikon 12 kohdalla satunnaistamispäivästä lukien ja sen jälkeen 8 viikon välein, kunnes taudin vahvistettiin objektiivisesti edenneen. Elossaoloarvioinnit tehtiin 2 kuukauden välein hoidon lopettamisen jälkeen.

Tutkimuksen kaksi ensisijaista päätetapahtumaa olivat etenemättömyysaika ja kokonaiselossaoloaika, kun verrattiin IMFINZI-valmisteen ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää pelkkään platinapohjaiseen solunsalpaajahoittoon. Tutkimuksen keskeiset toissijaiset päätetapahtumat olivat etenemättömyysaika ja kokonaiselossaoloaika IMFINZI-valmisteen, tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmällä sekä pelkällä platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla. Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto. Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi etenemättömyysajan, objektiivisen vasteprosentin ja vasteen keston RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset eri tutkimushaaroissa. Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: miehiä (76,0 %), ikä vähintään 65 vuotta (47,1 %), ikä vähintään 75 vuotta (11,3 %), iän mediaani 64 vuotta (vaihteluväli: 27–87 vuotta), valkoihoisia (55,9 %), aasialaisia (34,6 %), mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia (2,0 %), muita (7,6 %), muita kuin taustaltaan espanjankielisiä tai latinalaisamerikkalaisia (84,2 %), edelleen tupakoivia tai aiemmin tupakoineita (78,0 %), WHO/ECOG-suorituskykypistemäärä 0 (33,4 %), WHO/ECOG-suorituskykypistemäärä 1 (66,5 %). Sairauden ominaispiirteet olivat: levinneisyysaste IVA (50,0 %), levinneisyysaste IVB (49,6 %), histologinen alatyypin levyepiteeliperäinen (36,9 %), ei-levyepiteeliperäinen (62,9 %), aivometastaaseja (10,5 %), PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa $\geq$ 50 % (28,8 %), PD-L1:n ilmentyminen kasvainsoluissa $<$ 50 % (71,1 %).

Tutkimuksessa osoitettiin kokonaiselossaoloajan olevan tilastollisesti merkitsevästi pidempi IMFINZI-valmisteen, tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla verrattuna platinapohjaista solunsalpaajahoittoa saaneisiin. IMFINZI-valmisteen, tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla havaittiin etenemättömyysajan olevan tilastollisesti merkitsevästi pidempi verrattuna pelkkää platinapohjaista solunsalpaajahoittoa saaneisiin. Tulokset on esitetty yhteenvetona alla.

Taulukko 6. POSEIDON-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

	Hoitoaara 1: IMFINZI + tremelimumabi + platinapohjainen solunsalpaajahoito (n = 338)	Hoitoaara 3: Platinapohjainen solunsalpaajahoito (n = 337)
Kokonaiselossaoloaika^a		
Kuolemantapausten määrä (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-arvo ^c	0,00304	
Etenemättömyysaika^a		
Tapahtumien lukumäärä (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-arvo ^c	0,00031	
Objektiiviset vasteet, n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Täydellinen vaste, n (%)	2 (0,6)	0
Osittainen vaste, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Vasteen keston mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)^{d,e}	9,5 (7,2; ei saavutettu)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Etenemättömyyden analyysi tiedonkeruun katkaisupisteen 24.7.2019 kohdalla (seuranta-ajan mediaani 10,15 kuukautta). Kokonaiselossaolon analyysi tiedonkeruun katkaisupisteen 12.3.2021 kohdalla (seuranta-ajan mediaani 34,86 kuukautta). Tehon toteamiseen vaadittavat raja-arvot (hoitoaara 1 verrattuna hoitoaaraan 3: etenemättömyysaika 0,00735, kokonaiselossaoloaika 0,00797; kaksitahoinen) määritettiin Lan–DeMetsin alfavirheen korjausfunktiolla, joka approksimoi O’Brien–Flemingin lähestymistapaa. Sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho arvioi etenemättömyysajan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

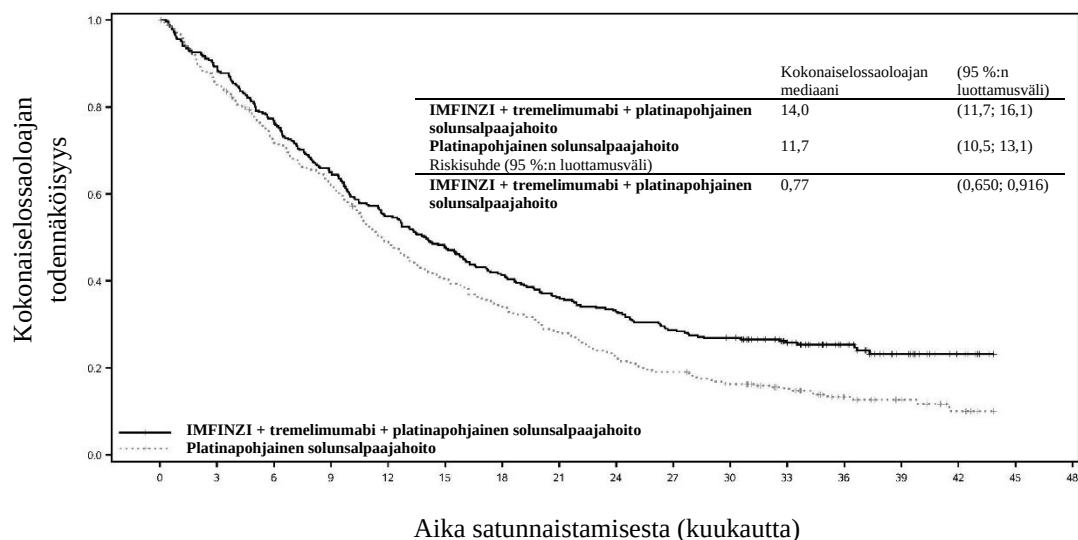
^b Riskitiheyssuhteet saadaan käyttämällä PD-L1-statuksen, histologian ja taudin levinneisyysasteen mukaan stratifioitua Coxin pH-mallia.

^c Kaksitahoinen p-arvo, joka perustuu PD-L1-statuksen, histologian ja taudin levinneisyysasteen mukaan stratifioituun log rank -testiin.

^d Vahvistettu objektiivinen vaste.

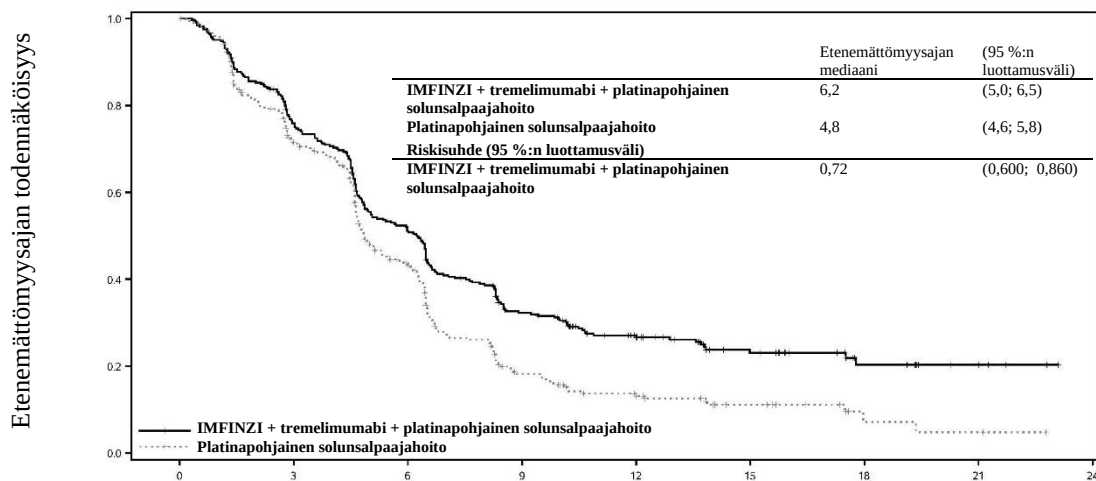
^e Post hoc -analyysi.

Kuva 7. Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä



Aika satunnaistamisesta (kuukautta)																
Niiden potilaiden määrä, joita riski koskee																
Kuukausi	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumabi + platinapohjainen solunsalpaajahoito	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platinapohjainen solunsalpaajahoito	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

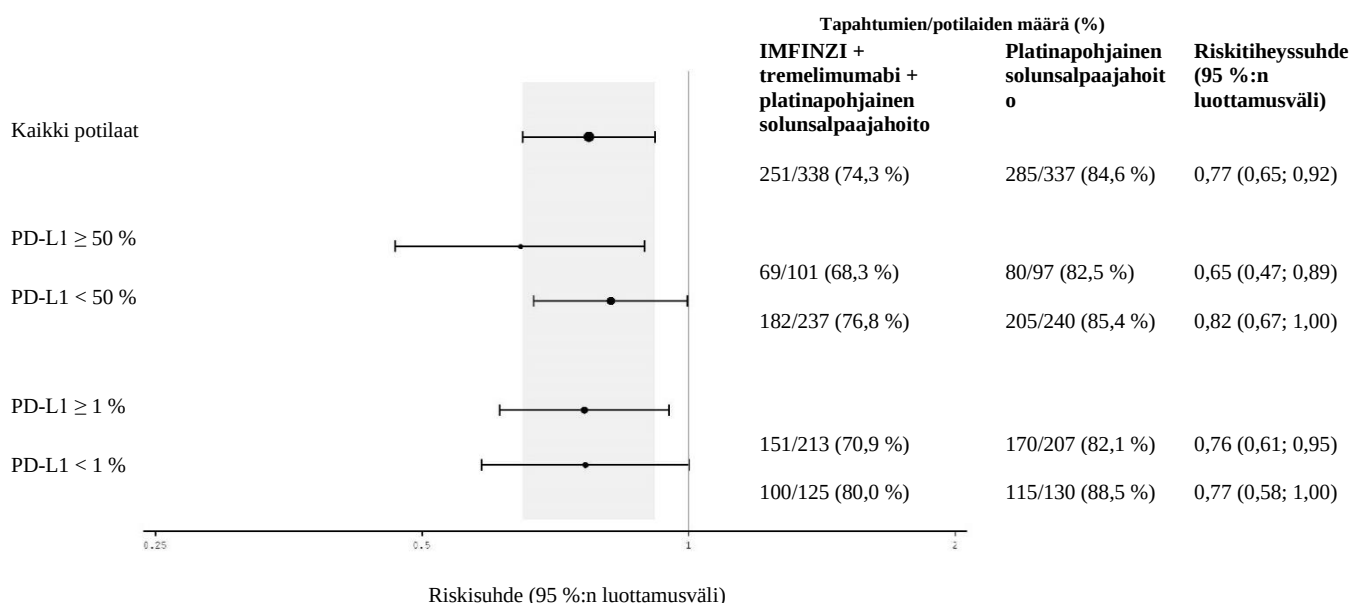
Kuva 8. Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä



Aika satunnaistamisesta (kuukautta)									
Niiden potilaiden määrä, joita riski koskee									
Kuukausi	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumabi + platinapohjainen solunsalpaajahoito	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinapohjainen solunsalpaajahoito	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Kuvassa 9 on esitetty yhteenvedot tuloksista, jotka koskevat tehoa kokonaiselossaoloajan suhteen kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukaan ennalta määritellyissä alaryhmäanalyyseissä.

Kuva 9. Kokonaiselossaoloajan Forest plot -kuvaaja PD-L1:n ilmentymisen mukaan IMFINZI-valmisteen, tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmää saaneilla verrattuna platinapohjaista solunsalpaajahoidtoa saaneisiin



Iäkkäät henkilöt

Yhteensä 75 potilasta, jotka olivat vähintään 75-vuotiaita, otettiin POSEIDON-tutkimuksen hoitohaaroihin, joissa tutkittavat saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa (n = 35) tai pelkkää platinapohjaista solunsalpaajahoidtoa (n = 40). Kokonaiselossaoloajalle havaittu eksploratiivinen riskisuhde oli 1,05 (95 %:n luottamusväli: 0,64, 1,71) IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa saaneilla verrattuna platinapohjaiseen solunsalpaajahoidtoon tässä tutkimuksen alaryhmässä. Koska tämä alaryhmäanalyysi oli luonteeltaan eksploratiivinen, lopullisia johtopäätöksiä ei voida tehdä. Varovaisuutta kuitenkin suositellaan noudatettavan, kun tätä hoito-ohjelmaa harkitaan iäkkäille potilaille.

Pienisoluisen keuhkosityöpä – CASPIAN-tutkimus

CASPIAN-tutkimus oli suunniteltu arvioimaan tremelimumabin kanssa tai ilman sitä annetun IMFINZI-valmisteen tehoa, kun sitä annettiin yhdistelmänä etoposidin ja joko karboplatiinin tai sisplatiinin kanssa. CASPIAN oli satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 805 aiemmin hoitamaton levinnyttä pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Potilaiden WHO/ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1 ja paino > 30 kg, he soveltuivat saamaan platinapohjaista solunsalpaajahoidtoa pienisoluisen keuhkosityöpän ensilinjan hoitona, heidän elinajanodotteensa oli ≥ 12 viikkoa, ja heillä oli vähintään yksi RECIST 1.1. -kriteerien mukainen kohdeleesio ja riittävä sisäelinten ja luuytimen toimintakyky. Potilaat, joilla oli oireettomia tai hoidettuja aivometastaaseja, soveltuivat tutkimukseen. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa rintakehän sädehoitoa; anamneesissa aktiivinen, primaarinen immuunipuutos; autoimmuunisairaus mukaan lukien paraneoplastinen oireyhtymä; aktiivinen tai aiempi dokumentoitu autoimmuuni- tai tulehdussairaus; systeemisten immunosuppressanttien käyttöä 14 päivän sisällä ennen ensimmäistä hoitoannosta, lukuun ottamatta fysiologisina annoksina käytettyjä systeemisiä kortikosteroideja; aktiivinen tuberkuloosi tai hepatiitti B tai C tai HIV-infektio; tai jotka olivat saaneet eläviä, heikennettyjä rokotteita 30 päivän kuluessa ennen IMFINZI-hoidon aloitusta tai sen jälkeen.

Satunnaistaminen stratifioitiin suunnitellun platinapohjaisen hoidon (karboplatiini- tai sisplatiinihoidon) mukaan hoitosyklissä 1.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan:

- Hoitoaara 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumabi 75 mg + etoposidi ja joko karboplatiini tai sisplatiini.

- Hoitoaara 2: IMFINZI 1 500 mg + etoposidi ja joko karboplatiini tai sisplatiini.
- Hoitoaara 3: Joko karboplatiini (AUC 5 tai 6 mg/ml/min) tai sisplatiini (75–80 mg/m²) päivänä 1 ja etoposidi (80–100 mg/m²) laskimoon kunkin 21 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1, 2 ja 3 neljän–kuuden hoitosyklin ajan.

Hoitoaaroihin 1 ja 2 satunnaistettujen potilaiden osalta etoposidi- ja karboplatiini- tai sisplatiinihoidon kesto rajoitettiin 4 hoitosykliin 3 viikon välein satunnaistamisen jälkeen. IMFINZI-monoterapiaa jatkettiin 4 viikon välein, kunnes tauti eteni tai ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. IMFINZI-monoterapiaa voitiin jatkaa taudin etenemisenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli kliinistä hyötyä.

Hoitoaaraan 3 satunnaistetut potilaat saattoivat saada tarvittaessa yhteensä enintään 6 hoitosyklin verran etoposidia ja joko karboplatiinia tai sisplatiinia. Etoposidi- ja platinahoidon loppuun suorittamisen jälkeen ennaltaehkäisevä kallon sädehoito PCI oli sallittua vain hoitoaaras 3 tutkijalääkärin harkinnan mukaan.

Kasvaimet arvioitiin viikon 6 ja viikon 12 kohdalla satunnaistamispäivästä lukien ja sen jälkeen 8 viikon välein, kunnes taudin vahvistettiin objektiivisesti edenneen. Elossaoloarvioinnit tehtiin 2 kuukauden välein hoidon lopettamisen jälkeen.

Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika yhdistelmällä IMFINZI + etoposidi + platina (hoitoaara 2) vs. yhdistelmällä pelkkä etoposidi + platina (hoitoaara 3) sekä kokonaiselossaoloaika yhdistelmällä IMFINZI + tremelimumabi + etoposidi + platina (hoitoaara 1) vs. yhdistelmällä pelkkä etoposidi + platina (hoitoaara 3). Keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika. Muut toissijaiset päätetapahtumat olivat objektiivinen vasteprosentti, kokonaiselossaoloajan ja etenemättömyysajan merkipaalut ja potilaan ilmoittamat vaikutukset. Etenemisvapaata elinaikaa ja objektiivista vasteprosenttia arvioitiin tutkijan RECIST v1.1 -kriteerien mukaisten arviointien avulla.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset kahdessa hoitoaaras 2 oli 268 potilasta ja hoitoaaras 3 oli 269 potilasta). Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: miehiä (69,6 %), ikä $\geq$ 65 vuotta (39,6 %), iän mediaani 63 vuotta (vaihteluväli: 28–82 vuotta), valkoihoisia (83,8 %), aasialaisia (14,5 %), tummaihoisia tai afroamerikkalaisia (0,9 %), muita (0,6 %), muita kuin taustaltaan espanjankielisiä tai latinalaisamerikkalaisia (96,1 %), tupakoitsijoita tai aiemmin tupakoineita (93,1 %), tupakoimattomia (6,9 %), WHO/ECOG-toimintakykyluokka 0 (35,2 %), WHO/ECOG-toimintakykyluokka 1 (64,8 %), levinneisyysaste IV 90,3 %, 24,6 % potilaista sai sisplatiinihoitoa ja 74,1 % karboplatiinihoitoa. Hoitoaaras 3 potilaista 56,8 % sai 6 hoitosykliä etoposidin ja platinahoidon yhdistelmää ja 7,8 % potilaista sai ennaltaehkäisevää kallon sädehoitoa.

Suunnitellussa (ensisijaisessa) välianalyysissä tutkimus osoitti, että IMFINZI-valmisteeseen, etoposidin ja platinahoidon yhdistelmää saaneessa hoitoaaras 2 kokonaiselossaoloaika koheni tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkkää etoposidia ja platinahoitoa saaneeseen hoitoaaraan (hoitoaara 3) [HR = 0,73 (95 %:n luottamusväli: 0,591, 0,909); p = 0,0047]. Vaikkakaan merkitsevyyttä ei testattu muodollisesti, IMFINZI-valmisteeseen, etoposidin ja platinahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla havaittiin etenemättömyysajan pitenemistä verrattuna pelkkää etoposidia ja platinahoitoa saaneisiin potilaisiin [HR = 0,78 (95 %:n luottamusväli: 0,645, 0,936)].

Suunnitellun lopullisen analyysin (viimeinen tiedonkeruupäivä 27.1.2020) etenemisvapaata elinaikaa, objektiivista vasteprosenttia ja vasteen kestoa koskevat tulokset esitetään yhteenvedona taulukossa 7. Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 11.

Kokonaiselossaoloajan suunnitellun pitkän aikavälin seuranta-analyysin (viimeinen tiedonkeruupäivä 22.3.2021) (seuranta-ajan mediaani: 39,3 kuukautta) kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset esitetään taulukossa 7. IMFINZI-valmisteeseen, etoposidin ja platinahoidon yhdistelmää saaneiden potilaiden (hoitoaara 2) kokonaiselossaoloaika oli edelleen pitkäkestoisesti parempi kuin pelkkää

etoposidia ja platinahoitoa saaneiden potilaiden (hoitoaara 3). Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä esitetään kuvassa 10.

Taulukko 7. CASPIAN-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

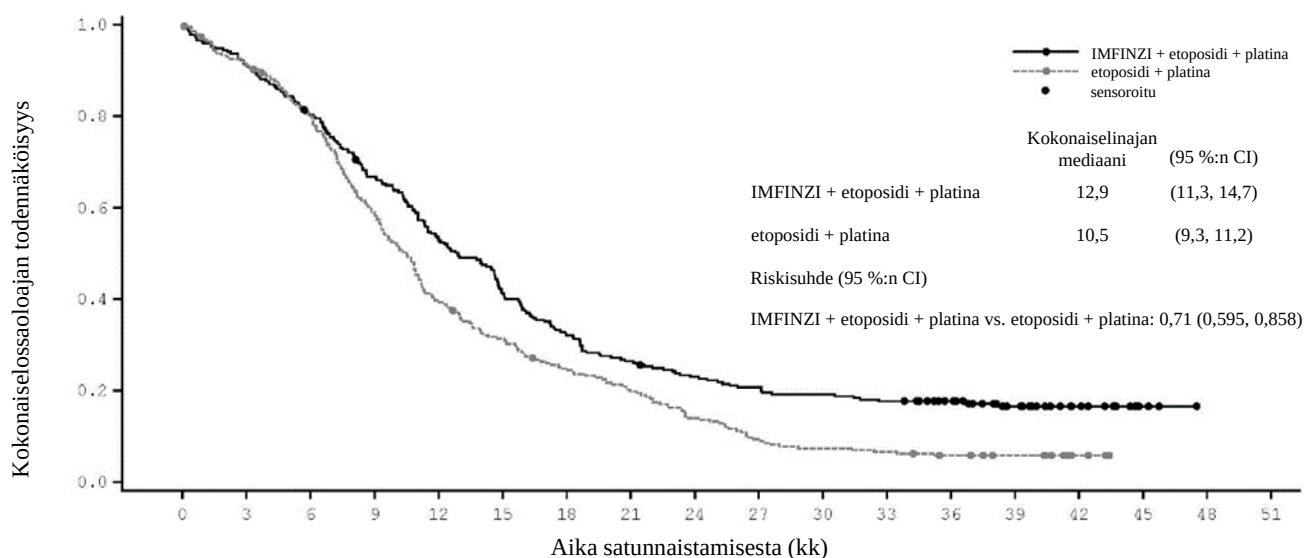
	Lopullinen analyysi ^a		Pitkän aikavälin seuranta-analyysi ^b	
	Hoitoaara 2: IMFINZI + etoposidi ja joko karboplatiini tai sisplatiini (n = 268)	Hoitoaara 3: etoposidi ja joko karboplatiini tai sisplatiini (n = 269)	Hoitoaara 2: IMFINZI + etoposidi ja joko karboplatiini tai sisplatiini (n = 268)	Hoitoaara 3: etoposidi ja joko karboplatiini tai sisplatiini (n = 269)
Kokonaiselossaoloaika				
Kuolemantapausten määrä (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukausina) (95 %-n 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)
Riskisuhde (95 %-n luottamusväli) ^c	0,75 (0,625, 0,910)		0,71 (0,595, 0,858)	
p-arvo ^d	0,0032		0,0003	
Kokonaiselossaoloaika 18 kuukauden kohdalla (%) (95 %-n 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)
Kokonaiselossaoloaika 36 kuukauden kohdalla (%) (95 %-n CI)			17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
Etenemättömyysaika				
Tapahtumien lukumäärä (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %-n CI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)		
Riskisuhde (95 %-n luottamusväli) ^c	0,80 (0,665, 0,959)			
Etenemättömyysaika 6 kuukauden kohdalla (%) (95 %-n CI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)		
Etenemättömyysaika 12 kuukauden kohdalla (%) (95 %-n CI)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)		
Objektiivinen vasteprosentti n (%) (95 %-n CI)^e	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)		
Täydellinen vaste, n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Osittainen vaste, n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Vasteen keston mediaani (kuukausina) (95 %-n CI)^{e,f}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)		

^a Etenevätömyysajan, objektiivisen vasteprosentin ja vasteen keston lopullinen analyysi viimeisen tiedonkeruupäivän (27.1.2020) kohdalla.

^b Kokonaiselossaoloajan pitkän aikavälin seuranta-analyysi viimeisen tiedonkeruupäivän (22.3.2021) kohdalla.

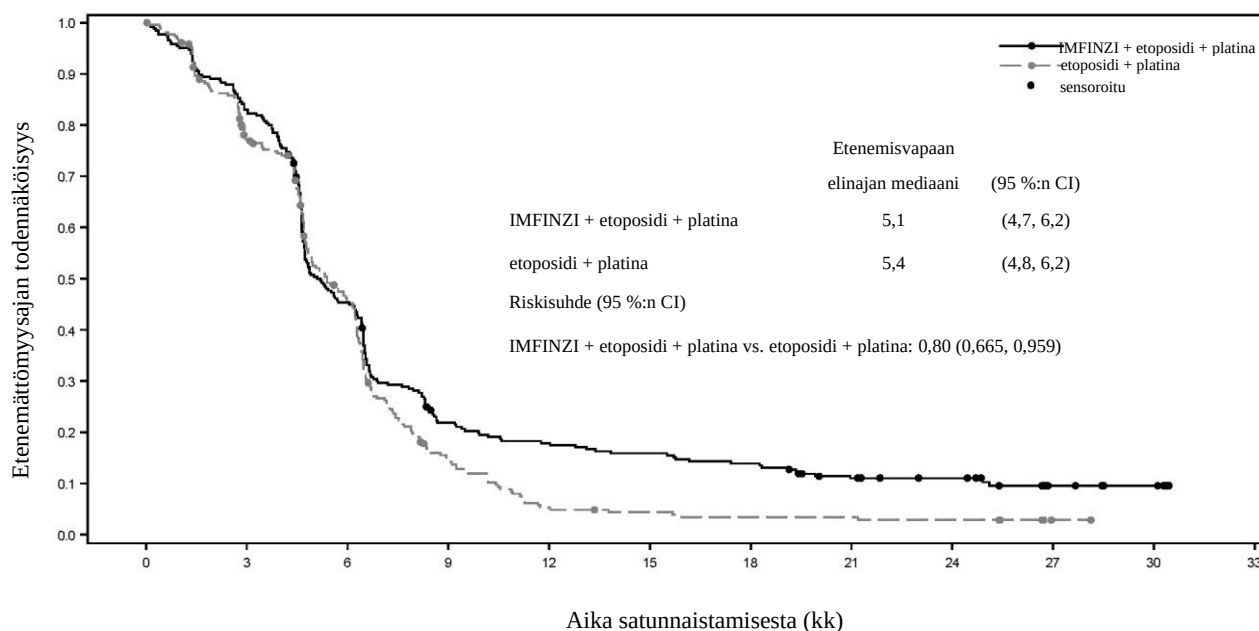
- ^c Analyysissa käytettiin stratifioitua log rank -testiä, jonka tulokset korjattiin hoitosyklin 1 suunnitellun platinahoidon (karboplatiini tai sisplatiini) mukaan käyttäen sijalukujen riippuvuustestejä (rank tests of association).
- ^d Välianalyysissa (viimeinen tiedonkeruupäivä 11.3.2019) kokonaiselossaoloajan p-arvo oli 0,0047. Se alitti tilastollisen merkitsevyyden rajan, joka on 0,0178, kun kaksipuolinen kokonaisalfa on 4 %. Tämä perustuu Lan–DeMetsin alfabäytön funktioon ja käyttäen O’Brien–Flemingin tyyppistä rajaa ja havaittujen tapahtumien todellista lukumäärää.
- ^e Vahvistettu objektiivinen vaste.
- ^f Jälkianalyysi (post-hoc).

Kuva 10. Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etoposidi + platina	26	24	21	17	14	10	8	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etoposidi + platina	26	24	21	15	10	8	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Kuva 11. Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä



Riskiryhmään kuuluvien

potilaiden määrä	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposidi + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposidi + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Alaryhmäanalyysi

Kokonaiselossaoloajan pitenemistä IMFINZI-valmisteeseen, etoposidin ja platinahoidon yhdistelmää saaneilla potilailla verrattuna pelkkää etoposidia ja platinahoitoa saaneisiin havaittiin johdonmukaisesti kaikissa demografisten tietojen, maantieteellisen alueen, karboplatiinin tai sisplatiinin käytön ja sairauden ominaispiirteiden mukaan ennalta määritellyissä alaryhmissä.

Sappitiesyöpä – TOPAZ-1-tutkimus

TOPAZ-1-tutkimus oli suunniteltu arvioimaan IMFINZI-valmisteeseen tehoa, kun sitä annettiin yhdistelmänä gemsitabiinin ja sisplatiinin kanssa. TOPAZ-1 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 685 potilasta, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen sappitiesyöpä (mukaan lukien intrahepaattinen ja ekstrahepaattinen kolangiokarsinoma ja sappirakon karsinoma) ja joiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa syövän ollessa pitkälle edennyt tai leikkaukseen soveltumaton. Mukaan otettiin potilaita, joiden tauti uusiutui yli 6 kuukauden kuluttua leikkauksesta ja/tai liitännäishoidon päättymisestä. Potilailla täytyi olla riittävä sisäelinten ja luuytimen toimintakyky ja hyväksyttävä seerumin bilirubiinipitoisuus (enintään 2,0 kertaa viitealueen yläraja [ULN]), ja jos heillä oli kliinisesti merkittävä sappitiehyiden ahtauma, sen oli korjaannuttava ennen satunnaistamista.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli ampullaarinen karsinoma, aivometastaaseja, aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuunisairaus tai tulehdussairaus, HIV-infektio tai aktiivinen infektio, mukaan lukien tuberkuloosi tai C-hepatiitti, ja potilaat, jotka saivat immunosuppressiivista lääkitystä tai olivat saaneet sitä 14 päivän sisällä ennen ensimmäisen IMFINZI-annoksen saamista. Potilaat, joilla oli aktiivinen HBV, saivat osallistua tutkimukseen, jos he saivat viruslääkitystä.

Satunnaistaminen ositettiin tautitilanteen (alkuvaiheessa leikkaukseen soveltumaton vs. uusiutunut) ja primaarikasvaimen sijainnin (intrahepaattinen kolangiokarsinoma vs. ekstrahepaattinen kolangiokarsinoma vs. sappirakon karsinoma) perusteella.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan:

- Hoitoaara 1: IMFINZI 1 500 mg päivänä 1 + gemsitabiini 1 000 mg/m² ja sisplatiini 25 mg/m² (kaikki päivinä 1 ja 8) 3 viikon (21 päivän) välein enintään 8 hoitosyklin ajan, ja sen jälkeen IMFINZI 1 500 mg 4 viikon välein, kunnes tauti eteni tai ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai
- Hoitoaara 2: Lumelääke päivänä 1 + gemsitabiini 1 000 mg/m² ja sisplatiini 25 mg/m² (kaikki päivinä 1 ja 8) 3 viikon (21 päivän) välein enintään 8 hoitosyklin ajan, ja sen jälkeen lumelääke 4 viikon välein, kunnes tauti eteni tai ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä.

Kasvaimet arvioitiin 6 viikon välein ensimmäisten 24 viikon ajan satunnaistamispäivästä lukien ja sen jälkeen 8 viikon välein, kunnes taudin vahvistettiin objektiivisesti edenneen.

Tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli kokonaiselossaoloaika, ja keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli etenemättömyysaika. Muita toissijaisia päätemuuttujia olivat objektiivinen vasteprosentti, vasteen kesto ja potilaan ilmoittamat vaikutukset. Tutkija arvioi etenemättömyysaika, objektiivista vasteprosenttia ja vasteen kestoa RECIST v1.1 -kriteerien perusteella.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset molemmissa hoitoaaroissa (hoitoaara 1 oli 341 potilasta ja hoitoaara 2 oli 344 potilasta). Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: miehiä (50,4 %), ikä < 65 vuotta (53,3 %), valkoihoisia (37,2 %), aasialaisia (56,4 %), mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia (2,0 %), muita (4,2 %), muita kuin taustaltaan espanjankielisiä tai latinalaisamerikkalaisia (93,1 %), ECOG-toimintakykyluokka 0 (49,1 %) vs. luokka 1 (50,9 %), primaarikasvaimen sijainti (intrahepaattinen sappitiehyt 55,9 %, ekstrahepaattinen sappitiehyt 19,1 % ja sappirakko 25,0 %), tautitilanne [uusiutunut (19,1 %) vs. leikkaukseen soveltumaton (80,7 %), etäpesäkkeinen (86,0 %) vs. paikallisesti edennyt (13,9 %)]. PD-L1:n ilmentyminen kasvain- ja immuunisoluissa tutkittiin käyttämällä Ventana PD-L1 (SP263) -analyysiä ja TAP (tumour area positivity) -algoritmia; 58,7 %:lla potilaista TAP oli ≥ 1 % ja 30,1 %:lla < 1 %.

Kokonaiselossaoloaika ja etenemättömyysaika testattiin muodollisesti ennalta suunnitellussa väliallyksissä (viimeinen tiedonkeruupäivä 11.8.2021) 9,8 kuukauden seuranta-ajan (mediaani) jälkeen. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 8 ja kuvassa 13. Kokonaiselossaoloajan maturiteetti oli 62 % ja etenemättömyysajan maturiteetti 84 %. IMFINZI + solunsalpaajahoito (hoitoaara 1) paransi kokonaiselossaoloaika ja etenemättömyysajan tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen ja solunsalpaajahoitoon (hoitoaara 2) verrattuna.

Taulukko 8. TOPAZ-1-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset^a

	IMFINZI + gemsitabiini ja sisplatiini (n = 341)	Lumelääke + gemsitabiini ja sisplatiini (n = 344)
Kokonaiselossaoloaika		
Kuolemantapausten määrä (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukausina) (95 %-n CI)^b	12,8 (11,1, 14,0)	11,5 (10,1, 12,5)
Riskisuhde (95 %-n luottamusväli) ^c	0,80 (0,66, 0,97)	
p-arvo ^{c,d}	0,021	
Kaikkien potilaiden seuranta-ajan mediaani (kuukausina)	10,2	9,5
Etenemättömyysaika		
Tapahtumien lukumäärä (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %-n CI)^b	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)

	IMFINZI + gemsitabiini ja sisplatiini (n = 341)	Lumelääke + gemsitabiini ja sisplatiini (n = 344)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^c	0,75 (0,63, 0,89)	
p-arvo ^{c,e}	0,001	
Kaikkien potilaiden seuranta-ajan mediaani (kuukausina)	7,2	5,6
Objektiivinen vaste^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Täydellinen vaste, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Osittainen vaste, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
Vasteen kesto		
Vasteen keston mediaani (kuukausina) (95 %:n CI)^b	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)

^a Analyysi viimeisen tiedonkeruupäivän (11.8.2021) kohdalla.

^b Laskettu Kaplan–Meier-tekniikalla. Mediaanin luottamusväli laskettiin Brookmeyer–Crowley-menetelmällä.

^c Riskisuhdeanalyysi tehtiin käyttäen ositettua Coxin suhteellisten riskitehtyysien mallia, ja kaksitahoinen p-arvo perustuu stratifioituun log-rank-testiin; molemmat on korjattu tautitilanteen ja primaarikasvaimen sijainnin suhteen.

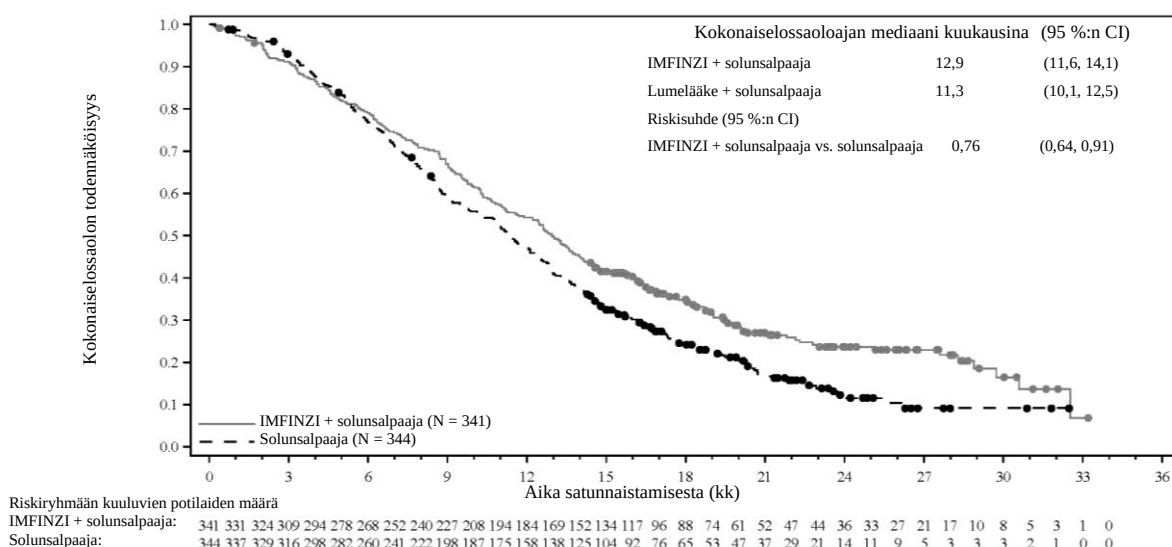
^d Välianalyysissa (viimeinen tiedonkeruupäivä 11.8.2021) kokonaiselinajan p-arvo oli 0,021. Se alitti tilastollisen merkitsevyyden rajan, joka on 0,03, kun kaksipuolinen kokonaisalfa on 4,9 %. Tämä perustuu Lan–DeMetsin alfavirheen korjausfunktioon, O’Brien–Flemingin tyypiseen raja- ja havaittujen tapahtumien todelliseen lukumäärään.

^e Välianalyysissa (viimeinen tiedonkeruupäivä 11.8.2021) etenemisvapaan elinajan p-arvo oli 0,001. Se alitti tilastollisen merkitsevyyden rajan, joka on 0,0481, kun kaksipuolinen kokonaisalfa on 4,9 %. Tämä perustuu Lan–DeMetsin alfavirheen korjausfunktioon, Pocockin tyypiseen raja- ja havaittujen tapahtumien todelliseen lukumäärään.

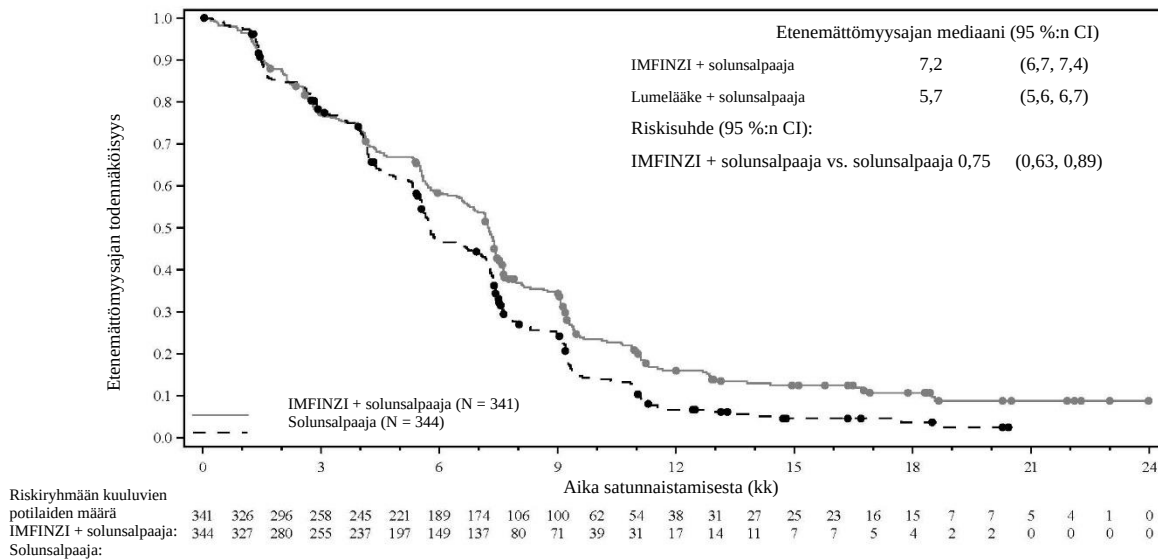
^f Vahvistettu objektiivinen vaste

6,5 kuukautta välianalyysin jälkeen, kun kokonaiselossaoloajan maturiteetti oli 77 %, tehtiin suunniteltu kokonaiselossaoloajan seurannan lisäanalyysi (viimeinen tiedonkeruupäivä 25.2.2022). IMFINZI + solunsalpaajahoito paransi edelleen kokonaiselossaoloaikaa pelkkään solunsalpaajahoitoon verrattuna [riskisuhde = 0,76, (95 %:n luottamusväli: 0,64, 0,91)], ja seuranta-ajan mediaani piteni 12 kuukauteen.

Kuva 12: Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä, Kokonaiselossaoloajan seurannan analyysi viimeisen tiedonkeruupäivän kohdalla 25.2.2022



Kuva 13: Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä, inferentiaalinen (primaari)analyysi viimeisen tiedonkeruupäivän kohdalla 11.8.2021



Maksasolusyöpä – HIMALAYA-tutkimus

IMFINZI-valmisteen tehoa monoterapiana ja silloin, kun sitä annettiin yhdistelmänä 300 mg:n tremelimumabikerta-annoksen kanssa, arvioitiin HIMALAYA-tutkimuksessa, joka oli satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus potilailla, joilla oli vahvistetusti leikkaushoitoon soveltumaton maksasolusyöpä ja joiden maksasolusyöpää ei ollut aiemmin hoidettu systeemisesti. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla taudin BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) -levinneisyysaste oli C tai B (lokoregionaalinen hoito ei soveltunut potilaalle) ja Child–Pugh-luokka A.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aivometastaaseja sillä hetkellä tai anamneesissa; samanaikaisesti sekä hepatiitti B- että hepatiitti C -virusinfektio; aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu maha-suolikanavan verenvuoto 12 kuukauden sisällä; ei-lääkkeellistä hoitointerventiota edellyttänyt askites 6 kuukauden sisällä; maksaenkefalopatia 12 kuukauden sisällä ennen hoidon aloittamista; tai aktiivinen tai aiemmin dokumentoitu autoimmuuni- tai tulehdussairaus.

Potilaat, joilla oli ruokatorven suonikohjuja, otettiin mukaan tutkimukseen, jos heillä ei ollut aktiivista tai edeltävien 12 kuukauden sisällä dokumentoitua aiempaa maha-suolikanavan verenvuotoa ennen tutkimuksessa aloittamista.

Satunnaistamisessa ositustekijöinä olivat makrovaskulaarinen invaasio (kyllä vs. ei), maksasairauden etiologia (vahvistettu hepatiitti B -virusinfektio vs. vahvistettu hepatiitti C -virusinfektio vs. muut) ja ECOG-suorituskykypistemäärä (0 vs. 1). HIMALAYA-tutkimuksessa satunnaistettiin 1 171 potilasta suhteessa 1:1:1 saamaan

- IMFINZI-valmistetta: 1 500 mg durvalumabia 4 viikon välein.
- 300 mg tremelimumabia kerta-annoksena + 1 500 mg IMFINZI-valmistetta; minkä jälkeen 1 500 mg IMFINZI-valmistetta 4 viikon välein.
- 400 mg sorafenibia kahdesti päivässä.

Kasvaimet arvioitiin ensimmäisten 12 kuukauden aikana 8 viikon välein ja sen jälkeen 12 viikon välein. Elossaoloarvioinnit tehtiin kuukauden välein ensimmäisten 3 kuukauden aikana hoidon lopettamisen jälkeen ja sen jälkeen 2 kuukauden välein.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloajan paremmuus IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabikerta-annoksen kanssa saaneilla verrattuna sorafenibia saaneisiin. Keskeiset toissijaiset tavoitteet olivat kokonaiselossaoloajan vähintään samanveroisuus ja tämän jälkeen paremmuus IMFINZI-valmistetta saaneilla verrattuna sorafenibia saaneisiin. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat etenemättömyysaika, tutkijan arvioima objektiivinen vasteprosentti ja vasteen kesto RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti.

Demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat hyvin samankaltaiset eri tutkimushaaroissa. Koko tutkimuspopulaation demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: miehiä (83,7 %), ikä alle 65 vuotta (50,4 %), valkoihoisia (44,6 %), aasialaisia (50,7 %), mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia (1,7 %), muun etnisen taustan omaavia (2,3 %), ECOG-suorituskykypistemäärä 0 (62,6 %); Child–Pugh-luokka A (99,5 %), makrovaskulaarinen invaasio (25,2 %), leviäminen maksan ulkopuolelle (53,4 %), lähtötilanteen AFP-arvo (alfafetoproteiinipitoisuus) < 400 ng/ml (63,7 %), lähtötilanteen AFP-arvo ≥ 400 ng/ml (34,5 %), virusetiologia: hepatiitti B (30,6 %), hepatiitti C (27,2 %), ei infektiota (42,2 %), arvioitavissa olevia PD-L1-tietoja (86,3 %), PD-L1 TAP (Tumor Area Positivity eli PD-L1-positiivisten solujen osuus kasvaimen pinta-alasta) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263) -analyysi].

Tulokset on esitetty taulukossa 9, kuvassa 14 ja kuvassa 15.

Taulukko 9. HIMALAYA-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset IMFINZI-hoidolle, jota annettiin yhdistelmänä 300 mg:n tremelimumabikerta-annoksen kanssa, ja monoterapiana annetulle IMFINZI-hoidolle verrattuna sorafenibiiniin

	IMFINZI + tremelimumabi 300 mg (n = 393)	Sorafenibi (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Seurannan kesto			
Seurannan keston mediaani (kuukausina) ^a	33,2	32,2	32,6
Kokonaiselossaoloaika			
Kuolemantapausten määrä (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukausina) (95 %-n luottamusväli)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)	16,6 (14,1, 19,1)
Riskisuhde (95 %-n luottamusväli) ^{b,c}	0,78 (0,66, 0,92)		-
p-arvo ^d	0,0035		-
Riskisuhde (95 %-n luottamusväli) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73, 1,03)	
Etenemättömyysaika			
Tapahtumien määrä (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %-n luottamusväli)	3,78 (3,68–5,32)	4,07 (3,75–5,49)	3,65 (3,19–3,75)
Riskisuhde (95 %-n luottamusväli)	0,90 (0,77, 1,05)		-
Riskisuhde (95 %-n luottamusväli)	-	1,02 (0,88, 1,19)	
Objektiiviset vasteet			
Objektiiviset vasteet, n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Täydellinen vaste, n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Osittainen vaste, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
Vasteen kesto			

	IMFINZI + tremelimumabi 300 mg (n = 393)	Sorafenibi (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Vasteen keston mediaani (kuukausina)	22,3	18,4	16,8

^a Laskettu käänteisellä Kaplan–Meier-tekniikalla (käyttäen käänteistä sensurointiosoitinta).

^b Perustuu ositettuun Coxin malliin, jonka tulokset korjattiin hoidon, maksasairauden etiologian (HBV vs. HCV vs. muut) ja ECOG-suorituskykypistemäärän (0 vs. 1) mukaan.

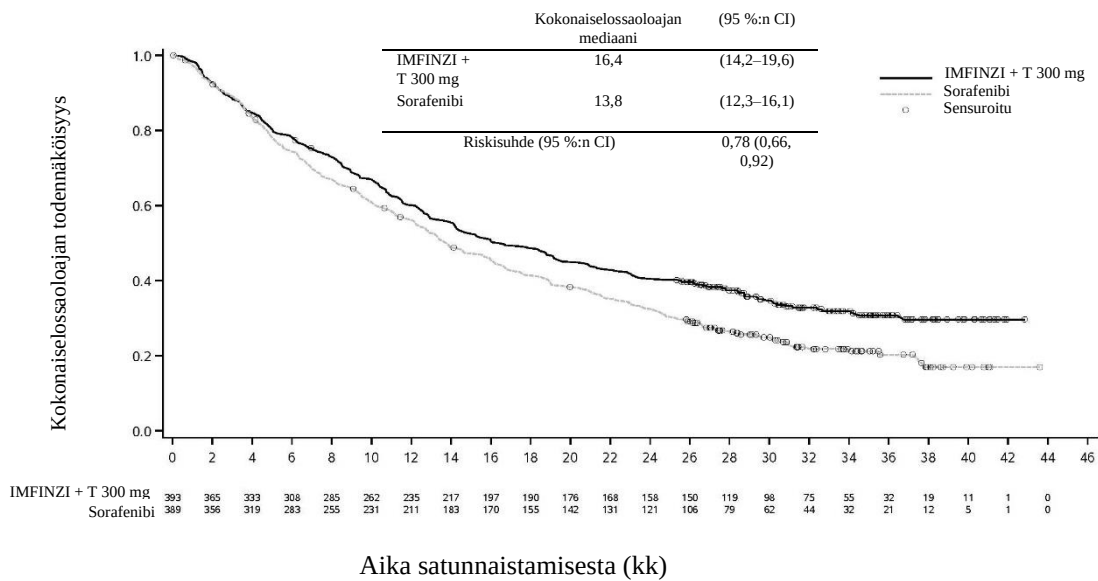
^c Analyysissa käytettiin stratifioitua log rank -testiä, jonka tulokset korjattiin maksasairauden etiologian (HBV vs. HCV vs. muut), ECOG-suorituskykypistemäärän (0 vs. 1) ja makrovaskulaarisen invaasion (kyllä vs. ei) mukaan.

^d Tilastollisen merkitsevyyden raja IMFINZI + tremelimumabi 300 mg -hoidolle verrattuna sorafenibiin oli 0,0398, kun käytössä oli Lan–DeMetsin alfavirheen korjausfunktio, O’Brien–Flemingin tyyppinen raja ja havaittujen tapahtumien todellinen lukumäärä ([Lan ja DeMets 1983](#)).

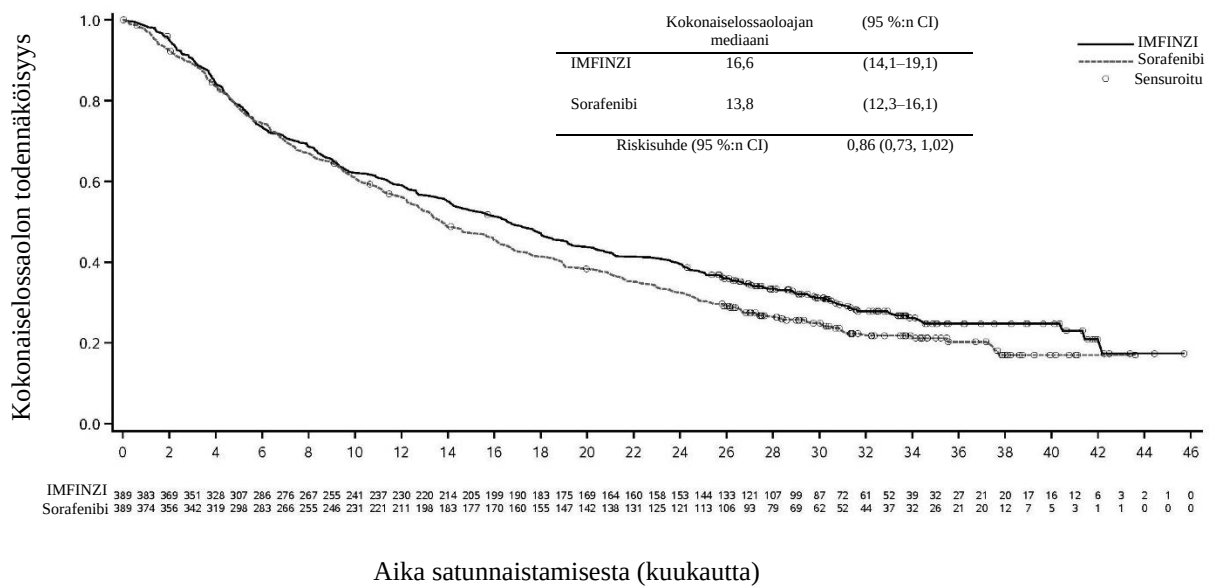
^e Riskisuhteen (IMFINZI vs. sorafenibi) vähintään samanveroisuuden marginaali oli 1,08, kun käytössä oli 95,67 %:n luottamusväli, Lan–DeMetsin alfavirheen korjausfunktio, O’Brien–Flemingin tyyppinen raja ja havaittujen tapahtumien todellinen lukumäärä ([Lan ja DeMets 1983](#)). Kun testattiin IMFINZI-valmisteen paremmuutta verrattuna sorafenibiin, p-arvo oli 0,0674 eikä tilastollista merkitsevyyttä saavutettu.

^f Vahvistettu objektiivinen vaste.

Kuva 14. Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä, kun IMFINZI-valmistetta annettiin yhdistelmänä 300 mg:n tremelimumabikerta-annoksen kanssa



Kuva 15. Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä, kun IMFINZI-valmistetta annettiin monoterapiana



Kohdun limakalvon syöpä – DUO-E-tutkimus

DUO-E oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen III monikeskustutkimus, jossa pitkälle edennyttä tai uusiutunutta kohdun limakalvon syöpää sairastaville potilaille annettiin ensilinjan hoitona platinapohjaista solunsalpaajahoitoa yhdistelmänä IMFINZI-valmisteen kanssa ja tämän jälkeen IMFINZI-valmistetta joko yhdistelmänä olaparibin kanssa tai ilman olaparibia. Potilailla oli oltava kohdun limakalvon syöpä, joka vastasi jotakin seuraavista: äskettäin todettu levinneisyysasteen III tauti (RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti mitattavissa oleva tauti leikkaushoidon tai diagnostisen biopsian jälkeen), äskettäin todettu levinneisyysasteen IV tauti (riippumatta siitä, oliko tautia jäljellä leikkauksen tai diagnostisen biopsian jälkeen) tai taudin uusiutuminen (RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti joko mitattavissa tai ei-mitattavissa oleva tauti), jossa mahdollisuudet saavuttaa kuratiivinen tulos pelkällä leikkaushoidolla tai yhdistelmähoidolla olivat huonot. Jos potilaalla oli uusiutunut tauti, aiempi solunsalpaajahoito katsottiin hyväksyttäväksi vain, jos se oli annettu liitännäishoitona ja jos viimeisen solunsalpaaja-annoksen antopäivän ja taudin

myöhemmän uusiutumisen välillä oli kulunut vähintään 12 kuukautta. Tutkimukseen otetuilla potilailla oli kohdun limakalvon epitelialaisia karsinoomia; kaikki histologiset muodot sallittiin, mukaan lukien karsinosarkoomat. Potilaat, joilla oli kohdun limakalvon sarkooma, suljettiin pois.

Satunnaistaminen stratifioitiin kasvainkudoksen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismin (MMR-mekanismi) statuksen (toimiva vs. puutteellinen), tautitilanteen (uusiutunut vs. äskettäin todettu) ja maantieteellisen alueen (Aasia vs. muu maailma) mukaan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 johonkin seuraavista hoitoaaroista:

- Hoitoaara 1 (platinapohjainen solunsalpaajahoito): Platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (paklitakselia ja karboplatiinia) 3 viikon välein enintään 6 hoitosyklin ajan ja durvalumabia muistuttavaa lumelääkettä 3 viikon välein. Solunsalpaajahoidon päätyttyä potilaat, joiden taudin ei todettu objektiivisesti edenneen, saivat durvalumabia muistuttavaa lumelääkettä 4 viikon välein ja olaparibia muistuttavia lumelääketabletteja kahdesti vuorokaudessa ylläpitohoitona taudin etenemiseen saakka.
- Hoitoaara 2 (platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI): Platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (paklitakselia ja karboplatiinia) 3 viikon välein enintään 6 hoitosyklin ajan ja 1 120 mg durvalumabia 3 viikon välein. Solunsalpaajahoidon päätyttyä potilaat, joiden taudin ei todettu objektiivisesti edenneen, saivat 1 500 mg durvalumabia 4 viikon välein ja olaparibia muistuttavia lumelääketabletteja kahdesti vuorokaudessa ylläpitohoitona taudin etenemiseen saakka.
- Hoitoaara 3 (platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi): Platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (paklitakselia ja karboplatiinia) 3 viikon välein enintään 6 hoitosyklin ajan ja 1 120 mg durvalumabia 3 viikon välein. Solunsalpaajahoidon päätyttyä potilaat, joiden taudin ei todettu objektiivisesti edenneen, saivat 1 500 mg durvalumabia 4 viikon välein ja 300 mg:n olaparibitabletteja kahdesti vuorokaudessa ylläpitohoitona taudin etenemiseen saakka.

Potilaat, jotka lopettivat jommankumman valmisteiden (IMFINZI/lumelääke tai olaparibi/lumelääke) käytön muista syistä kuin taudin etenemisen vuoksi, saattoivat jatkaa toisen valmisteiden käyttöä, jos tämä oli asianmukaista toksisuusnäkökohtien ja tutkijan harkinnan mukaan.

Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti tai ilmeni toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Kasvaimen status arvioitiin ensimmäisten 18 viikon aikana satunnaistamisen jälkeen 9 viikon välein ja sen jälkeen 12 viikon välein.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika, jonka tutkijalääkäri arvioi RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Toissijaisia tehoa koskevia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika, objektiivinen vasteprosentti ja vasteen kesto.

Tutkimuksessa osoitettiin etenemättömyysajan tilastollisesti merkitsevä piteneminen lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT-populaatiossa) potilailla, joiden hoitona oli platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi, verrattuna platinapohjaista solunsalpaajahoitoa saaneisiin [HR = 0,55 (95 %:n luottamusväli: 0,43, 0,69), $p < 0,0001$], ja potilailla, joiden hoitona oli platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI, verrattuna platinapohjaista solunsalpaajahoitoa saaneisiin [HR = 0,71 (95 %:n luottamusväli: 0,57, 0,89), $p = 0,003$]. Etenemättömyysajan analyysin ajankohtana kokonaiselossaoloaika koskevien alustavien tietojen maturiteetti oli 28 % ja tapahtumia oli todettu 199:llä 718 potilaasta.

DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi (mismatch repair; MMR-mekanismi) status määritettiin keskitetysti käyttäen immunohistokemiallista MMR-testipaneelia. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 718 potilasta, joista 575:llä (80 %) kasvaimen liittyi toimiva MMR-mekanismi (pMMR) ja 143:lla (20 %) kasvaimen liittyi puutteellinen MMR-mekanismi (dMMR).

Potilaat, joiden kohdun limakalvon syöpään liittyi puutteellinen MMR-mekanismi (dMMR)
Potilailla, joiden MMR-mekanismi oli puutteellinen (kasvaimen status oli dMMR), demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat yleisesti hyvin samankaltaiset eri

hoitohaaroissa. Kaikkien kolmen hoitohaaran demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: iän mediaani 62 vuotta (vaihteluväli: 34–85), 41 %:lla ikä vähintään 65 vuotta, 1,5 %:lla ikä vähintään 75 vuotta, valkoihoisia 62 %, aasialaisia 29 % ja tummaihoisia tai afroamerikkalaisia 2 %. Sairauden ominaispiirteet olivat: ECOG-toimintakykyluokka 0 (58 %) tai 1 (42 %), 46 % tapauksista äskettäin todettuja ja 54 % tapauksista uusiutuneita tauteja. Histologiset alatyypit olivat endometrioidi (83 %), sekamuotoinen epiteliaalinen (5 %), seroosi (3 %), karsinosarkooma (3 %), erilaistumaton (2 %) ja muu (3 %).

Tulokset potilailla, joiden kasvaimen status on dMMR, esitetään yhteenvedona taulukossa 10 ja kuvassa 16. Etenemättömyysajan seuranta-ajan mediaani sensuroiduilla potilailla, joiden kasvaimen status oli dMMR, oli platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja IMFINZI-valmisteen hoitohaarassa 15,5 kuukautta ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon hoitohaarassa 10,2 kuukautta. Etenemättömyysajan analyysin ajankohtana kokonaiselossaoloaika koskevien alustavien tietojen maturiteetti oli 26 % ja tapahtumia oli todettu 25:llä 95 potilaasta, joiden hoitona oli ollut platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI tai platinapohjainen solunsalpaajahoido.

Taulukko 10. DUO-E-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (potilaat, joiden kasvaimen status oli dMMR)

	Platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI N = 46	Platinapohjainen solunsalpaajahoido N = 49
Etenemättömyysaika^{a,b}		
Tapahtumien määrä (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)^c	Ei saavutettu (ei saavutettu, ei saavutettu)	7,0 (6,7, 14,8)
HR (95 %:n luottamusväli)	0,42 (0,22, 0,80)	-
Kokonaiselossaoloaika^b		
Tapahtumien määrä (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)^c	Ei saavutettu (ei saavutettu, ei saavutettu)	23,7 (16,9, ei saavutettu)
HR (95 %:n luottamusväli)	0,34 (0,13, 0,79)	-
Objektiiviset vasteet^b		
Objektiiviset vasteet ^d , n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
Vasteen kesto^b		
Vasteen keston mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)^c	Ei saavutettu (ei saavutettu, ei saavutettu)	10,5 (4,3, ei saavutettu)

^a Tutkijalääkärin arvioima.

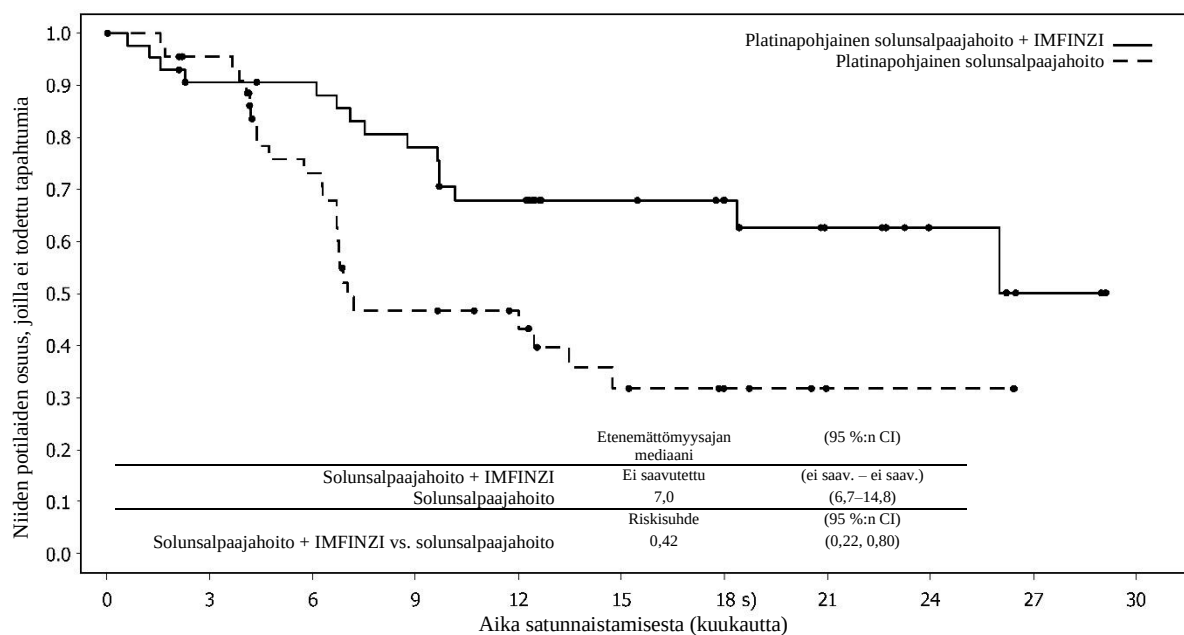
^b Tulokset perustuvat ensimmäiseen välianalyysiin (viimeinen tiedonkeruupäivä 12.4.2023).

^c Laskettu Kaplan–Meier-tekniikalla.

^d Vaste: Paras objektiivinen vaste eli vahvistettu täydellinen vaste tai osittainen vaste. Perustuu kussakin hoitohaarassa niiden potilaiden määrään, joiden tauti oli lähtötilanteessa mitattavissa (N = 42 platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja IMFINZI-valmisteen hoitohaarassa, N = 42 platinapohjaisen solunsalpaajahoidon hoitohaarassa).

HR = riskisuhde.

Kuva 16. Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä DUO-E-tutkimuksessa (potilaat, joiden kasvaimen status oli dMMR)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä:

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

Potilaat, joiden kohdun limakalvon syöpään liittyi toimiva MMR-mekanismi (pMMR)

Potilailla, joiden MMR-mekanismi oli toimiva (kasvaimen status oli pMMR), demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet lähtötilanteessa olivat yleisesti hyvin samankaltaiset eri hoitohaaroissa. Kaikkien kolmen hoitohaaran demografiset tiedot lähtötilanteessa olivat: iän mediaani 64 vuotta (vaihteluväli: 22–86), 48 %:lla ikä vähintään 65 vuotta, 8,1 %:lla ikä vähintään 75 vuotta, valkoihoisia 56 %, aasialaisia 30 % ja tummaihoisia tai afroamerikkalaisia 6 %. Sairauden ominaispiirteet olivat: ECOG-toimintakykyluokka 0 (69 %) tai 1 (31 %), 47 % tapauksista äskettäin todettuja ja 53 % tapauksista uusiutuneita tauteja. Histologiset alatyypit olivat endometrioidi (54 %), seroosi (26 %), karsinosarkooma (8 %), sekamuotoinen epiteliaalinen (4 %), kirkassoluinen (3 %), erilaistumaton (2 %), musinoosi (< 1 %) ja muu (3 %).

Tulokset potilailla, joiden kasvaimen status oli pMMR, esitetään yhteenvedona taulukossa 11 ja kuvassa 17. Seuranta-ajan mediaani sensuroiduilla potilailla, joiden kasvaimen status oli pMMR, oli platinapohjaisen solunsalpaajahoidon, IMFINZI-valmisteen ja olaparibin hoitohaarassa 15,2 kuukautta ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon hoitohaarassa 12,8 kuukautta. Etenemättömyysajan analyysin ajankohtana kokonaiselossaoloaika koskevien alustavien tietojen maturiteetti oli 29 % ja tapahtumia oli todettu 110:llä 383 potilaasta, joiden hoitona oli ollut platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi tai platinapohjainen solunsalpaajahoito.

Taulukko 11. Tehoa koskevat tulokset DUO-E-tutkimuksessa (potilaat, joiden kasvaimen status oli pMMR)

	Platinapohjainen solunsalpaajahoito + IMFINZI + olaparibi N = 191	Platinapohjainen solunsalpaajahoito N = 192
Etenemättömyysaika^{a,b}		
Tapahtumien määrä (%)	108 (56,5)	148 (77,1)

Etenemättömyysajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)^c	15,0 (12,4, 18,0)	9,7 (9,2, 10,1)
HR (95 %:n luottamusväli)	0,57 (0,44, 0,73)	-
Kokonaiselossaoloaika^b		
Tapahtumien määrä (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)^c	Ei saavutettu (ei saavutettu, ei saavutettu)	25,9 (25,1, ei saavutettu)
HR (95 %:n luottamusväli)	0,69 (0,47, 1,00)	-
Objektiiviset vasteet^b		
Objektiiviset vasteet ^d , n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
Vasteen kesto^b		
Vasteen keston mediaani (kuukausina) (95 %:n luottamusväli)^c	18,7 (10,5, ei saavutettu)	7,6 (7,1, 10,2)

^a Tutkijalääkärin arvioima.

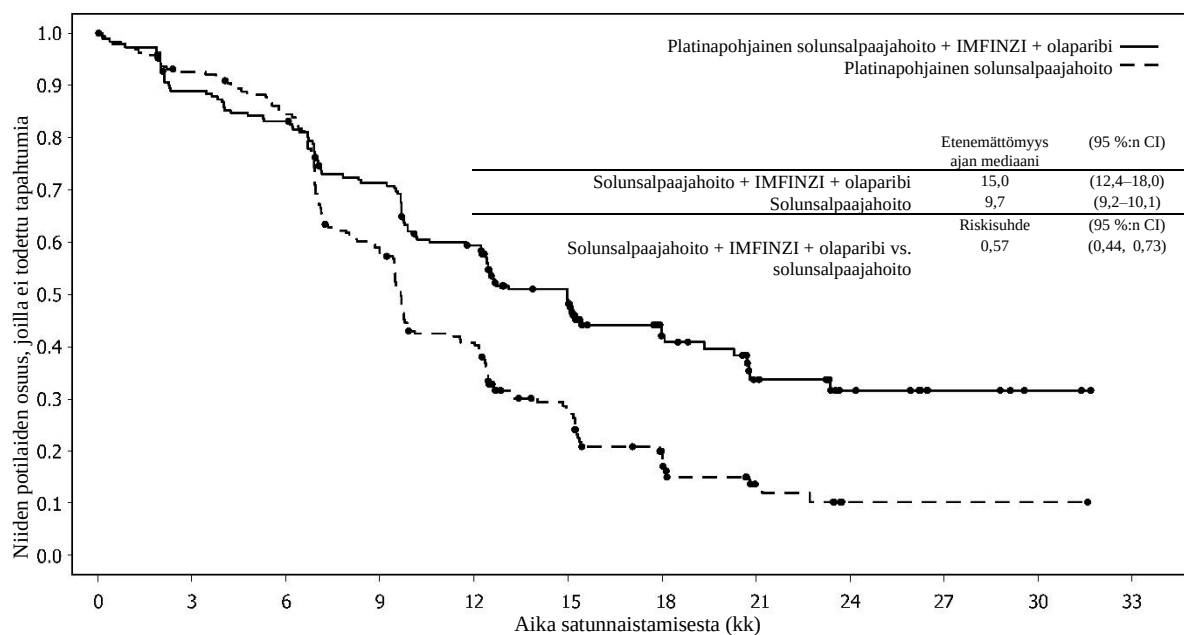
^b Tulokset perustuvat ensimmäiseen välianalyysiin (viimeinen tiedonkeruupäivä 12.4.2023).

^c Laskettu Kaplan–Meier-tekniikalla.

^d Vaste: Paras objektiivinen vaste eli vahvistettu täydellinen vaste tai osittainen vaste. Perustuu kussakin hoitohaarassa niiden potilaiden määrään, joiden tauti oli lähtötilanteessa mitattavissa (N = 147 platinapohjaisen solunsalpaajahoidon, IMFINZI-valmisteen ja olaparibin hoitohaarassa, N = 156 platinapohjaisen solunsalpaajahoidon hoitohaarassa).

HR = riskisuhde

Kuva 17. Etenemättömyysajan Kaplan–Meier-käyrä DUO-E-tutkimuksessa (potilaat, joiden kasvaimen status oli pMMR)



Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä:

Platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI + olaparibi											
191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Platinapohjainen solunsalpaajahoido											
192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

Potilailla, joiden kasvaimen status oli pMMR, etenemättömyysajan riskisuhteet (HR) olivat 0,44 (95 %:n luottamusväli: 0,31, 0,61) potilailla, jotka olivat positiivisia PD-L1:n ilmentymisen suhteen (236/383; 62 %), ja 0,87 (95 %:n luottamusväli: 0,59, 1,28) potilailla, jotka olivat negatiivisia PD-L1:n ilmentymisen suhteen (140/383; 37 %), platinapohjainen solunsalpaajahoido + IMFINZI+ olaparibi -hoitohaarassa verrattuna platinapohjaisen solunsalpaajahoidon hoitohaaraan. Positiivisuus

PD-L1:n ilmentymisen suhteen määriteltiin tilanteeksi, jossa PD-L1-positiivisten solujen osuus kasvaimen pinta-alasta (tumour area positive, TAP) oli $\geq 1\%$.

Pediatriset potilaat

IMFINZI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhdistelmänä tremelimumabin kanssa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. D419EC00001-tutkimus oli avoin monikeskustutkimus, johon sisältyi annosmäärittämisvaihe ja tutkimuksen laajentamisyksikkö. Tutkimuksessa arvioitiin IMFINZI-valmisteen turvallisuutta, alustavaa tehoa ja farmakokinetiikkaa, kun valmistetta annettiin ensin yhdistelmänä tremelimumabin kanssa ja sen jälkeen monoterapiana pediatrialle potilaille. Potilailla oli pitkälle edenneitä pahanlaatuisia kiinteitä kasvaimia (ei kuitenkaan primaarisia keskushermostokasvaimia), heidän tautinsa oli edennyt, eikä heille ollut olemassa tavanomaista hoitoa. Tutkimukseen otettiin mukaan 50 pediatria potilasta, jotka olivat iältään 1–17-vuotiaita ja joiden primaarikasvain oli jokin seuraavista: neuroblastooma, kiinteä kasvain tai sarkooma. Potilaat saivat joko IMFINZI-valmistetta annoksella 20 mg/kg yhdistelmänä tremelimumabin (1 mg/kg) kanssa tai IMFINZI-valmistetta 30 mg/kg yhdistelmänä tremelimumabin (1 mg/kg) kanssa laskimoon 4 viikon välein 4 hoitosyklin ajan ja sen jälkeen IMFINZI-valmistetta monoterapiana 4 viikon välein. Annosmäärittämisvaiheessa annettiin yksi hoitosykli IMFINZI-monoterapiaa ennen IMFINZI-valmistetta ja tremelimumabilla toteutettua yhdistelmähoitoa; tämän vaiheen aikana 8 potilasta kuitenkin lopetti hoidon ennen kuin he saivat tremelimumabia. Näin ollen tutkimukseen otetuista 50 potilaasta 42 sai IMFINZI-hoitoa yhdistelmänä tremelimumabin kanssa ja 8 sai pelkkää IMFINZI-hoitoa. Vasteen suhteen arvioitavissa olevassa analyysipopulaatiossa tutkimuksen laajentamisyksikön aikana ilmoitettu objektiivinen vasteosuus oli 5,0 % (1 potilas 20:stä). Uusia turvallisuussignaaleja verrattuna IMFINZI-valmisteen ja tremelimumabin tunnettuihin turvallisuusprofiileihin aikuisilla ei havaittu. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Durvalumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin käytettäessä IMFINZI-valmistetta ainoana lääkkeenä, yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa, yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, yhdistelmänä tremelimumabin kanssa ja yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa niin, että tämän jälkeen annettiin IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa.

Durvalumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin 2 903 potilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Käytetyt annokset olivat 0,1–20 mg/kg ja ne annettiin laskimoon kahden, kolmen tai neljän viikon välein monoterapiana. Farmakokineettinen altistus suureni enemmän kuin suhteessa annokseen (ei-lineaarinen farmakokinetiikka) < 3 mg/kg:n annoksilla ja suhteessa annokseen (lineaarinen farmakokinetiikka) ≥ 3 mg/kg:n annoksilla. Vakaa tila saavutettiin suunnilleen 16 viikon kohdalla. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana 1 878 potilasta, jotka saivat durvalumabia monoterapiana ja joilla annostus oli ≥ 10 mg/kg 2 viikon välein, ja analyysin perusteella geometrinen keskiarvo vakaan tilan jakautumistilavuudelle (V_{ss}) oli 5,64 l. Durvalumabin puhdistuma (CL) pieneni ajan myötä niin, että päivänä 365 geometrinen keskiarvo vakaan tilan puhdistumalle (CL_{ss}) oli 8,16 ml/h. CL_{ss} :n pienenemisen ei katsottu olevan kliinisesti merkityksellinen. Terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) lähtötilanteen CL-arvosta laskettuna oli noin 18 päivää. Ainoana lääkkeenä käytetyn, yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa käytetyn, yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa käytetyn, yhdistelmänä tremelimumabin kanssa käytetyn ja yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa (minkä jälkeen annettiin IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa) käytetyn durvalumabin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkittävää eroa. Durvalumabin pääasialliset eliminaatioreitit ovat proteiinikatabolia retikuloendotelialijärjestelmän kautta ja kohdevälitteinen jakautuminen.

Erytisyryhmät

Ikä (19–96 vuotta), kehon paino (31–149 kg), sukupuoli, positiivinen lääkevasta-ainestatus (ADA-status), albumiiniarvot, LDH-arvot, kreatiniiniarvot, liukoinen PD-L1, kasvaintyyppi, rotu tai ECOG-pistemäärä eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi durvalumabin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievällä munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min) ja keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta durvalumabin farmakokinetiikkaan. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma 15–29 ml/min) vaikutusta durvalumabin farmakokinetiikkaan ei tiedetä. Monoklonaaliset IgG-vasta-aineet eivät kuitenkaan poistu ensisijaisesti munuaisten kautta, joten munuaisten toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan durvalumabialtistukseen.

Maksan vajaatoiminta

Lievällä maksan vajaatoiminnalla (bilirubiini enintään viitealueen ylärajalla ja ASAT viitealueen ylärajan yläpuolella tai bilirubiini > 1,0 – 1,5 kertaa viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai keskivaikealla maksan vajaatoiminnalla (bilirubiini > 1,5 – 3 kertaa viitealueen yläraja ja ASAT mikä tahansa) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta durvalumabin farmakokinetiikkaan. Vaikean maksan vajaatoiminnan (bilirubiini > 3,0 kertaa viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo) vaikutusta durvalumabin farmakokinetiikkaan ei tiedetä. Monoklonaaliset IgG-vasta-aineet eivät kuitenkaan poistu ensisijaisesti maksan kautta, joten maksan toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan durvalumabialtistukseen.

Pediatriset potilaat

Durvalumabin farmakokinetiikkaa yhdistelmänä tremelimumabin kanssa arvioitiin D419EC00001-tutkimuksessa 50 pediatrisella potilaalla, jotka olivat 1–17-vuotiaita. Potilaat saivat joko durvalumabia annoksella 20 mg/kg yhdistelmänä tremelimumabin (1 mg/kg) kanssa tai durvalumabia 30 mg/kg yhdistelmänä tremelimumabin (1 mg/kg) kanssa laskimoon 4 viikon välein 4 hoitosyklin ajan ja sen jälkeen durvalumabia monoterapiana 4 viikon välein. Populaatofarmakokineettisen analyysin perusteella systeeminen altistus durvalumabille ≥ 35 kg painavilla pediatrisilla potilailla, jotka saivat durvalumabia 20 mg/kg 4 viikon välein, oli samanlainen kuin altistus aikuisilla, jotka saivat durvalumabia 20 mg/kg 4 viikon välein, kun taas pediatrisilla potilailla (≥ 35 kg), jotka saivat durvalumabia 30 mg/kg 4 viikon välein, altistus oli noin 1,5 kertaa suurempi kuin aikuisilla, jotka saivat durvalumabia 20 mg/kg 4 viikon välein. Alle 35 kg painavilla pediatrisilla potilailla, jotka saivat durvalumabia 30 mg/kg 4 viikon välein, systeeminen altistus vastasi altistusta aikuisilla, jotka saivat durvalumabia 20 mg/kg 4 viikon välein.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Durvalumabin karsinogeenisuutta ja genotoksisuutta ei ole arvioitu.

Lisääntymistoksisuus

Kuten kirjallisuudessa on raportoitu, PD-1/PD-L1-reitillä on keskeinen merkitys raskauden jatkumisessa, koska se ylläpitää äidin immunologista toleranssia sikiötä kohtaan, ja tiineiden hiirten allogeenisissa malleissa PD-L1-signaalinvälityksen salpauksen on osoitettu lisäävän sikiönmenetyksiä. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa durvalumabia annettiin tiineille cynomolgus-apinoille tiineyden varmistamisesta synnytykseen asti altistuksilla, jotka olivat noin 18 kertaa suurempia kuin durvalumabin kliinisellä annoksella 10 mg/kg on havaittu (AUC-arvoista laskettuna), ja durvalumabin todettiin läpäisevän istukan, mutta ei havaittu maternaalista toksisuutta tai vaikutuksia alkion tai sikiön kehitykseen, tiineyden tulokseen tai postnataaliseen kehitykseen. Durvalumabia todettiin merkityksettöminä määrinä cynomolgus-apinoiden maidossa 28. päivänä synnytyksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini

Histidiinihydrokloridimonohydraatti

Trehaloosidihydraatti

Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Laimennettu liuos

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 30 päivää 2–8 °C:ssa ja enintään 24 tuntia huoneenlämpötilassa (enintään 25 °C:ssa) liuoksen valmistuksesta.

Mikrobiologiselta kannalta valmis infuusioliuos pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saa olla kuin enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 12 tuntia huoneenlämpötilassa (enintään 25 °C:ssa), ellei laimennusta ole tehty valvotuissa, validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

IMFINZI-valmisteesta on saatavilla kaksi pakkauskokoa:

2,4 ml (120 mg durvalumabia) konsentraattia tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja harmaa alumiininen repäisykorkki. Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

10 ml (500 mg durvalumabia) konsentraattia tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on elastomeeritulppa ja valkoinen alumiininen repäisykorkki. Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen valmistus

IMFINZI toimitetaan kerta-annosinjektiopullossa, joka ei sisällä säilöntäaineita. Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

- Tarkista lääkevalmiste silmämääräisesti, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värimuutoksia. IMFINZI on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä on havaittavissa värimuutoksia tai hiukkasia. Älä ravista injektiopulloa.
- Vedä IMFINZI-injektiopullo(i)sta tarvittava määrä liuosta ruiskuun ja siirrä se laskimoon antamista varten tarkoitettuun infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektiooliuosta (9 mg/ml,

0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %). Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti. Laimennetun liuoksen lopullinen pitoisuus on 1–15 mg/ml. Älä anna liuoksen jäätyä äläkä ravista liuosta.

- Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön lääke.

Antaminen

- Anna infuusioliuos laskimoon 1 tunnin aikana laskimolinjalla, joka sisältää steriilin, niukasti proteiineja sitovan 0,2 tai 0,22 mikronin kiinteän (in-line) suodattimen.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusioletkun kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Korean tasavalta

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta voidaan karakterisoida tarkemmin durvalumabin pitkäaikaistehoa, kun sitä annetaan yhdistelmänä karboplatiinin ja paklitakselin kanssa ensilinjan hoitona aikuisille, joilla on primaari edennyt tai uusiutunut kohdun limakalvon syöpä ja joille systeeminen hoito soveltuu, ja tämän jälkeen annetaan ylläpitohoitona joko durvalumabia monoterapiana, jos kohdun limakalvon syöpään liittyy puutteellinen DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi (dMMR), tai durvalumabia yhdistelmänä olaparibin kanssa, jos kohdun limakalvon syöpään liittyy toimiva DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi (pMMR), myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset kokonaiselossaoloajan toisesta välianalyysistä ja lopullisesta kokonaiselossaoloajan analyysistä D9311C00001-tutkimuksessa (DUO-E), joka on vaiheen III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus.	Kokonaiselossaoloajan toinen välianalyysi: Joulukuu 2025 Lopullinen kokonaiselossaoloajan analyysi: Joulukuu 2026

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IMFINZI 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
durvalumab.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 50 mg durvalumabia.
Yksi injektiopullo, jossa on 2,4 ml konsentraattia, sisältää 120 mg durvalumabia.
Yksi injektiopullo, jossa on 10 ml konsentraattia, sisältää 500 mg durvalumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-antoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IMFINZI 50 mg/ml steriili konsentraatti
durvalumab.
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

AstraZeneca AB

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

IMFINZI 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten durvalumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IMFINZI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan IMFINZI-valmistetta
3. Miten IMFINZI annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IMFINZI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IMFINZI on ja mihin sitä käytetään

IMFINZI-valmisteen vaikuttava aine durvalumabi on monoklonaalinen vasta-aine. Se on proteiini, joka on suunniteltu tunnistamaan tietty kohdeaine elimistössä. IMFINZI auttaa immuunijärjestelmää taistelemaan syöpää vastaan.

IMFINZI-valmistetta käytetään aikuisille ei-pienisoluiseksi keuhkosityöväksi kutsutun keuhkosityöpätyypin hoitoon. Sinulle annetaan IMFINZI-valmistetta yksinään, kun sinulla on ei-pienisoluinen keuhkosityöpä,

- joka on levinnyt keuhkoissa eikä sitä voida poistaa leikkauksella ja
- joka on reagoinut hoitoon tai on vakaa aluksi annetun solunsalpaajahoidon ja sädehoidon jälkeen.

Sinulle annetaan IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa, kun sinulla on ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

- joka on levinnyt molemmissa keuhkoissa (ja/tai muihin ruumiinosiin) eikä sitä voida poistaa leikkauksella ja
- jossa ei ole todettu muutoksia (mutaatioita) EGFR-geenissä (EGFR = epidermaalisen kasvutekijän reseptori) eikä ALK-geenissä (ALK = anaplastinen lymfoomakinaasi).

IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa käytetään aikuisille levinneeksi pienisoluiseksi keuhkosityöväksi kutsutun keuhkosityöpätyypin hoitoon. Sinulle annetaan tätä valmistetta, kun sinulla on pienisoluinen keuhkosityöpä

- joka on levinnyt keuhkojen sisällä (tai muihin ruumiinosiin) ja
- jota ei ole hoidettu aiemmin.

IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa käytetään tiettyntyyppisen sappitiehyiden syövän (kolangiokarsinooman) ja sappirakon syövän hoitoon aikuisille. Näistä syövästä käytetään yhteisnimitystä sappitiesyöpä. Sinulle annetaan tätä valmistetta, kun sinulla on sappitiesyöpä

- joka on levinnyt sappitiehyiden ja sappirakon sisällä (tai muihin ruumiinosiin).

IMFINZI-valmistetta käytetään yksinään tai yhdistelmänä tremelimumabin kanssa tiettyntyyppisen maksasyövän (pitkälle edenneen tai leikkaushoitoon soveltumattoman maksasolukarsinooman) hoitoon aikuisille. Tätä valmistetta käytetään, jos sinulla on maksasolusyöpä

- jota ei voida poistaa leikkauksella (leikkaushoitoon soveltumaton) ja
- joka on mahdollisesti levinnyt maksan sisällä tai muualle elimistöön.

IMFINZI-valmistetta käytetään tietyntyyppisen kohtusyövän (kohdun limakalvon syövän) hoitoon aikuisille, kun syöpä on levinnyt alkuperäistä kasvainta laajemmalle tai uusiutunut. Sinulle annetaan tätä valmistetta yhdistelmänä solunsalpaajahoidon (karboplatiinin ja paklitakselin) kanssa, ja tämän jälkeen annetaan

- IMFINZI-valmistetta yksinään, jos kasvaimen MMR-mekanismi (DNA:n kahdentumisvirheiden korjausmekanismi) on puutteellinen, tai
- IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa, jos kasvaimen MMR-mekanismi on toimiva.

Kohdun limakalvon syövän MMR-mekanismin tilanne selvitetään testauksella.

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, jos sinulla on kysyttävää siitä, miten IMFINZI vaikuttaa tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

Silloin kun IMFINZI annetaan yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa, on tärkeää, että luet myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan IMFINZI-valmistetta

Sinulle ei saa antaa IMFINZI-valmistetta

- jos olet allerginen durvalumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6, Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa). Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan IMFINZI-valmistetta, jos

- sinulla on autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö hyökkää omia solujaan vastaan)
- sinulle on tehty elinsiirto
- sinulla on keuhko- tai hengitysvaivoja
- sinulla on maksavaivoja.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen ennen kuin sinulle annetaan IMFINZI-valmistetta.

IMFINZI-hoito saattaa aiheuttaa joitakin vakavia haittavaikutuksia.

Jos jokin seuraavista koskee sinua, soita lääkärille tai mene lääkärin vastaanotolle välittömästi. Lääkäri saattaa antaa sinulle muita lääkkeitä, jotka ehkäisevät vakavampia komplikaatioita ja lievittävät oireita. Lääkäri saattaa lykätä seuraavan IMFINZI-annoksen antamista tai lopettaa IMFINZI-hoitosi, jos sinulla on

- **keuhkotulehdus:** oireita voivat olla uusi tai paheneva yskä, hengenahdistus tai rintakipu
- **maksatulehdus:** oireita voivat olla pahoinvointi tai oksentelu, näläntunteen heikkeneminen, kipu vatsan oikealla puolella, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, uneliaisuus, virtsan tumma väri, verenvuoto tai normaalia herkempi mustelmien muodostuminen
- **suolistotulehdus:** oireita voivat olla ripuli tai tihentynyt ulostamistarve, musta, tervamainen, tahmea uloste, jossa on verta tai limaa, voimakas vatsakipu tai vatsan aristus, suolen puhkeama
- **rauhasten tulehdus** (erityisesti kilpirauhasen, lisämunuaisten, aivolisäkkeen tai haiman tulehdus): oireita voivat olla nopea sydämen syke, erittäin voimakas väsymys, painon nousu tai painon lasku, heitehuimaus tai pyörtyminen, hiustenlähtö, paleleminen, ummetus, itsepintainen tai epätavallinen päänsärky, vatsakipu, pahoinvointi tai oksentelu

- **tyypin 1 diabetes:** oireita voivat olla korkea verensokeri, tavallista voimakkaampi nälän tai janon tunne tai tihentynyt virtsaamistarve, nopea ja syvä hengitys, sekavuus, hengityksen makea haju, makea tai metallinen maku suussa tai virtsan tai hien hajun muuttuminen
- **munuaistulehdus:** oireena voi olla virtsamäärän väheneminen
- **ihotulehdus:** oireita voivat olla ihottuma, kutina, rakkuloiden muodostuminen iholle tai haavaumat suussa tai muilla kosteilla pinnoilla
- **sydänlihastulehdus:** oireita voivat olla rintakipu, hengenahdistus tai epäsäännöllinen sydämen syke
- **lihastulehdus tai -vaivoja:** oireita voivat olla lihaskipu, -jäykkyys tai -heikkous tai lihasten nopea väsyminen
- **selkäytimen tulehdus** (transversaaliemyeliitti): oireita voivat olla kipu, tunnottomuus, kihelmöinti tai heikkous käsivarsissa tai jaloissa; virtsarakon tai suolen ongelmat, kuten virtsaamistarpeen tihentyminen, virtsankarkailu, virtsaamisvaikeudet ja ummetus
- **infuusioon liittyviä reaktiota:** oireita voivat olla vilunväristykset tai vapina, kutina tai ihottuma, punoitus, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen, heitehuimaus tai kuume
- **aivotulehdus tai selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus** (aivokalvotulehdus): oireita voivat olla kouristukset, niskan jäykkyys, päänsärky, kuume, vilunväristykset, oksentelu, silmien valoherkkyys, sekavuus tai uneliaisuus
- **hermotulehdus:** oireita voivat olla kipu tai heikkous raajoissa tai raajojen halvaantuminen (Guillain-Barrén oireyhtymä)
- **niveltulehdus:** merkkejä ja oireita ovat nivelten kipu, turvotus ja/tai jäykkyys (immuunivälitteinen niveltulehdus)
- **tulehdus silmässä:** merkkejä ja oireita ovat silmien punoitus, kipu ja/tai valoherkkyys ja/tai näkökyvyn muutokset (uveiitti)
- **alhainen verihutioiden määrä:** oireita voivat olla verenvuoto (nenä- tai ienverenvuoto) ja/tai mustelmat
- **alhainen punasolujen määrä verikokeissa:** oireita voivat olla hengenahdistus, väsymys, ihon kalpeus ja/tai nopea sydämen syke. Kun IMFINZI-valmistetta käytetään yhdistelmänä toisen syöpälääkkeen (olaparibin) kanssa, alhainen punasolujen määrä voi olla merkki punasoluaplastiasta eli tilasta, jossa punasoluja ei muodostu, tai autoimmuunihemolyyttisestä anemiasta, jossa punasolujen hajoaminen on liiallista.

Jos havaitset jonkin edellä mainituista oireista, soita lääkärille tai mene lääkärin vastaanotolle välittömästi.

IMFINZI vaikuttaa immuunijärjestelmään ja saattaa aiheuttaa tulehdusreaktioita elimistön eri osissa. Tällaisten haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut, jos sinulla on entuudestaan autoimmuunisairaus (sairaus, jossa elimistö hyökkää omia solujaan vastaan). Sinulla saattaa ilmetä myös usein toistuvia autoimmuunisairauden pahenemisjaksoja. Ne ovat useimmiten lieviä.

Lapset ja nuoret

IMFINZI-valmistetta ei saa käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tällaisilla potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja IMFINZI

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita saat ilman reseptiä.

Raskaus

- Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden aikana.
- Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä IMFINZI-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Imetys

- Kerro lääkärille, jos imetät.
- Kysy lääkäriltä, voitko imettää IMFINZI-hoidon aikana tai sen jälkeen.
- Ei tiedetä, erittykö IMFINZI ihmisillä äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

IMFINZI ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, mutta jos sinulla on keskittymis- ja reagointikykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia, noudata varovaisuutta ajaessasi tai käyttäessäsi koneita.

3. Miten IMFINZI annetaan

IMFINZI annetaan sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa.

- Suositeltu IMFINZI-annos on 10 mg painokiloa kohti 2 viikon välein, 1 120 mg 3 viikon välein tai 1 500 mg 3 tai 4 viikon välein.
- Lääkäri antaa IMFINZI-valmisteen laskimoon noin 1 tunnin kestäväenä infuusiona (tiputuksena).
- Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitaan.
- Riippuen siitä, minkätyyppinen syöpä sinulla on, IMFINZI-valmistetta saatetaan antaa yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa.
- Kun IMFINZI annetaan yhdistelmänä tremelimumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa keuhkosyövän hoitoon, tremelimumabi annetaan ensin ja sen jälkeen IMFINZI. Tämän jälkeen saat solunsalpaajahoidoa.
- Kun IMFINZI annetaan yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa keuhkosyövän tai kohdun limakalvon syövän hoitoon, IMFINZI annetaan ensin ja sen jälkeen solunsalpaajahoido.
- Kun IMFINZI annetaan yhdistelmänä tremelimumabin kanssa maksasyövän hoitoon, tremelimumabi annetaan ensin ja sen jälkeen IMFINZI.
- Lue muiden syöpälääkkeiden pakkausselosteista lisätietoa kyseisten lääkkeiden käytöstä. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

Jos et pääse tulemaan vastaanottokäynnille, jolla IMFINZI on tarkoitus antaa

- Varaa heti puhelimitse uusi vastaanottoaika.
- On hyvin tärkeää, ettei yksikään annos tätä lääkettä jää saamatta.

Jos sinulla on kysyttävää hoidosta, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

IMFINZI-hoito saattaa aiheuttaa joitakin vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 2).

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, joita on ilmoitettu durvalumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa pelkkää IMFINZI-hoitoa saaneilla potilailla:

Hyvin yleiset (yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- ylähengitystieinfektio
- kilpirauhasen vajaatoiminta, joka voi aiheuttaa väsymystä tai painonnousua
- yskä
- ripuli
- mahakipu
- ihottuma tai kutina
- kuume
- nivelkipu

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- vakavat keuhkoinfektiot (pneumonia, keuhkokuume)
- sienitulehdus suussa
- hampaisiin tai suun pehmytkudoksiin liittyvät infektiot
- flunssankaltainen sairaus
- kilpirauhasen liikatoiminta, joka voi aiheuttaa nopeaa sydämen sykettä tai painonlaskua
- keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- käheä ääni (dysfonia)
- poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo tai kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo)
- yöhikoilu
- lihaskipu (myalgia)
- poikkeavat munuaisten toimintakokeiden tulokset (kohonnut kreatiniiniarvo)
- kipu virtsatessa (dysuria)
- jalkojen turvotus (perifeerinen turvotus)
- lääkeinfuusioon liittyvä reaktio, joka voi aiheuttaa kuumeen tai punoitusta
- maksatulehdus, joka voi aiheuttaa pahoinvointia tai näläntunteen heikkenemistä (hepatiitti)

Melko harvinaiset (enintään 1 henkilöllä sadasta)

- kilpirauhasen tulehdus (tyreoidiitti)
- lisämunuaisten tuottamien hormonien vähentynyt erityys, joka voi aiheuttaa väsymystä
- keuhkokudoksen arpeutuminen
- rakkuloiden muodostuminen iholle (pemfigoidi)
- ihotulehdus (dermatiitti)
- suolistotulehdus (paksusuolitulehdus)
- lihastulehdus (myosiitti)
- sydäntulehdus (myokardiitti)
- munuaistulehdus (nefriitti), joka voi vähentää virtsan määrää
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- punoittavat, kutiavat, kuivat, hilseilevät läiskät, joissa iho on paksuuntunut (psoriaasi)

Harvinaiset (enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- tila, joka johtaa kohonneisiin verensokeriarvoihin (tyypin 1 diabetes)
- aivolisäkkeen vajaatoiminta (hypopituitarismi, diabetes insipidus mukaan lukien), joka voi aiheuttaa väsymystä ja suurentaa virtsan määrää
- sairaus, joka aiheuttaa lihasten heikkoutta ja jossa lihakset väsyvät nopeasti (myasthenia gravis)
- selkäydintä ja aivoja ympäröivän kalvon tulehdus (aivokalvotulehdus)
- keliakia (jonka oireita ovat muun muassa vatsakipu, ripuli ja turvotus gluteenia sisältävien elintarvikkeiden nauttimisen jälkeen)
- immuunireaktiosta johtuva verihiutaleiden alhainen määrä (immuunitrombosytopenia)
- virtsarakkotulehdus (kystiitti). Merkkejä ja oireita voi olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa.
- tulehdus silmässä (uveiitti)
- niveltulehdus (immuunivälitteinen niveltulehdus)
- lihastulehdus, joka aiheuttaa kipua tai jäykkyyttä (polymyalgia rheumatica)
- lihas- ja verisuonitulehdus (polymyosiitti)

Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- hermotulehdus (Guillain–Barrén oireyhtymä)
- haiman tuottamien ruoansulatusentsyymien puuttuminen tai väheneminen (haiman eksokriininen vajaatoiminta)
- aivotulehdus (ei-infektiivinen enkefaliitti)
- selkäytimen osittainen tulehdus (transversaaliemyeliitti)

Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on todettu käytettäessä IMFINZI-valmistetta yksinään, myös seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa (haittavaikutusten esiintymistiheys ja vaikeusaste saattaa vaihdella käytetyistä solunsalpaajista riippuen):

Hyvin yleiset (yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- valkosolujen niukkuus
- punasolujen niukkuus
- verihiutaleiden niukkuus
- pahoinvointi, oksentelu, ummetus
- hiustenlähtö
- heikentynyt nälän tunne
- väsymys tai heikotus
- hermotulehdus, joka aiheuttaa käsivarsien ja jalkojen puutumista, heikkoutta, pistelyä tai polttavaa kipua (perifeerinen neuropatia)

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- valkosolujen niukkuus ja kuumeen merkit (kuumeinen neutropenia)
- suu- tai huulitulehdus (stomatiitti)
- punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden niukkuus (pansytopenia)

Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on todettu käytettäessä IMFINZI-valmistetta yksinään, myös seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin ja platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa (haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste saattavat vaihdella riippuen siitä, mitä solunsalpaajaa käytetään):

Hyvin yleiset (yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- punasolujen niukkuus
- valkosolujen niukkuus
- verihiutaleiden niukkuus
- heikentynyt nälän tunne
- pahoinvointi, oksentelu, ummetus
- hiustenlähtö
- väsymys tai heikotus

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- valkosolujen niukkuus ja kuumeen merkit (kuumeinen neutropenia)
- punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden niukkuus (pansytopenia)
- hermotulehdus, joka aiheuttaa käsivarsien ja jalkojen puutumista, heikkoutta, pistelyä tai polttavaa kipua (perifeerinen neuropatia)
- suu- tai huulitulehdus (stomatiitti)
- poikkeavat haiman toimintakokeiden tulokset

Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- suolen puhkeama (perforaatio)

Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on todettu käytettäessä IMFINZI-valmistetta yksinään, myös seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä tremelimumabin kanssa:

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- poikkeavat haiman toimintakokeiden tulokset

Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- suolen puhkeama (perforaatio)

Niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on todettu käytettäessä IMFINZI-valmistetta yksinään, myös seuraavia haittavaikutuksia on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa ja tämän jälkeen IMFINZI-valmistetta yhdistelmänä olaparibin kanssa:

Hyvin yleiset (yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- punasolujen niukkuus
- valkosolujen niukkuus (neutropenia ja leukopenia)
- verihiutaleiden niukkuus
- heikentynyt nälän tunne
- hermotulehdus, joka aiheuttaa käsivarsien ja jalkojen puutumista, heikkoutta, pistelyä tai polttavaa kipua (perifeerinen neuropatia)
- pahoinvointi, oksentelu, ummetus
- heitehuimaus
- päänsärky
- ruoan maun muutokset (makuhäiriö)
- hengenahdistus
- suu- tai huulitulehdus (stomatiitti)
- hiustenlähtö
- väsymys tai heikotus

Yleiset (enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- valkosolujen niukkuus ja kuume (kuumeinen neutropenia)
- imusolujen eli erään valkosolutyyppin niukkuus
- allergiset reaktiot
- ruuansulatushäiriö tai närästys (dyspepsia)
- veritulppa syvässä laskimossa, yleensä jalassa (laskimotromboosi); oireita voivat olla esimerkiksi kipu tai turvotus jalassa
- punasolujen riittämätön muodostus (punasoluaplasia), jonka oireita voivat olla hengenahdistus, väsymys, ihon kalpeus tai nopea sydämen syke

Melko harvinaiset (enintään 1 henkilöllä sadasta)

- punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden niukkuus (pansytopenia)

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IMFINZI-valmisteen säilyttäminen

IMFINZI annetaan sairaalassa tai klinikalla, ja terveydenhuollon ammattilainen vastaa valmisteen säilyttämisestä. Säilyttämistä koskevat tiedot:

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos se on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on näkyviä hiukkasia.

Älä säilytä jäljelle jäänyttä infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IMFINZI sisältää

Vaikuttava aine on durvalumabi.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 50 mg durvalumabia.

Yksi injektiopullo sisältää joko 500 mg durvalumabia 10 ml:ssa konsentraattia tai 120 mg durvalumabia 2,4 ml:ssa konsentraattia.

Muut aineet ovat: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

IMFINZI infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) on säilöntäaineeton, kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Saatavilla olevat pakkaukset sisältävät joko yhden lasisen injektiopullon, jossa on 2,4 ml konsentraattia, tai yhden lasisen injektiopullon, jossa on 10 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Infuusion valmistelu ja antaminen

- Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Konsentraatti on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Hävitä injektioipullo, jos liuos on sameaa tai siinä on havaittavissa värimuutoksia tai hiukkasia.
- Älä ravista injektioipulloa.
- Vedä injektioipullo(i)sta tarvittava määrä liuosta ruiskuun ja siirrä se laskimoon antamista varten tarkoitettuun infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektioiliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioiliuosta (50 mg/ml, 5 %), valmistaaksesi laimennetun liuoksen, jonka lopullinen pitoisuus on 1–15 mg/ml. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä varovasti.
- Laimennettu lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Laimennettu liuos ei saa jäätä. Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 30 päivää 2–8 °C:ssa ja enintään 24 tuntia huoneenlämpötilassa (enintään 25 °C:ssa) liuoksen valmistuksesta.
- Mikrobiologiselta kannalta valmis infuusioliuos pitäisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saa olla kuin enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 12 tuntia huoneenlämpötilassa (enintään 25 °C:ssa), ellei laimennusta ole tehty valvotuissa, validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.
- Jos laskimoon antamista varten tarkoitettuja infuusiopusseja säilytetään jääkaapissa, niiden täytyy antaa lämmetä huoneenlämpöön ennen käyttöä. Anna infuusioliuos laskimoon 1 tunnin aikana käyttämällä steriiliä, niukasti proteiineja sitovaa 0,2 tai 0,22 mikronin kiinteää (in-line) suodatinta.
- Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusioletkun kautta.
- IMFINZI on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä injektioipulloon jäänyt käyttämätön lääke.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Otaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt durvalumabia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kliinisiin tutkimuksiin, kirjallisuuteen ja spontaaneihin ilmoituksiin perustuvat saatavilla olevat tiedot polymyalgia rheumaticasta sekä uskottava vaikutusmekanismi ja luokkavaikutus, PRAC katsoo, että syy-yhteys durvalumabin ja polymyalgia rheumatican välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. PRAC:n johtopäätös oli, että durvalumabia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat tiedot transversaalimyeliitistä, PRAC katsoo, että syy-yhteys tremelimumabin ja durvalumabin yhdistelmän sekä transversaalimyeliitin välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. PRAC:n johtopäätös oli, että durvalumabia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Durvalumabia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että durvalumabia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.