

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg durvalumaba.

Jedna bočica od 2,4 ml koncentrata sadrži 120 mg durvalumaba.

Jedna bočica od 10 ml koncentrata sadrži 500 mg durvalumaba.

Durvalumab se proizvodi u stanicama sisavaca (jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina koja ne sadrži vidljive čestice. Otopina ima pH od približno 6,0 i osmolalnost od približno 400 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

IMFINZI je u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini kao neoadjuvantna terapija, nakon koje slijedi primjena lijeka IMFINZI u monoterapiji kao adjuvantna terapija, indiciran za liječenje resektabilnog NSCLC-a koji nije pozitivan na mutacije gena *EGFR* ni preslagivanja u genu *ALK* kod odraslih osoba izloženih visokom riziku od recidiva (za selekcijske kriterije vidjeti dio 5.1).

IMFINZI je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog, neresektabilnog raka pluća nemalih stanica (NSCLC) kod odraslih osoba čiji tumori pokazuju ekspresiju PD-L1 na $\geq 1\%$ tumorskih stanica i kojima bolest nije uznapredovala nakon kemoradioterapije temeljene na platini (vidjeti dio 5.1).

IMFINZI je u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini indiciran za prvu liniju liječenja odraslih osoba s metastatskim NSCLC-om koji nije pozitivan na senzibilizirajuće mutacije gena *EGFR* ni mutacije gena *ALK*.

Rak pluća malih stanica (engl. *small cell lung cancer*, SCLC)

IMFINZI je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih osoba s ograničenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. *limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC) kojima bolest nije uznapredovala nakon kemoradioterapije temeljene na platini.

IMFINZI je u kombinaciji s etopozidom i karboplatinom ili cisplatinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih osoba s proširenim stadijem raka pluća malih stanica (engl. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

Rak žučnog mjehura i vodova (engl. *biliary tract cancer*, BTC)

IMFINZI je u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih osoba s neresektabilnim ili metastatskim rakom žučnog mjehura i vodova (BTC).

Hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

IMFINZI je u monoterapiji indiciran za prvu liniju liječenja odraslih osoba s uznapredovalim ili neresektabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC).

IMFINZI je u kombinaciji s tremelimumabom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih osoba s uznapredovalim ili neresektabilnim HCC-om.

Rak endometrija

IMFINZI je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnica s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija koje su kandidati za sistemsku terapiju, nakon koje slijedi terapija održavanja uz:

- IMFINZI u monoterapiji kod raka endometrija s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair deficient*, dMMR)
- IMFINZI u kombinaciji s olaparibom kod raka endometrija s adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair proficient*, pMMR).

Mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (engl. *muscle invasive bladder cancer*, MIBC)

IMFINZI je u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom kao neoadjuvantna terapija, nakon koje slijedi primjena lijeka IMFINZI u monoterapiji kao adjuvantna terapija nakon radikalne cistektomije, indiciran za liječenje odraslih osoba s resektabilnim mišićnoinvazivnim rakom mokraćnog mjehura (MIBC).

Adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja (engl. *gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma*, GC/GEJC)

IMFINZI je u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom FLOT kao neoadjuvantna i adjuvantna terapija, nakon koje slijedi primjena lijeka IMFINZI u monoterapiji kao adjuvantna terapija, indiciran za liječenje odraslih osoba s resektabilnim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva s liječenjem raka.

Testiranje na PD-L1 za bolesnike s lokalno uznapredovalim NSCLC-om

Kod bolesnika s lokalno uznapredovalim NSCLC-om potrebno je procijeniti pogodnost za liječenje na temelju tumorske ekspresije PD-L1 potvrđene validiranim testom (vidjeti dio 5.1).

Testiranje na mehanizam popravka pogrešno sparenih baza (MMR) za bolesnice s rakom endometrija

Kod bolesnica s rakom endometrija potrebno je procijeniti pogodnost za liječenje na temelju tumorskog MMR statusa potvrđenog validiranim testom (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Preporučena doza lijeka IMFINZI u monoterapiji i kombiniranoj terapiji navedena je u Tablici 1. IMFINZI se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 1 sata.

Kad se IMFINZI primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, za daljnje informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Tablica 1. Preporučena doza lijeka IMFINZI u monoterapiji i kombiniranoj terapiji

Indikacija	Preporučena doza lijeka IMFINZI	Trajanje liječenja
Monoterapija		
Lokalno uznapredovali NSCLC	10 mg/kg svaka 2 tjedna ili 1500 mg svaka 4 tjedna ^a	Do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 12 mjeseci ^b
LS-SCLC	1500 mg svaka 4 tjedna ^a	Do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca
HCC	1500 mg svaka 4 tjedna ^a	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
Kombinirana terapija		
Resektabilni NSCLC	1500 mg^c u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini svaka 3 tjedna tijekom najviše 4 ciklusa prije kirurškog zahvata, a zatim 1500 mg u monoterapiji svaka 4 tjedna tijekom najviše 12 ciklusa nakon kirurškog zahvata	Neoadjuvantna faza: do progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Adjuvantna faza: do recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 12 ciklusa nakon kirurškog zahvata.
Metastatski NSCLC	Tijekom kemoterapije utemeljene na platini: 1500 mg^d u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg^d i kemoterapijom utemeljenom na platini svaka 3 tjedna (21 dan) tijekom 4 ciklusa (12 tjedana) Nakon kemoterapije utemeljene na platini: 1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji i terapija održavanja pemetreksedom ovisno o histološkim značajkama bolesti^e svaka 4 tjedna Petu dozu tremelimumaba od 75 mg^{f,g} treba primijeniti u 16. tjednu, zajedno s lijekom IMFINZI.	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
ES-SCLC	1500 mg ^h u kombinaciji s kemoterapijom svaka 3 tjedna (21 dan) tijekom 4 ciklusa, a zatim 1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

Indikacija	Preporučena doza lijeka IMFINZI	Trajanje liječenja
BTC	1500 mg ^l u kombinaciji s kemoterapijom svaka 3 tjedna (21 dan) do 8 ciklusa, a zatim 1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
HCC	IMFINZI u dozi od 1500 mg ^j primijenjen u kombinaciji s tremelimumabom u jednokratnoj dozi od 300 mg ^j 1. dana 1. ciklusa, nakon čega slijedi monoterapija lijekom IMFINZI svaka 4 tjedna	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
Rak endometrija	1120 mg u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom svaka 3 tjedna (21 dan) tijekom najmanje 4 i najviše 6 ciklusa, a zatim IMFINZI u dozi od 1500 mg ^k svaka 4 tjedna u monoterapiji (bolesnice s dMMR tumorom) ili u kombinaciji s olaparibom u dozi od 300 mg dvaput na dan (bolesnice s pMMR tumorom)	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
MIBC	1500 mg ^l u kombinaciji s kemoterapijom svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa prije kirurškog zahvata, a zatim 1500 ^l mg svaka 4 tjedna u monoterapiji tijekom najviše 8 ciklusa nakon kirurškog zahvata	Neoadjuvantna faza: do progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Adjuvantna faza: do recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 8 ciklusa nakon kirurškog zahvata.
GC/GEJC	1500 mg ^m u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom FLOT svaka 4 tjedna tijekom najviše 2 ciklusa prije kirurškog zahvata, zatim 1500 mg ^m u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom FLOT svaka 4 tjedna tijekom najviše 2 ciklusa i potom 1500 mg u monoterapiji svaka 4 tjedna tijekom najviše 10 ciklusa, što je ukupno 12 ciklusa nakon kirurškog zahvata	Neoadjuvantna faza: do progresije bolesti koja onemogućuje definitivan kirurški zahvat ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Adjuvantna faza: do progresije ili recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 12 ciklusa nakon kirurškog zahvata.

- ^a Bolesnici tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primati dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 10 mg/kg lijeka IMFINZI svaka 2 tjedna ili 20 mg/kg svaka 4 tjedna, u monoterapiji, sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg.
- ^b Preporučuje se nastaviti liječenje klinički stabilnih bolesnika s početnim znakovima progresije bolesti sve dok se progresija bolesti ne potvrdi.
- ^c Bolesnici s resektabilnim NSCLC-om tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primati dozu lijeka IMFINZI određenu na temelju tjelesne težine, uz doziranje od 20 mg/kg u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini svaka 3 tjedna (21 dan) prije kirurškog zahvata, a zatim 20 mg/kg u monoterapiji svaka 4 tjedna nakon kirurškog zahvata sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg.
- ^d Bolesnici s metastatskim NSCLC-om tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primati dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 20 mg/kg lijeka IMFINZI sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg. Bolesnici tjelesne težine ≤ 34 kg moraju primati dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 1 mg/kg tremelimumaba sve dok tjelesna težina ne prijeđe 34 kg.
- ^e Primjenu terapije održavanja pemetreksedom treba razmotriti kod bolesnika s neplanocelularnim tumorima koji su u sklopu kemoterapije utemeljene na platini primali pemetreksed i karboplatin/cisplatin.
- ^f U slučaju odgode(a) doze, peta doza tremelimumaba može se primijeniti nakon 16. tjedna, zajedno s lijekom IMFINZI.
- ^g Ako bolesnici prime manje od 4 ciklusa kemoterapije utemeljene na platini, preostale cikluse tremelimumaba (do ukupno 5 ciklusa) u kombinaciji s lijekom IMFINZI treba primijeniti nakon kemoterapije utemeljene na platini.
- ^h Bolesnici s ES-SCLC-om tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primati dozu lijeka IMFINZI određenu na temelju tjelesne težine, uz doziranje od 20 mg/kg u kombinaciji s kemoterapijom svaka 3 tjedna (21 dan), a zatim 20 mg/kg u monoterapiji svaka 4 tjedna sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg.
- ⁱ Bolesnici s BTC-om tjelesne težine ≤ 36 kg moraju primati dozu lijeka IMFINZI određenu na temelju tjelesne težine, uz doziranje od 20 mg/kg u kombinaciji s kemoterapijom svaka 3 tjedna (21 dan), a zatim 20 mg/kg u monoterapiji svaka 4 tjedna sve dok tjelesna težina ne prijeđe 36 kg.
- ^j Bolesnici s HCC-om tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primati dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 20 mg/kg lijeka IMFINZI sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg. Bolesnici tjelesne težine ≤ 40 kg moraju primiti dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 4 mg/kg tremelimumaba sve dok tjelesna težina ne prijeđe 40 kg.
- ^k Bolesnice s rakom endometrija tjelesne težine ≤ 30 kg tijekom terapije održavanja moraju primati dozu određenu na temelju tjelesne težine koja odgovara 20 mg/kg lijeka IMFINZI sve dok tjelesna težina ne prijeđe 30 kg.
- ^l Bolesnici s MIBC-om tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primati dozu lijeka IMFINZI određenu na temelju tjelesne težine, uz doziranje od 20 mg/kg.
- ^m Bolesnici s GC-om/GEJC-om tjelesne težine ≤ 30 kg moraju primati dozu lijeka IMFINZI određenu na temelju tjelesne težine, uz doziranje od 20 mg/kg.

Ne preporučuje se povećavati ni smanjivati dozu. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti liječenje (vidjeti Tablicu 2).

Smjernice za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava i nuspojava koje nisu imunološki uzrokovane opisane su u Tablici 2 (za daljnje preporuke za zbrinjavanje nuspojava te informacije o praćenju i ocjenjivanju vidjeti dio 4.4).

Tablica 2. Prilagodbe liječenja kod primjene lijeka IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba liječenja
Imunološki uzrokovane nuspojave		

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba liječenja
Imunološki uzrokovan pneumonitis/intersticijska bolest pluća	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan hepatitis	ALT ili AST > 3 i ≤ 5 x GGN ili ukupni bilirubin $> 1,5$ i ≤ 3 x GGN	Odgoditi primjenu doze
	ALT ili AST > 5 i ≤ 10 x GGN	Odgoditi primjenu lijeka IMFINZI i trajno prekinuti liječenje tremelimumabom (ako je prikladno)
	Istodobna vrijednost ALT-a ili AST-a > 3 x GGN i ukupnog bilirubina > 2 x GGN ^b	Trajno prekinuti liječenje
	ALT ili AST > 10 x GGN ili ukupni bilirubin > 3 x GGN	
Imunološki uzrokovan hepatitis kod HCC-a (ili zahvaćenost jetre sekundarnim tumorom uz odstupanja početnih vrijednosti) ^c	ALT ili AST $> 2,5$ i ≤ 5 x početna vrijednost i ≤ 20 x GGN	Odgoditi primjenu doze
	ALT ili AST $> 5 - 7$ x početna vrijednost i ≤ 20 x GGN ili istodobna vrijednost ALT-a ili AST-a $2,5 - 5$ x početna vrijednost i ≤ 20 x GGN i ukupnog bilirubina $> 1,5$ i < 2 x GGN ^b	Odgoditi primjenu lijeka IMFINZI i trajno prekinuti liječenje tremelimumabom (ako je prikladno)
	ALT ili AST > 7 x početna vrijednost ili > 20 x GGN (što god nastupi prije) ili bilirubin > 3 x GGN	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan kolitis ili proljev	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze
	3. stupanj za IMFINZI u monoterapiji	Odgoditi primjenu doze
	3. stupanj za kombinaciju IMFINZI + tremelimumab	Trajno prekinuti liječenje tremelimumabom ^d
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba liječenja
Perforacija crijeva ^e	Bilo koji stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovana hipertireoza, tireoiditis	2. – 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok bolesnik ne bude klinički stabilan
Imunološki uzrokovana hipotireoza	2. – 4. stupanj	Bez promjena
Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda ili hipofizitis/hipopituitarizam	2. – 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok bolesnik ne bude klinički stabilan
Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1	2. – 4. stupanj	Bez promjena
Imunološki uzrokovan nefritis	2. stupanj, uz serumski kreatinin > 1,5 – 3 x (GGN ili početna vrijednost)	Odgoditi primjenu doze
	3. stupanj, uz serumski kreatinin > 3 x početna vrijednost ili > 3 – 6 x GGN; 4. stupanj, uz serumski kreatinin > 6 x GGN	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid)	2. stupanj tijekom > 1 tjedna	Odgoditi primjenu doze
	3. stupanj	
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan miokarditis	2. – 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan miozitis/polimiozitis/rabdomioliza	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze ^f
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Reakcije na infuziju	1. ili 2. stupanj	Privremeno prekinuti infuziju ili smanjiti brzinu njezine primjene
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje

Nuspojave	Težina ^a	Prilagodba liječenja
Infekcija	3. ili 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok bolesnik ne bude klinički stabilan
Imunološki uzrokovana miastenija gravis	2. – 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovani transverzalni mijelitis	Bilo koji stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovani meningitis	2. stupanj	Odgoditi primjenu doze
	3. ili 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovani encefalitis	2. – 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovani Guillain-Barréov sindrom	2. – 4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave ^g	2. ili 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Nuspojave koje nisu imunološki uzrokovane		
Izolirana aplazija crvene krvne loze (PRCA) ^h	Bilo koji stupanj	Trajno prekinuti liječenje
Ostale nuspojave koje nisu imunološki uzrokovane	2. i 3. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja ili početne razine
	4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje ⁱ

^a Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), verzija 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; GGN: gornja granica normale.

^b Kod bolesnika s nekim drugim uzrokom odstupanja potrebno je slijediti preporuke za povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a bez istodobno povišenih vrijednosti bilirubina.

^c Ako su kod bolesnika sa zahvaćenošću jetre početne vrijednosti AST-a i ALT-a ≤ GGN, primjenu durvalumaba treba odgoditi ili trajno prekinuti u skladu s preporukama za hepatitis bez zahvaćenosti jetre.

^d Trajno prekinuti liječenje tremelimumabom kod nuspojave 3. stupnja. Međutim, liječenje durvalumabom može se nastaviti nakon što se događaj povuče.

^e Nuspojava je povezana samo s lijekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom.

^f Trajno prekinuti liječenje lijekom IMFINZI ako se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja unutar 30 dana ili ako su prisutni znakovi respiratorne insuficijencije.

^g Uključuje imunu trombocitopeniju, pankreatitis, imunološki uzrokovani artritis, uveitis, neinfektivni cistitis i reumatsku polimialgiju.

^h Nuspojava je povezana samo s primjenom terapije održavanja olaparibom u kombinaciji s lijekom IMFINZI, nakon liječenja lijekom IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom temeljenom na platini.

ⁱ Uz izuzetak odstupanja u laboratorijskim nalazima 4. stupnja, kod kojih odluku o prekidu liječenja treba donijeti na temelju popratnih kliničkih znakova/simptoma i kliničke ocjene.

Ovisno o težini nuspojava, potrebno je odgoditi primjenu lijeka IMFINZI i/ili tremelimumaba i primijeniti kortikosteroide (vidjeti dio 4.4). IMFINZI i/ili tremelimumab se nakon privremenog prekida liječenja mogu nastaviti primjenjivati unutar 12 tjedana ako se nuspojave poboljšaju do ≤ 1 . stupnja, a doza kortikosteroida smanji na ≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalentno tome. Liječenje lijekom IMFINZI i tremelimumabom treba trajno prekinuti u slučaju rekurentnih imunološki uzrokovanih nuspojava 3. stupnja (teške nuspojave) i za bilo koje imunološki uzrokovane nuspojave 4. stupnja (za život opasne nuspojave), osim za endokrinopatije kontrolirane nadomjescima hormona.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije previše su ograničeni da bi se na temelju njih mogli donijeti zaključci za tu populaciju (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka IMFINZI kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Podaci o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije previše su ograničeni da bi se na temelju njih mogli donijeti zaključci za tu populaciju (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMFINZI kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina s NSCLC-om, SCLC-om, BTC-om, HCC-om, rakom endometrija i GC-om/GEJC-om nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Izvan odobrenih indikacija IMFINZI se ispitivao u kombinaciji s tremelimumabom kod djece u dobi od 1 do 17 godina s neuroblastomom, solidnim tumorom i sarkomom. Međutim, rezultati tog ispitivanja nisu omogućili donošenje zaključka da koristi takve primjene nadmašuju rizike. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

Način primjene

IMFINZI je namijenjen za intravensku primjenu. Primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom razdoblja od 1 sata (vidjeti dio 6.6).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom

Kad se IMFINZI primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, IMFINZI treba primijeniti prije kemoterapije u istom danu.

IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini

Kad se IMFINZI primjenjuje u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, na dan liječenja najprije se primjenjuje tremelimumab, zatim IMFINZI, a nakon njega kemoterapija utemeljena na platini.

Kad se IMFINZI primjenjuje u kombinaciji s 5. dozom tremelimumaba i terapijom održavanja pemetreksedom u 16. tjednu, na dan liječenja najprije se primjenjuje tremelimumab, zatim IMFINZI, a nakon njega terapija održavanja pemetreksedom.

IMFINZI, tremelimumab i kemoterapija utemeljena na platini primjenjuju se u zasebnim intravenskim infuzijama. I IMFINZI i tremelimumab primjenjuju se tijekom razdoblja od 1 sata. Za informacije o primjeni kemoterapije utemeljene na platini vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka. Za informacije o primjeni terapije održavanja pemetreksedom vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka. Za svaku infuziju treba koristiti zasebne infuzijske vrećice i filtre.

Tijekom 1. ciklusa najprije treba primijeniti tremelimumab, a zatim IMFINZI približno 1 sat (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije tremelimumaba. Infuziju kemoterapije utemeljene na platini treba započeti približno 1 sat (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije lijeka IMFINZI. Ako tijekom 1. ciklusa nema klinički značajnih problema, u sljedećim se ciklusima prema odluci liječnika IMFINZI može primijeniti odmah nakon tremelimumaba, a vrijeme od završetka infuzije lijeka IMFINZI do početka primjene kemoterapije skratiti na 30 minuta.

IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom

Kad se IMFINZI primjenjuje u kombinaciji s tremelimumabom, tremelimumab treba primijeniti prije lijeka IMFINZI istoga dana. IMFINZI i tremelimumab primjenjuju se u zasebnim intravenskim infuzijama. Za informacije o doziranju tremelimumaba vidjeti pripadajući sažetak opisa svojstava lijeka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučene prilagodbe liječenja vidjeti u Tablici 2, u dijelu 4.2.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je provesti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključile druge moguće etiologije. Ovisno o težini nuspojava, potrebno je odgoditi ili trajno prekinuti primjenu lijeka IMFINZI ili lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom. Potrebno je uvesti liječenje kortikosteroidima ili endokrinom terapijom. Kod događaja koji zahtijevaju liječenje kortikosteroidima, nakon njihova poboljšanja do ≤ 1 . stupnja, dozu kortikosteroida treba postupno smanjivati tijekom razdoblja od najmanje mjesec dana. Ako dođe do pogoršanja ili izostane poboljšanje, treba razmotriti povećanje doze kortikosteroida i/ili primjenu dodatnih sistemskih imunosupresiva.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno, IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini, a zatim IMFINZI u kombinaciji s olaparibom, ili IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan pneumonitis ili intersticijska bolest pluća, koji su definirani kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Za događaje 2. stupnja treba uvesti prednizon u početnoj dozi od 1 do 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, a zatim dozu postupno smanjivati. Za događaje 3. ili 4. stupnja treba uvesti metilprednizolon u početnoj dozi od 2 do 4 mg/kg na dan ili ekvivalent te zatim dozu postupno smanjivati.

Pneumonitis i radijacijski pneumonitis

Kod bolesnika liječenih radioterapijom pluća često se javlja radijacijski pneumonitis, čija je klinička manifestacija vrlo slična kao kod pneumonitisa. Među bolesnicima u ispitivanju PACIFIC koji su dovršili liječenje najmanje dvama ciklusima kemoradioterapije unutar 1 – 42 dana prije uvođenja ispitivane terapije, pneumonitis ili radijacijski pneumonitis javili su se kod 161 (33,9%) bolesnika u skupini liječenoj lijekom IMFINZI te 58 (24,8%) onih koji su primali placebo, uključujući događaje 3. stupnja (3,4% naspram 3,0%) i događaje 5. stupnja (1,1% naspram 1,7%). Među bolesnicima u ispitivanju AEGEAN koji su primali poslijeoperacijsku radioterapiju (PORT), pneumonitis i radijacijski pneumonitis javili su se kod 10 (33,3%) bolesnika u skupini liječenoj lijekom IMFINZI te 3 (11,1%) bolesnika koja su primala placebo, uključujući 2 bolesnika kod kojih je zabilježen najviše 3. stupanj težine (6,7%) u skupini koja je primala IMFINZI.

Među bolesnicima u ispitivanju ADRIATIC koji su dovršili kemoradioterapiju unutar 1 – 42 dana prije uvođenja ispitivane terapije, pneumonitis ili radijacijski pneumonitis javili su se kod 100 (38,2%) bolesnika u skupini liječenoj lijekom IMFINZI te 80 (30,2%) onih koji su primali placebo, uključujući događaje 3. stupnja (3,1% naspram 2,3%) i događaje 5. stupnja (0,4% naspram 0,0%).

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa ili radijacijskog pneumonitisa. Sumnju na pneumonitis treba potvrditi radiološkim oslikavanjem i isključiti druge infektivne i bolešću povezane etiologije, te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan hepatitis, koji je definiran kao stanje koje je zahtijevalo primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, ukupnog bilirubina i alkalne fosfataze potrebno je kontrolirati prije uvođenja liječenja i prije svake sljedeće infuzije. Dodatno praćenje treba razmotriti ovisno o kliničkoj ocjeni. Imunološki uzrokovan hepatitis treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje svih stupnjeva treba uvesti liječenje kortikosteroidima primjenom prednizona u početnoj dozi od 1 do 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta te zatim dozu postupno smanjivati.

Imunološki uzrokovan kolitis

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan kolitis ili proljev, koji su definirani kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika koji su primali IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom prijavljene su perforacija crijeva i perforacija debelog crijeva. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma kolitisa/proljeva i perforacije crijeva te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje 2. – 4. stupnja treba uvesti liječenje kortikosteroidima primjenom prednizona u početnoj dozi od 1 do 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta te zatim dozu postupno smanjivati. U slučaju sumnje na perforaciju crijeva BILO KOJEG stupnja odmah se treba posavjetovati s kirurgom.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Imunološki uzrokovana hipotireoza, hipertireoza i tireoiditis

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovani hipotireoza, hipertireoza i tireoiditis; hipotireoza može nastupiti nakon hipertireoze (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije štitnjače, prije i periodički tijekom liječenja te kada je to potrebno prema kliničkoj procjeni. Imunološki uzrokovanu hipotireozu, hipertireozu i tireoiditis treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za imunološki uzrokovanu hipotireozu 2. – 4. stupnja treba uvesti nadomjesno liječenje hormonima štitnjače sukladno kliničkoj indikaciji. Za imunološki uzrokovanu hipertireozu/tireoiditis 2. – 4. stupnja može se uvesti simptomatsko liječenje.

Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javila se imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma insuficijencije nadbubrežnih žlijezda. U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežnih žlijezda bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje 2. – 4. stupnja treba uvesti liječenje kortikosteroidima primjenom prednizona u početnoj dozi od 1 do 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta te zatim dozu postupno smanjivati, a sukladno kliničkoj indikaciji može se uvesti i hormonsko nadomjesno liječenje.

Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javila se imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1, koja se u početku može javiti

kao dijabetička ketoacidoza i koja može biti smrtonosna ako se ne otkrije na vrijeme (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma šećerne bolesti tipa 1. U slučaju simptomatske šećerne bolesti tipa 1 bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje 2. – 4. stupnja može se uvesti liječenje inzulinom sukladno kliničkoj indikaciji.

Imunološki uzrokovan hipofizitis/hipopituitarizam

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan hipofizitis ili hipopituitarizam (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma hipofizitisa ili hipopituitarizma. U slučaju simptomatskog hipofizitisa ili hipopituitarizma bolesnike treba liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje 2. – 4. stupnja treba uvesti liječenje kortikosteroidima primjenom prednizona u početnoj dozi od 1 do 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta te zatim dozu postupno smanjivati, a sukladno kliničkoj indikaciji može se uvesti i hormonsko nadomjesno liječenje.

Imunološki uzrokovan nefritis

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan nefritis, koji je definiran kao stanje koje je zahtijevalo primjenu sistemskih kortikosteroida i za koje nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih odstupanja u nalazima pretraga kojima se ocjenjuje funkcija bubrega prije i periodički tijekom liječenja lijekom IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje 2. – 4. stupnja treba uvesti liječenje kortikosteroidima primjenom prednizona u početnoj dozi od 1 do 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta te zatim dozu postupno smanjivati.

Imunološki uzrokovan osip

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javili su se imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid), koji su definirani kao stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih kortikosteroida i za koja nije utvrđena jasna alternativna etiologija (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika liječenih inhibitorima PD-L1 prijavljeni su događaji Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma osipa ili dermatitisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje 2. stupnja koji traju dulje od tjedan dana ili događaje 3. i 4. stupnja treba uvesti liječenje kortikosteroidima primjenom prednizona u početnoj dozi od 1 do 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta te zatim dozu postupno smanjivati.

Imunološki uzrokovan miokarditis

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan miokarditis, koji može biti smrtonosan (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanog miokarditisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje 2. – 4. stupnja treba uvesti liječenje kortikosteroidima primjenom prednizona u početnoj dozi od 2 – 4 mg/kg na dan ili ekvivalenta te zatim dozu postupno smanjivati. Ako ne dođe do poboljšanja unutar 2 – 3 dana unatoč primjeni kortikosteroida, potrebno je odmah uvesti dodatnu imunosupresijsku terapiju. Nakon povlačenja nuspojave (0. stupanj) treba početi postupno smanjivati dozu kortikosteroida i nastaviti je smanjivati tijekom najmanje mjesec dana.

Imunološki uzrokovan pankreatitis

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom ili u kombinaciji s kemoterapijom javio se imunološki uzrokovan pankreatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma imunološki uzrokovanog pankreatitisa te liječiti u skladu s preporukama navedenima u dijelu 4.2.

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave

S obzirom na mehanizam djelovanja lijeka IMFINZI primijenjenog samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom, mogu se javiti i druge imunološki uzrokovane nuspojave. Kod bolesnika liječenih

lijekom IMFINZI u monoterapiji ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom opažene su sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave: miastenija gravis, transversalni mijelitis, miozitis, polimiozitis, rabdomioliza, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréov sindrom, imuna trombocitopenija, imunološki uzrokovan artritis, uveitis, neinfektivni cistitis i reumatska polimialgija (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma te ih liječiti prema preporukama navedenima u dijelu 4.2. Za događaje 2. – 4. stupnja treba uvesti liječenje kortikosteroidima primjenom prednizona u početnoj dozi od 1 do 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta te zatim dozu postupno smanjivati.

Reakcije na infuziju

Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma reakcija na infuziju. Kod bolesnika koji su primali IMFINZI samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom ili kemoterapijom prijavljene su teške reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). Reakcije na infuziju treba liječiti prema preporukama navedenima u dijelu 4.2. Kod događaja 1. ili 2. stupnja težine može se razmotriti premedikacija za profilaksu reakcija na sljedeće infuzije. Teške reakcije na infuziju 3. ili 4. stupnja treba zbrinuti u skladu sa standardima ustanove, odgovarajućim smjernicama za kliničku praksu i/ili smjernicama stručnih društava.

Bolesnici s postojećom autoimunom bolešću

Podaci iz opservacijskih ispitivanja ukazuju na povećan rizik od imunološki uzrokovanih nuspojava nakon terapije inhibitorom kontrolnih točaka imunosnog sustava kod bolesnika s postojećom autoimunom bolešću u odnosu na one bez takve bolesti. Osim toga, zabilježena su česta razbuktavanja podležeće autoimune bolesti, no većina njih bila je blage težine i mogla se zbrinuti.

Mjera opreza specifična za bolest (BTC)

Kolangitis i infekcije žučnog mjehura i vodova

Kod bolesnika s uznapredovalim BTC-om nerijetko se javljaju kolangitis i infekcije žučnog mjehura i vodova. Slučajevi kolangitisa prijavljeni su u objema liječenim skupinama u ispitivanju TOPAZ-1 (14,5% [IMFINZI + kemoterapija] naspram 8,2% [placebo + kemoterapija]); najčešće su bili povezani sa stentovima u žučnim vodovima i nisu bili imunološki uzrokovani. Bolesnike s BTC-om (osobito one sa stentovima u žučnim vodovima) potrebno je pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja kolangitisa ili infekcija žučnog mjehura i vodova, i to prije početka liječenja i redovito nakon toga.

Mjera opreza specifična za liječenje (IMFINZI u kombinaciji s olaparibom kod raka endometrija)

Hematološka toksičnost

Kod primjene terapije održavanja lijekom IMFINZI u kombinaciji s olaparibom nakon liječenja lijekom IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini prijavljena je izolirana aplazija crvene krvne loze (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA) (vidjeti dio 4.8). Ako se PRCA potvrdi, liječenje lijekom IMFINZI i olaparibom treba prekinuti.

Kod primjene terapije održavanja lijekom IMFINZI u kombinaciji s olaparibom nakon liječenja lijekom IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini prijavljena je autoimuna hemolitička anemija (AIHA). Ako se AIHA potvrdi, liječenje lijekom IMFINZI i olaparibom treba prekinuti.

Metastatski NSCLC

Dostupni su ograničeni podaci o starijim bolesnicima (≥ 75 godina) liječenima lijekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Preporučuje se pažljivo razmotriti omjer mogućih koristi i rizika tog režima liječenja kod svakog bolesnika pojedinačno.

Bolesnici koji nisu bili uključeni u klinička ispitivanja

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici koji su imali početni funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) ≥ 2 , aktivnu ili prethodno dokumentiranu autoimunu bolest unutar 2 godine prije početka ispitivanja, imunodefijenciju u anamnezi, teške imunološki uzrokovane nuspojave u anamnezi, medicinska

stanja koja su zahtijevala sistemsku imunosupresiju, uz izuzetak fiziološke doze sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent), nekontroliranu interkurentnu bolest, aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 30 dana prije ili nakon početka liječenja lijekom IMFINZI. Zbog nedostatka podataka, durvalumab u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljivog razmatranja omjera mogućih koristi i rizika kod svakog pojedinog bolesnika.

Sigurnost profilaktičkog zračenja mozga (engl. *prophylactic cranial irradiation*, PCI) istodobno s primjenom lijeka IMFINZI u bolesnika s ES-SCLC-om nije poznata.

Za više informacija o isključnim kriterijima za svako pojedino ispitivanje vidjeti dio 5.1.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se primjena sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva prije početka liječenja durvalumabom, osim fizioloških doza sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg prednizona na dan ili ekvivalent), jer ti lijekovi mogu utjecati na farmakodinamičku aktivnost i djelotvornost durvalumaba. Međutim, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon uvođenja durvalumaba za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja interakcija između durvalumaba i drugih lijekova. Budući da se durvalumab prvenstveno eliminira proteinskim katabolizmom putem retikuloendotelnog sustava ili dispozicijom vezivanjem za ciljno mjesto, ne očekuju se metaboličke interakcije s drugim lijekovima. U ispitivanjima CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA i DUO-E ocjenjivale su se farmakokinetičke interakcije između lijekova koje se javljaju kod primjene durvalumaba u kombinaciji s drugim lijekovima u odnosu na njegovu primjenu u monoterapiji; nisu utvrđene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja durvalumabom i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze durvalumaba.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni durvalumaba u trudnica. S obzirom na mehanizam djelovanja, durvalumab može utjecati na očuvanje trudnoće, a u mišjim alogenim modelima skotnosti ometanje signalizacije putem PD-L1 dovelo je do povećanog gubitka fetusa. Ispitivanja durvalumaba na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Poznato je da humani IgG1 prolazi kroz placentalnu barijeru, a prijenos durvalumaba kroz placentu potvrđen je u ispitivanjima na životinjama. Durvalumab može naškoditi fetusu kad se primjenjuje u trudnica i primjena se ne preporučuje kod trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se durvalumab u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci prikupljeni u makaki majmuna pokazali su niske razine durvalumaba u mlijeku 28. dana nakon okota (vidjeti dio 5.3). Kod ljudi može doći do prijenosa protutijela u majčino mlijeko, ali mogućnost apsorpcije i štete za novorođenče nije poznata. Međutim, ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja durvalumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o mogućim učincima durvalumaba na plodnost kod ljudi ili životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Durvalumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

IMFINZI u monoterapiji

Sigurnost lijeka IMFINZI u monoterapiji temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 4642 bolesnika s različitim vrstama tumora. IMFINZI se primjenjivao u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 20 mg/kg svaka 4 tjedna ili 1500 mg svaka 4 tjedna. Najčešće (> 10%) nuspojave bile su kašalj/produktivni kašalj (18,1%), proljev (15,1%), osip (15,0%), artralgiya (12,4%), pireksija (12,5%), bol u abdomenu (11,8%), infekcije gornjih dišnih putova (11,8%), pruritus (11,1%) i hipotireoza (11,6%). Najčešće (> 2%) nuspojave $\geq$ 3. stupnja prema NCI CTCAE kriterijima bile su pneumonija (3,4%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (2,5%).

Liječenje lijekom IMFINZI prekinuto je zbog nuspojava kod 3,9% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su pneumonitis (1,1%) i pneumonija (0,8%).

Liječenje lijekom IMFINZI odgođeno je ili privremeno prekinuto zbog nuspojava kod 13,1% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do odgode ili privremenog prekida liječenja bile su pneumonija (2,3%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (2,0%).

Sigurnost lijeka IMFINZI primijenjenog u monoterapiji za liječenje HCC-a temelji se na podacima prikupljenima kod 492 bolesnika i bila je u skladu sa sveukupnim sigurnosnim profilom u populaciji liječenoj lijekom IMFINZI u monoterapiji (N = 4642). Najčešće (> 10%) nuspojave bile su povišene vrijednosti AST-a/povišene vrijednosti ALT-a (20,3%), bol u abdomenu (17,9%), proljev (15,9%), pruritus (15,4%) i osip (15,2%). Najčešće (> 2%) nuspojave $\geq$ 3. stupnja bile su povišene vrijednosti AST-a/povišene vrijednosti ALT-a (8,1%) i bol u abdomenu (2,2%).

Liječenje lijekom IMFINZI prekinuto je zbog nuspojava kod 3,7% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su povišene vrijednosti AST-a/povišene vrijednosti ALT-a (0,8%) i hepatitis (0,6%).

Liječenje lijekom IMFINZI odgođeno je ili privremeno prekinuto zbog nuspojava kod 11,6% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do odgode ili privremenog prekida liječenja bile su povišene vrijednosti AST-a/povišene vrijednosti ALT-a (5,9%).

IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom

Sigurnost lijeka IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 2244 bolesnika iz 6 ispitivanja (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA i MATTERHORN). Najčešće (> 10%) nuspojave bile su neutropenija (44,6%), mučnina (42,4%), umor (41,2%), anemija (37,4%), proljev (27,5%), konstipacija (26,7%), smanjen tek (24,0%), alopecija (22,0%), periferna neuropatija (21,6%), trombocitopenija (19,7%), osip (19,7%), povraćanje (18,8%), bol u abdomenu (17,9%), pireksija (15,2%), leukopenija (14,9%), pruritus (12,5%), hipotireoza (11,1%), artralgiya (10,9%), kašalj/produktivan kašalj (10,8%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (10,5%). Najčešće (> 2%) nuspojave $\geq$ 3. stupnja prema NCI CTCAE kriterijima bile su neutropenija (28,5%), anemija (11,9%), trombocitopenija (5,6%), leukopenija (4,9%), umor (3,3%), pneumonija (2,5%), febrilna neutropenija (2,4%) i proljev (2,3%).

Liječenje lijekom IMFINZI prekinuto je zbog nuspojava kod 6,2% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su pneumonitis (0,8%), osip (0,6%), hepatitis (0,5%) i umor (0,5%).

Liječenje lijekom IMFINZI odgođeno je ili je privremeno prekinuto zbog nuspojava kod 32,4% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do odgode doze ili privremenog prekida liječenja bile su neutropenija (15,5%), trombocitopenija (4,1%), anemija (3,3%), leukopenija (2,0%),

umor (2,0%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze/povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (2,0%).

IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini

Sigurnost lijeka IMFINZI primijenjenog u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg i kemoterapijom temelji se na podacima prikupljenima kod 330 bolesnika s metastatskim NSCLC-om. Najčešće (> 20%) nuspojave bile su anemija (49,7%), mučnina (41,5%), neutropenija (41,2%), umor (36,1%), osip (25,8%), trombocitopenija (24,5%) i proljev (21,5%). Najčešće (> 2%) nuspojave ≥ 3 . stupnja prema NCI CTCAE kriterijima bile su neutropenija (23,9%), anemija (20,6%), pneumonija (9,4%), trombocitopenija (8,2%), leukopenija (5,5%), umor (5,2%), povišene vrijednosti lipaze (3,9%), povišene vrijednosti amilaze (3,6%), febrilna neutropenija (2,4%), kolitis (2,1%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (2,1%).

Liječenje lijekom IMFINZI prekinuto je zbog nuspojava kod 8,5% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su pneumonija (2,1%) i kolitis (1,2%).

Liječenje lijekom IMFINZI privremeno je prekinuto zbog nuspojava kod 49,4% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida liječenja bile su neutropenija (16,1%), anemija (10,3%), trombocitopenija (7,3%), leukopenija (5,8%), pneumonija (5,2%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (4,8%), kolitis (3,3%) i pneumonitis (3,3%).

IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 300 mg

Sigurnost lijeka IMFINZI primijenjenog u kombinaciji s tremelimumabom u jednokratnoj dozi od 300 mg temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 462 bolesnika s HCC-om (objedinjeni podaci o primjeni kod HCC-a) u ispitivanju HIMALAYA i još jednom ispitivanju provedenom kod bolesnika s HCC-om (Ispitivanju 22). Najčešće (> 10%) nuspojave bile su osip (32,5%), pruritus (25,5%), proljev (25,3%), bol u abdomenu (19,7%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (18,0%), pireksija (13,9%), hipotireoza (13,0%), kašalj/produktivni kašalj (10,8%), periferni edem (10,4%) i povišene vrijednosti lipaze (10,0%) (vidjeti Tablicu 4). Najčešće teške nuspojave (≥ 3 . stupnja prema NCI CTCAE kriterijima) bile su povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (8,9%), povišene vrijednosti lipaze (7,1%), povišene vrijednosti amilaze (4,3%) i proljev (3,9%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su kolitis (2,6%), proljev (2,4%), pneumonija (2,2%) i hepatitis (1,7%).

Učestalost prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 6,5%. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su hepatitis (1,5%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (1,3%).

Težina nuspojava ocjenjivala se na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE), prema kojima se stupnjevi težine definiraju kako slijedi: 1. stupanj = blaga nuspojava, 2. stupanj = umjereno teška nuspojava, 3. stupanj = teška nuspojava, 4. stupanj = nuspojava opasna po život i 5. stupanj = smrt.

IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini, a zatim IMFINZI u kombinaciji s olaparibom u dozi od 300 mg dvaput na dan

Sigurnost lijeka IMFINZI primijenjenog u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini, a zatim u kombinaciji s olaparibom u dozi od 300 mg dvaput na dan temelji se na podacima prikupljenima kod 238 bolesnika s rakom endometrija. Najčešće (> 20%) nuspojave bile su anemija (61,8%), mučnina (54,6%), umor (54,2%), periferna neuropatija (51,7%), alopecija (50,8%), neutropenija (39,5%), konstipacija (32,8%), trombocitopenija (29,8%), proljev (28,2%), povraćanje (25,6%), artralgija (24,4%), osip (23,5%), bol u abdomenu (23,5%), smanjen tek (23,1%) i leukopenija (20,2%).

Najčešće (> 2%) nuspojave ≥ 3 . stupnja prema NCI CTCAE kriterijima bile su neutropenija (25,2%), anemija (23,5%), leukopenija (6,7%), trombocitopenija (5,9%), umor (5,5%), febrilna neutropenija (3,4%), mučnina (2,9%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / alanin aminotransferaze (2,9%) i periferna neuropatija (2,5%).

Liječenje lijekom IMFINZI prekinuto je kod 4,6% bolesnika. Najčešća nuspojava koja je dovela do prekida liječenja bio je pneumonitis (1,7%).

Liječenje lijekom IMFINZI privremeno je prekinuto kod 38,2% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida liječenja bile su anemija (13,4%), trombocitopenija (11,8%), neutropenija (10,1%), leukopenija (2,9%), hipotireoza (2,1%) i infekcija gornjih dišnih putova (2,1%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 3 navodi se incidencija određene nuspojave u objedinjenom skupu podataka za ocjenu sigurnosti lijeka IMFINZI u monoterapiji (N = 4642), kod bolesnika koji su primali IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom (N = 2244) te kod bolesnika koje su primale IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini, a zatim IMFINZI u kombinaciji s olaparibom (kemoterapija utemeljena na platini + IMFINZI + olaparib) (N = 238). Ako nije drugačije naznačeno, u Tablici 4 navodi se incidencija nuspojave kod bolesnika liječenih lijekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini u ispitivanju POSEIDON (N = 330) te kod bolesnika liječenih lijekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u jednokratnoj dozi od 300 mg prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (N = 462). Nuspojave se navode prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave se navode u padajućem nizu prema učestalosti. Odgovarajuća učestalost pojavljivanja za svaku nuspojavu definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave kod bolesnika liječenih lijekom IMFINZI

	IMFINZI u monoterapiji	IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom	Kemoterapija utemeljena na platini + IMFINZI + olaparib*
Infekcije i infestacije			
vrlo često	infekcije gornjih dišnih putova ^a		infekcija gornjih dišnih putova ^a
često	pneumonija ^{b,c} , gripa, oralna kandidijaza, infekcije zuba i mekog tkiva u usnoj šupljini ^d	pneumonija ^{b,c} , infekcije gornjih dišnih putova ^a , infekcije zuba i mekog tkiva u usnoj šupljini ^d	pneumonija, oralna kandidijaza, infekcije zuba i mekog tkiva u usnoj šupljini ^d
manje često		oralna kandidijaza, gripa	gripa
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
vrlo često		anemija, leukopenija ^e , neutropenija ^f , trombocitopenija ^g	anemija ^h , leukopenija ^h , neutropenija ^h , trombocitopenija ^h
često		febrilna neutropenija	izolirana aplazija crvene krvne loze, febrilna neutropenija ^h , limfopenija ⁱ
manje često	imuna trombocitopenija ^c	pancitopenija ^c	pancitopenija ^h
rijetko		imuna trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			
često			preosjetljivost ^{i,j}
Endokrini poremećaji			
vrlo često	hipotireoza ^k	hipotireoza ^k	hipotireoza

često	hipertireoza ^l	hipertireoza ^l	hipertireoza, tireoiditis
manje često	tireoiditis ^m , insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipofizitis/hipopituitarizam, šećerna bolest tipa 1	insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, šećerna bolest tipa 1, hipofizitis/hipopituitarizam, tireoiditis ^m	
rijetko	dijabetes insipidus		
Poremećaji oka			
manje često			uveitis
rijetko	uveitis	uveitis	
Poremećaji metabolizma i prehrane			
vrlo često		smanjen tek	smanjen tek ^h
Poremećaji živčanog sustava			
vrlo često		periferna neuropatija ⁿ	periferna neuropatija, omaglica ⁱ , glavobolja ⁱ , disgeuzija ^{i,o}
manje često	miastenija gravis, encefalitis ^{c,p}	miastenija gravis	
rijetko	meningitis	encefalitis ^p , Guillain-Barréov sindrom	
nepoznato	Guillain-Barréov sindrom, transversalni mijelitis ^q		
Krvožilni poremećaji			
često			venski tromboembolijski događaji ^{i,r}
rijetko		duboka venska tromboza ^s	
Srčani poremećaji			
manje često	miokarditis	akutni infarkt miokarda ^{t,u} , miokarditis ^c	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
vrlo često	kašalj/produktivan kašalj	kašalj/produktivan kašalj	kašalj/produktivan kašalj, dispneja ^{i,v}
često	pneumonitis ^{c,w} , disfonija	pneumonitis ^{c,w} , disfonija	pneumonitis, disfonija
manje često	intersticijska bolest pluća	intersticijska bolest pluća ^c , plućna embolija ^s	intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava			
vrlo često	proljev, bol u abdomenu ^x	proljev, bol u abdomenu ^x , konstipacija, mučnina, povraćanje	proljev, bol u abdomenu ^x , konstipacija ^h , mučnina ^h , povraćanje ^h , stomatitis ^h
često		stomatitis ^y , kolitis ^z	dispepsija ⁱ , kolitis ^z
manje često	kolitis ^{c,z} , pankreatitis ^{aa}	pankreatitis ^{aa} , egzokrina insuficijencija gušterače	
rijetko	celijakija ^q , egzokrina insuficijencija gušterače	celijakija ^q	
Poremećaji jetre i žuči			
vrlo često		povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ili povišene vrijednosti alanin	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ili povišene vrijednosti alanin aminotransferaze

		aminotransferaze ^{bb}	
često	hepatitis ^{c,cc} , povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ili povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^{c,bb}	hepatitis ^{c,cc}	
manje često			hepatitis ^{cc}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
vrlo često	osip ^{dd} , pruritus	osip ^{dd} , alopecija, pruritus	osip ^{dd} , alopecija ^h , pruritus
često	noćno znojenje	dermatitis	dermatitis ^{ee}
manje često	dermatitis, psorijaza, pemfigoid ^{ff}	pemfigoid ^{ff} , noćno znojenje, psorijaza	noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
vrlo često	artralgija	artralgija	artralgija ^h , mialgija
često	mialgija	mialgija	
manje često	miozitis ^{gg} , imunološki uzrokovan artritis ^{hh}	imunološki uzrokovan artritis ^{hh} , miozitis ^{gg}	miozitis
rijetko	polimiozitis ⁱⁱ , reumatska polimialgija	reumatska polimialgija ^{jj}	reumatska polimialgija ^{jj}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
vrlo često			povišene vrijednosti kreatinina u krvi
često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi, dizurija	povišene vrijednosti kreatinina u krvi, dizurija	dizurija
manje često	nefritis ^{kk} , neinfektivni cistitis	neinfektivni cistitis, nefritis ^{kk}	neinfektivni cistitis ^h
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
vrlo često	pireksija	pireksija, umor ^{ll}	pireksija, umor ^h , periferni edem ^{mm}
često	periferni edem ^{mm}	periferni edem ^{mm}	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			
često	reakcija povezana s infuzijom ⁿⁿ	reakcija povezana s infuzijom ⁿⁿ	reakcija povezana s infuzijom

Učestalosti nuspojava možda se ne mogu u potpunosti pripisati samo durvalumabu, već su na njih možda utjecali i podležuća bolest ili drugi lijekovi koji su se primjenjivali u kombinaciji s durvalumabom.

* ispitivanje cjelokupnog liječenja, koje čini do šest 21-dnevnih ciklusa kemoterapije utemeljene na platini u kombinaciji s lijekom IMFINZI, a zatim primjena lijeka IMFINZI u kombinaciji s olaparibom

^a uključuje laringitis, nazofaringitis, peritonizilarni apsces, faringitis, rinitis, sinusitis, tonzilitis, traheobronhitis i infekciju gornjih dišnih putova

^b uključuje pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, pneumoniju, adenovirusnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, citomegalovirusnu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu bakterijama roda *Haemophilus*, pneumokoknu pneumoniju, streptokoknu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu gljivicama roda *Candida*, pneumoniju uzrokovanu bakterijama roda *Klebsiella* i pneumoniju uzrokovanu bakterijama roda *Legionella*

^c uključujući smrtni ishod

^d uključuje gingivitis, infekciju usne šupljine, periodontitis, upalu zubne pulpe (pulpitis), zubni apsces i zubnu infekciju

^e uključuje leukopeniju i smanjen broj bijelih krvnih stanica

^f uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila

^g uključuje trombocitopeniju i smanjen broj trombocita

^h odnosi se samo na nuspojave kemoterapije u ispitivanju DUO-E

ⁱ odnosi se samo na nuspojave olapariba u ispitivanju DUO-E

- ^j uključuje preosjetljivost na lijek i preosjetljivost
- ^k uključuje autoimunu hipotireozu, hipotireozu, imunološki uzrokovanu hipotireozu, povišene vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi
- ^l uključuje hipertireozu, Gravesovu bolest, imunološki uzrokovanu hipertireozu i snižene vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču u krvi
- ^m uključuje autoimuni tireoiditis, imunološki uzrokovan tireoiditis, tireoiditis i subakutni tireoiditis
- ⁿ uključuje perifernu neuropatiju, paresteziju i perifernu senzornu neuropatiju
- ^o uključuje disgeuziju i poremećaj osjeta okusa
- ^p uključuje encefalitis, autoimuni encefalitis, imunološki uzrokovan encefalitis i neinfektivni encefalitis
- ^q događaji su prijavljeni na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet
- ^r uključuje duboku vensku trombozu, emboliju, vensku emboliju, trombozu zdjelčnih vena, površinsku vensku trombozu i trombozu
- ^s nuspojava zabilježena samo uz oksaliplatin u ispitivanju MATTERHORN
- ^t nuspojava zabilježena samo uz 5-FU u ispitivanju MATTERHORN
- ^u uključuje akutni koronarni sindrom, akutni infarkt miokarda, infarkt miokarda, ishemiju miokarda i bolest koronarnih arterija
- ^v uključuje dispneju i dispneju pri naporu
- ^w uključuje pneumonitis i imunološki uzrokovanu bolest pluća
- ^x uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u slabinama
- ^y uključuje stomatitis i upalu sluznice
- ^z uključuje kolitis, enteritis, enterokolitis, imunološki uzrokovan enterokolitis i proktitis
- ^{aa} uključuje pankreatitis, akutni pankreatitis, nekrotizirajući pankreatitis i imunološki uzrokovan pankreatitis
- ^{bb} uključuje povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima i povišene vrijednosti transaminaza
- ^{cc} uključuje hepatitis, autoimuni hepatitis, toksični hepatitis, akutni hepatitis, hepatotoksičnost, imunološki uzrokovan hepatitis i hepatičku citolizu.
- ^{dd} uključuje eritemski osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip, eritem, ekcem i osip
- ^{ee} uključuje dermatitis i imunološki uzrokovan dermatitis
- ^{ff} uključuje pemfigoid, bulozni dermatitis i pemfigus. Prijavljena učestalost iz završenih ispitivanja i onih koja su u tijeku je „manje često”.
- ^{gg} uključuje miozitis i rabdomiolizu
- ^{hh} uključuje autoimuni artritis, imunološki uzrokovan artritis, poliartritis i reumatoidni artritis
- ⁱⁱ polimiozitis (sa smrtnim ishodom) opažen je u jednog bolesnika liječenog lijekom IMFINZI u sponzoriranom kliničkom ispitivanju koje je u tijeku, a koje nije obuhvaćeno objedinjenim skupom podataka
- ^{jj} nije opaženo u objedinjenom skupu podataka za IMFINZI + kemoterapiju ni u skupu podataka za kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI + olaparib, ali je opaženo u drugim kliničkim ispitivanjima čiji je naručitelj AstraZeneca
- ^{kk} uključuje autoimuni nefritis, tubulointersticijski nefritis, nefritis, glomerulonefritis, membranski glomerulonefritis i imunološki uzrokovan nefritis
- ^{ll} uključuje umor i asteniju
- ^{mm} uključuje periferni edem i periferno oticanje
- ⁿⁿ uključuje reakciju povezanu s infuzijom i urtikariju koja nastupa na dan primjene ili 1 dan nakon primjene

Tablica 4. Nuspojave kod bolesnika liječenih lijekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom

	IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini	IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 300 mg
Infekcije i infestacije		
vrlo često	infekcije gornjih dišnih putova ^a , pneumonija ^b	

	IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini	IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 300 mg
često	gripa, oralna kandidijaza	infekcije gornjih dišnih putova ^a , pneumonija ^b , gripa, infekcije zuba i mekog tkiva u usnoj šupljini ^c
manje često	infekcije zuba i mekog tkiva u usnoj šupljini ^c	oralna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
vrlo često	anemija ^d , neutropenija ^{d,e} , trombocitopenija ^{d,f} , leukopenija ^{d,g}	
često	febrilna neutropenija ^d , pancitopenija ^d	
manje često	imuna trombocitopenija	
nepoznato		imuna trombocitopenija ^h
Endokrini poremećaji		
vrlo često	hipotireoza ⁱ	hipotireoza ⁱ
često	hipertireoza ^j , insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipopituitarizam/hipofizitis, tireoiditis ^k	hipertireoza ^j , tireoiditis ^k , insuficijencija nadbubrežnih žlijezda
manje često	dijabetes insipidus, šećerna bolest tipa 1	hipopituitarizam/hipofizitis
nepoznato		dijabetes insipidus ^h , šećerna bolest tipa 1 ^h
Poremećaji oka		
manje često	uveitis	
rijetko		uveitis ^h
Poremećaji metabolizma i prehrane		
vrlo često	smanjen tek ^d	
Poremećaji živčanog sustava		
često	periferna neuropatija ^{d,l}	
manje često	encefalitis ^m	miastenija gravis, meningitis
nepoznato	miastenija gravis ⁿ , Guillain-Barréov sindrom ⁿ , meningitis ⁿ , transverzalni mijelitis ^o	Guillain-Barréov sindrom ^h , encefalitis ^h , transverzalni mijelitis ^o
Srčani poremećaji		
manje često	miokarditis ^p	miokarditis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
vrlo često	kašalj/produktivan kašalj	kašalj/produktivan kašalj
često	pneumonitis ^q , disfonija	pneumonitis ^q
manje često	intersticijska bolest pluća	disfonija, intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava		
vrlo često	mučnina ^d , proljev, konstipacija ^d , povraćanje ^d	proljev, bol u abdomenu ^r
često	stomatitis ^{d,s} , povišene vrijednosti amilaze, bol u abdomenu ^r , povišene vrijednosti lipaze, kolitis ^t , pankreatitis ^u	povišene vrijednosti lipaze, povišene vrijednosti amilaze, kolitis ^t , pankreatitis ^u
rijetko	celijakija ⁿ	celijakija ^h
nepoznato	perforacija crijeva ⁿ , perforacija debelog crijeva ⁿ	perforacija crijeva ^h , perforacija debelog crijeva ^h
Poremećaji jetre i žuči		

	IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini	IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 300 mg
vrlo često	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^v	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze / povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^v
često	hepatitis ^w	hepatitis ^w
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
vrlo često	alopecija ^d , osip ^x , pruritus	osip ^x , pruritus
često		dermatitis ^y , noćno znojenje
manje često	dermatitis, noćno znojenje, pemfigoid	pemfigoid
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
vrlo često	artralgija	
često	mialgija	mialgija
manje često	miozitis ^z , polimiozitis ^z , imunološki uzrokovan artritis ⁿ	miozitis ^z , polimiozitis ^z , imunološki uzrokovan artritis, reumatska polimialgija
nepoznato	reumatska polimialgija ⁿ	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi, dizurija	povišene vrijednosti kreatinina u krvi, dizurija
manje često	nefritis, neinfektivni cistitis	nefritis ^{aa}
nepoznato		neinfektivni cistitis ^h
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
vrlo često	umor ^d , pireksija	pireksija, periferni edem ^{bb}
često	periferni edem ^{bb}	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		
često	reakcija povezana s infuzijom ^{cc}	reakcija povezana s infuzijom ^{cc}

^a Uključuje laringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinusitis, tonzilitis, traheobronhitis i infekciju gornjih dišnih putova.

^b Uključuje pneumoniju uzrokovanu gljivicom *Pneumocystis jirovecii*, pneumoniju i bakterijsku pneumoniju.

^c Uključuje periodontitis, pulpitis, zubni apsces i zubnu infekciju.

^d Odnosi se samo na nuspojave kemoterapije u ispitivanju POSEIDON.

^e Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^f Uključuje smanjen broj trombocita i trombocitopeniju.

^g Uključuje leukopeniju i smanjen broj bijelih krvnih stanica.

^h Nuspojava nije opažena u objedinjenom skupu podataka o primjeni kod HCC-a, već je prijavljena kod bolesnika koji su primali IMFINZI ili IMFINZI + tremelimumab u kliničkim ispitivanjima čiji je naručitelj AstraZeneca.

ⁱ Uključuje povišene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona u krvi, hipotireozu i imunološki uzrokovanu hipotireozu.

^j Uključuje snižene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona u krvi i hipertireozu.

^k Uključuje autoimuni tireoiditis, imunološki uzrokovan tireoiditis, tireoiditis i subakutni tireoiditis.

^l Uključuje perifernu neuropatiju, paresteziju i perifernu senzornu neuropatiju.

^m Uključuje encefalitis i autoimuni encefalitis.

ⁿ Nuspojava nije opažena u ispitivanju POSEIDON, već je prijavljena kod bolesnika koji su primali IMFINZI ili IMFINZI + tremelimumab u kliničkim ispitivanjima izvan ispitivanja POSEIDON

^o Prijavljeno u ispitivanjima izvan ispitivanja POSEIDON i objedinjenog skupa podataka o primjeni kod HCC-a.

^p Uključuje autoimuni miokarditis.

^q Uključuje imunološki uzrokovan pneumonitis i pneumonitis.

^r Uključuje bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u slabinama.

^s Uključuje upalu sluznice i stomatitis.

^t Uključuje kolitis, enteritis i enterokolitis.

- ^u Uključuje autoimuni pankreatitis, pankreatitis i akutni pankreatitis.
- ^v Uključuje povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima i povišene vrijednosti transaminaza.
- ^w Uključuje autoimuni hepatitis, hepatitis, hepatocelularno oštećenje, hepatotoksičnost, akutni hepatitis i imunološki uzrokovan hepatitis.
- ^x Uključuje ekcem, eritem, osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip i pustularni osip.
- ^y Uključuje dermatitis i imunološki uzrokovan dermatitis.
- ^z Uključuje rabdomiolizu, miozitis i polimiozitis.
- ^{aa} Uključuje autoimuni nefritis i imunološki uzrokovan nefritis.
- ^{bb} Uključuje periferni edem i periferno oticanje.
- ^{cc} Uključuje reakciju povezanu s infuzijom i urtikariju.

Opis odabranih nuspojava

IMFINZI se povezuje s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Većina njih, uključujući teške reakcije, povukla se nakon uvođenja odgovarajuće terapije i/ili prilagodbe liječenja. Podaci za sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave odnose se na objedinjene podatke o sigurnosti lijeka IMFINZI u monoterapiji prikupljene kod 4642 bolesnika uključena u ispitivanja PACIFIC, HIMALAYA i ADRIATIC i dodatna ispitivanja kod bolesnika s različitim solidnim tumorima u indikacijama za koje durvalumab nije odobren. U svim se ispitivanjima IMFINZI primjenjivao u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 20 mg/kg svaka 4 tjedna ili 1500 mg svaka 3 odnosno 4 tjedna. Pojediniosti o značajnim nuspojavama lijeka IMFINZI kod primjene u kombinaciji s kemoterapijom navedene su ako su zabilježene klinički značajne razlike u odnosu na IMFINZI u monoterapiji.

Podaci o sljedećim imunološki uzrokovanim nuspojavama temelje se i na podacima prikupljenima kod 2280 bolesnika koji su primali IMFINZI u dozi od 20 mg/kg svaka 4 tjedna u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 1 mg/kg ili IMFINZI u dozi od 1500 mg u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg svaka 4 tjedna. Pojediniosti o značajnim nuspojavama lijeka IMFINZI primijenjenog u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini navedene su ako su opažene klinički značajne razlike u odnosu na IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom.

Podaci o sljedećim imunološki uzrokovanim nuspojavama odražavaju i sigurnost lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 300 mg na temelju objedinjene baze podataka o sigurnosti prikupljenih kod 462 bolesnika s HCC-om (objedinjeni podaci o primjeni kod HCC-a). U tim se dvama ispitivanjima IMFINZI primjenjivao u dozi od 1500 mg u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 300 mg svaka 4 tjedna.

Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelovima 4.2 i 4.4.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI (n = 4642, više vrsta tumora) imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 147 (3,2%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 37 (0,8%) bolesnika, događaje 4. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika i događaje 5. stupnja kod 10 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 56 dana (raspon: 1 – 1308 dana). Stotinu i četrnaest (114) od 147 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan), a 4 bolesnika primala su i druge imunosupresive, uključujući infliksimab i ciklosporin. Primjena lijeka IMFINZI prekinuta je kod 60 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 85 bolesnika.

Imunološki uzrokovan pneumonitis češće se javljao kod bolesnika iz ispitivanja PACIFIC koji su dovršili liječenje kemoradioterapijom unutar 1 – 42 dana prije uvođenja ispitivane terapije (10,7%) nego kod ostalih bolesnika uključenih u bazu objedinjenih podataka o sigurnosti (1,0%).

U ispitivanju PACIFIC (n = 475 u skupini liječenoj lijekom IMFINZI te n = 234 u skupini koja je primala placebo), imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 47 (9,9%) bolesnika liječenih

lijekom IMFINZI te 14 (6,0%) bolesnika koji su primali placebo, uključujući događaje 3. stupnja kod 9 (1,9%) bolesnika liječenih lijekom IMFINZI naspram 6 (2,6%) bolesnika koji su primali placebo te događaje 5. stupnja (sa smrtnim ishodom) kod 4 (0,8%) bolesnika liječenih lijekom IMFINZI naspram 3 (1,3%) bolesnika koja su primala placebo. Medijan vremena do nastupa u skupini liječenoj lijekom IMFINZI iznosio je 46 dana (raspon: 2 – 342 dana), naspram 57 dana (raspon: 26 – 253 dana) u skupini koja je primala placebo. Svi bolesnici u skupini liječenoj lijekom IMFINZI primali su sistemske kortikosteroide, uključujući 30 bolesnika koji su primali visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan), a 2 su bolesnika primala i infliksimab. Svi bolesnici u skupini koja je primala placebo liječili su se sistemskim kortikosteroidima, uključujući 12 bolesnika koji su primali visoke doze kortikosteroida, a 1 bolesnik također je primao ciklofosfamid i takrolimus. Nuspojava se povukla kod 29 bolesnika liječenih lijekom IMFINZI i 6 bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanju ADRIATIC među bolesnicima s LS-SCLC-om (n=262 u skupini liječenoj lijekom IMFINZI te n=265 u skupini koja je primala placebo) imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 31 (11,8%) bolesnika liječenog lijekom IMFINZI te 8 (3,0%) bolesnika koji su primali placebo, uključujući događaje 3. stupnja kod 5 (1,9%) bolesnika liječenih lijekom IMFINZI u odnosu na 1 (0,4%) bolesnika koji je primalo placebo te događaje 5. stupnja (sa smrtnim ishodom) kod 1 (0,4%) bolesnika liječenog lijekom IMFINZI. Medijan vremena do nastupa u skupini liječenoj lijekom IMFINZI iznosio je 55 dana (raspon: 1 – 375 dana) u odnosu na 65,5 dana (raspon: 24 – 124 dana) u skupini koja je primala placebo. Svi bolesnici u skupini liječenoj lijekom IMFINZI primali su sistemske kortikosteroide, uključujući 25 bolesnika koji su primali visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan), a 1 je bolesnik primao i infliksimab. Svi bolesnici u skupini koja je primala placebo liječili su se sistemskim kortikosteroidima, uključujući 7 bolesnika koji su primali visoke doze kortikosteroida. Nuspojava se povukla kod 18 bolesnika liječenih lijekom IMFINZI i 3 bolesnika koja su primala placebo.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 86 (3,8%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 30 (1,3%) bolesnika, događaj 4. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika i događaje 5. stupnja (smrtonosne) kod 7 (0,3%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 8 – 912 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 79 od 86 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Sedam bolesnika usto je primalo i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 39 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 51 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 6 (1,3%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika i događaj 5. stupnja (smrtonosan) kod 1 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 29 dana (raspon: 5 – 774 dana). Šest bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 5 od tih 6 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Jedan je bolesnik usto primao i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 2 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 3 bolesnika.

U ispitivanju DUO-E, među 238 bolesnika liječenih kemoterapijom utemeljenom na platini u kombinaciji s lijekom IMFINZI, a zatim lijekom IMFINZI u kombinaciji s olaparibom (skupina koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI + olaparib), imunološki uzrokovan pneumonitis javio se kod 5 (2,1%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 3 (1,3%) bolesnice. Medijan vremena do nastupa iznosio je 85 dana (raspon: 65 – 321 dan). Pet bolesnica bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, uključujući 4 bolesnice koje su primale visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Nuspojava se povukla kod svih 5 bolesnica.

Imunološki uzrokovan hepatitis

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovan hepatitis javio se kod 120 (2,6%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 70 (1,5%) bolesnika, događaj 4. stupnja kod 9 (0,2%) bolesnika i događaje 5. stupnja (sa smrtnim ishodom) kod

6 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 36 dana (raspon: 1 – 644 dana). Devedeset i četiri (94) od 120 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroidea (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan). Devet je bolesnika primalo i druge imunosupresive, uključujući mikofenolat. Primjena lijeka IMFINZI prekinuta je kod 30 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 56 bolesnika.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovan hepatitis javio se kod 80 (3,5%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 48 (2,1%) bolesnika, događaje 4. stupnja kod 8 (0,4%) bolesnika i događaje 5. stupnja (smrtonosne) kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 36 dana (raspon: 1 – 533 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 68 od 80 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroidea (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Osam bolesnika usto je primalo i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 27 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 47 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovan hepatitis javio se kod 34 (7,4%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 20 (4,3%) bolesnika, događaj 4. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika i događaje 5. stupnja (smrtonosne) kod 3 (0,6%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 29 dana (raspon: 13 – 313 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 32 od ta 34 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroidea (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Devet bolesnika usto je primalo i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 10 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 13 bolesnika.

Imunološki uzrokovan kolitis

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovan kolitis ili proljev javio se kod 79 (1,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 15 (0,3%) bolesnika i događaje 4. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 72 dana (raspon: 1 – 920 dana). Pedeset i pet (55) od 79 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroidea (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan). Pet je bolesnika primalo i druge imunosupresive, uključujući infliksimab i mikofenolat. Primjena lijeka IMFINZI prekinuta je kod 15 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 54 bolesnika.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovan kolitis ili proljev javili su se kod 167 (7,3%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 76 (3,3%) bolesnika i događaje 4. stupnja kod 3 (0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 3 – 906 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 151 od 167 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroidea (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Dvadeset i dva (22) bolesnika usto su primala i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 54 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 141 bolesnika.

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom nisu često prijavljene perforacija crijeva i perforacija debelog crijeva.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovan kolitis ili proljev javili su se kod 31 (6,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 17 (3,7%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 23 dana (raspon: 2 – 479 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 28 od 31 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroidea (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Četiri bolesnika usto su primala i druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 5 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 29 bolesnika.

Kod bolesnika koji su primali IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (rijetko) je opažena perforacija crijeva u ispitivanjima koja nisu obuhvaćena objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Imunološki uzrokovana hipotireoza

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovana hipotireoza javila se kod 384 (8,3%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod

7 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 90,5 dana (raspon: 1 – 951 dan). Od 384 bolesnika, njih 379 primalo je hormonsku nadomjesnu terapiju, a 7 je bolesnika za imunološki uzrokovanu hipotireozu najprije primalo visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan). Jedan je bolesnik prekinuo primjenu lijeka IMFINZI zbog imunološki uzrokovane hipotireoze. Nuspojava se povukla kod 79 bolesnika.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovana hipotireoza javila se kod 209 (9,2%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 6 (0,3%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 85 dana (raspon: 1 – 624 dana). Trinaest (13) bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 8 od tih 13 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 3 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 52 bolesnika. Imunološki uzrokovanoj hipotireozu prethodili su imunološki uzrokovana hipotireoza kod 25 bolesnika odnosno imunološki uzrokovan tireoiditis kod 2 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovana hipotireoza javila se kod 46 (10,0%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 85 dana (raspon: 26 – 763 dana). Jedan je bolesnik primao visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Svi su bolesnici morali primati drugu terapiju, uključujući hormonsku nadomjesnu terapiju. Nuspojava se povukla kod 6 bolesnika. Kod 4 je bolesnika imunološki uzrokovanoj hipotireozu prethodila imunološki uzrokovana hipertireoza.

Imunološki uzrokovana hipertireoza

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI, imunološki uzrokovana hipertireoza javila se kod 76 (1,6%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 43 dana (raspon: 1 – 253 dana). Sedamdeset i jedan (71) od 76 bolesnika primao je farmakoterapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator), a 15 bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, od kojih je njih 8 primalo visoke doze sistemskih kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan). Kod jednog je bolesnika prekinuta primjena lijeka IMFINZI zbog imunološki uzrokovane hipertireoze. Nuspojava se povukla kod 62 bolesnika. Kod 31 se bolesnika nakon hipertireoze razvila hipotireoza.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovana hipertireoza javila se kod 62 (2,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 5 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 33 dana (raspon: 4 – 176 dana). Osamnaest (18) bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 11 od tih 18 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Pedeset i tri (53) bolesnika morala su primati drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator). Jedan je bolesnik prekinuo liječenje zbog hipertireoze. Nuspojava se povukla kod 47 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovana hipertireoza javila se kod 21 (4,5%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 30 dana (raspon: 13 – 60 dana). Četiri bolesnika bila su liječena sistemskim kortikosteroidima i sva su četiri primala visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Dvadeset (20) bolesnika moralo je primati drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator). Jedan je bolesnik prekinuo liječenje zbog hipertireoze. Nuspojava se povukla kod 17 bolesnika.

Imunološki uzrokovan tireoiditis

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovan tireoiditis javio se kod 21 (0,5%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 14 – 217 dana). Osamnaest (18) od 21 bolesnika primalo je hormonsku nadomjesnu terapiju, a 3 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan). Kod jednog je bolesnika prekinuta primjena lijeka IMFINZI zbog imunološki uzrokovanog tireoiditisa. Nuspojava se povukla kod 8 bolesnika. Kod 5 se bolesnika nakon tireoiditisa razvila hipotireoza.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovan tireoiditis javio se kod 15 (0,7%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 57 dana (raspon: 22 – 141 dan). Pet bolesnika bilo je liječeno sistemskim kortikosteroidima, a 2 od tih 5 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Trinaest (13) bolesnika moralo je primati drugu terapiju, uključujući hormonsku nadomjesnu terapiju, tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorat, blokator kalcijevih kanala ili beta-blokator. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog imunološki uzrokovanog tireoiditisa. Nuspojava se povukla kod 5 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovan tireoiditis javio se kod 6 (1,3%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 56 dana (raspon: 7 – 84 dana). Dva bolesnika bila su liječena sistemskim kortikosteroidima, a 1 od ta 2 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Svi su bolesnici morali primati drugu terapiju, uključujući hormonsku nadomjesnu terapiju. Nuspojava se povukla kod 2 bolesnika.

Imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda javila se kod 24 (0,5%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 8 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 157,5 dana (raspon: 20 – 547 dana). Sva 24 bolesnika bila su liječena sistemskim kortikosteroidima, a 8 od ta 24 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan). Jedan je bolesnik prekinuo primjenu lijeka IMFINZI zbog imunološki uzrokovane insuficijencije nadbubrežnih žlijezda. Nuspojava se povukla kod 6 bolesnika.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda javila se kod 33 (1,4%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 16 (0,7%) bolesnika i događaj 4. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 105 dana (raspon: 20 – 428 dana). Trideset i dva (32) bolesnika bila su liječena sistemskim kortikosteroidima, a 10 od ta 32 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 1 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 11 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda javila se kod 6 (1,3%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 64 dana (raspon: 43 – 504 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 1 od tih 6 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Nuspojava se povukla kod 2 bolesnika.

Imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1 javila se kod 5 (0,1%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 3 (0,1%) bolesnika i događaj 4. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Vrijeme do nastupa iznosilo je 43 dana (raspon: 29 – 631 dan). Kod svih 5 bolesnika bila je potrebna inzulinska terapija. Primjena lijeka IMFINZI trajno je prekinuta kod jednog bolesnika. Jedan se bolesnik oporavio, a jedan se oporavio s posljedicama.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovana šećerna bolest tipa 1 javila se kod 6 (0,3%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika i događaje 4. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 58 dana (raspon: 7 – 220 dana). Svim je bolesnicima bio potreban inzulin. Liječenje je prekinuto kod 1 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 1 bolesnika.

Imunološki uzrokovan hipofizitis/hipopituitarizam

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovan hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 6 (0,1%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 5 (0,1%) bolesnika. Vrijeme do nastupa događaja iznosilo je 85 dana (raspon: 44 – 225 dana). Tri su bolesnika primala visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan), kod 3 je bolesnika prekinuta primjena lijeka IMFINZI zbog imunološki uzrokovanog hipofizitisa/hipopituitarizma, a nuspojava se povukla kod jednog bolesnika.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovan hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 16 (0,7%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 8 (0,4%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 123 dana (raspon: 63 – 388 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 8 od 16 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Četiri bolesnika morala su primati i endokrinu terapiju. Liječenje je prekinuto kod 2 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 7 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovan hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 5 (1,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa događaja iznosio je 149 dana (raspon: 27 – 242 dana). Četiri su bolesnika bila liječena sistemskim kortikosteroidima, a 1 od ta 4 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Tri su bolesnika morala primati i endokrinu terapiju. Nuspojave su se povukle kod 2 bolesnika.

Imunološki uzrokovan nefritis

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovan nefritis javio se kod 17 (0,4%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 4 (0,1%) bolesnika i događaje 4. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 84 dana (raspon: 4 – 393 dana). Dvanaest bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan), a jedan je bolesnik primao i mikofenolat. Primjena lijeka IMFINZI prekinuta je kod 7 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 8 bolesnika.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovan nefritis javio se kod 9 (0,4%) bolesnika, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (< 0,1%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 79 dana (raspon: 39 – 183 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 7 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 3 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 5 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovan nefritis javio se kod 4 (0,9%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 2 (0,4%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 53 dana (raspon: 26 – 242 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 3 od ta 4 bolesnika primala su visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 2 bolesnika. Nuspojava se povukla kod 3 bolesnika.

Imunološki uzrokovan osip

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javio se kod 74 (1,6%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 20 (0,4%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 56 dana (raspon: 4 – 600 dana). Trideset i sedam (37) od ta 74 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalent na dan). Primjena lijeka IMFINZI prekinuta je kod 5 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 46 bolesnika.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 112 (4,9%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 17 (0,7%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 35 dana (raspon: 1 – 778 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim

kortikosteroidima, a 57 od 112 bolesnika primao je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Liječenje je prekinuto kod 10 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 65 bolesnika.

Prema objedinjenim podacima o primjeni kod HCC-a (n = 462), imunološki uzrokovan osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 26 (5,6%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 9 (1,9%) bolesnika i događaj 4. stupnja kod 1 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 25 dana (raspon: 2 – 933 dana). Svi su bolesnici bili liječeni sistemskim kortikosteroidima, a 14 od tih 26 bolesnika primalo je visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Jedan je bolesnik primao druge imunosupresive. Liječenje je prekinuto kod 3 bolesnika. Nuspojave su se povukle kod 19 bolesnika.

U ispitivanju DUO-E, među 238 bolesnica liječenih kemoterapijom utemeljenom na platini u kombinaciji s lijekom IMFINZI, a zatim lijekom IMFINZI u kombinaciji s olaparibom (skupina koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI + olaparib), imunološki uzrokovan osip javio se kod 8 (3,4%) bolesnica, uključujući događaj 3. stupnja kod 2 (0,8%) bolesnice. Medijan vremena do nastupa iznosio je 155 dana (raspon: 2 – 308 dana). Sve su bolesnice primale visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona na dan ili ekvivalent). Nuspojava se povukla kod svih 8 bolesnica.

Reakcije na infuziju

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti monoterapije lijekom IMFINZI reakcije na infuziju javile su se kod 70 (1,5%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 6 (0,1%) bolesnika. Nije zabilježen nijedan događaj 4. ili 5. stupnja.

U bazi objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom (n = 2280) reakcije na infuziju javile su se kod 45 (2,0%) bolesnika, uključujući događaje 3. stupnja kod 2 (< 0,1%) bolesnika. Nije bilo događaja 4. ni 5. stupnja.

U ispitivanju DUO-E, među 238 bolesnica liječenih kemoterapijom utemeljenom na platini u kombinaciji s lijekom IMFINZI, a zatim lijekom IMFINZI u kombinaciji s olaparibom (skupina koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI + olaparib) reakcije na infuziju javile su se kod 13 (5,5%) bolesnica, uključujući događaj 3. stupnja kod 1 (0,4%) bolesnice. Nije zabilježen nijedan događaj 4. ili 5. stupnja.

Izolirana aplazija crvene krvne loze

Izolirana aplazija crvene krvne loze (PRCA) prijavljena je kod primjene lijeka IMFINZI u kombinaciji s olaparibom. U kliničkom ispitivanju u bolesnica s rakom endometrija liječenih lijekom IMFINZI u kombinaciji s olaparibom incidencija izolirane aplazije crvene krvne loze iznosila je 1,6%. Svi su događaji bili 3. ili 4. stupnja prema CTCAE kriterijima. Događaji su se mogli zbrinuti nakon prekida primjene i lijeka IMFINZI i olapariba. Većina događaja zbrinuta je transfuzijom krvi i imunosupresijom te je došlo do oporavka; nije zabilježen nijedan događaj sa smrtnim ishodom. Za informacije o liječenju vidjeti dio 4.4.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Među bolesnicima liječenima lijekom IMFINZI u monoterapiji, udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja u laboratorijskim nalazima do 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 3,7% za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 5,7% za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 0,9% za povišene vrijednosti kreatinina u krvi, 4,8% za povišene vrijednosti amilaze i 8,2% za povišene vrijednosti lipaze. Udio bolesnika kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\leq$ GGN do vrijednosti $>$ GGN bilo kojeg stupnja težine iznosio je 20%, dok je udio onih kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\geq$ DGN do vrijednosti $<$ DGN bilo kojeg stupnja težine iznosio 18,2%.

Među bolesnicima liječenima lijekom IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom, udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja u laboratorijskim nalazima do 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu

vrijednost bio je sljedeći: 4,2% za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 3,4% za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 4,0% za povišene vrijednosti kreatinina u krvi, 6,0% za povišene vrijednosti amilaze, 12,1% za povišene vrijednosti lipaze i 2,3% za povišene vrijednosti bilirubina. Udio bolesnika kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\leq$ GGN do vrijednosti $>$ GGN bilo kojeg stupnja težine iznosio je 22,8%, dok je udio onih kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\geq$ DGN do vrijednosti $<$ DGN bilo kojeg stupnja težine iznosio 22,6%.

Među bolesnicima liječenima lijekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja u laboratorijskim nalazima do 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 6,2% za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 5,2% za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 4,0% za povišene vrijednosti kreatinina u krvi, 9,4% za povišene vrijednosti amilaze i 13,6% za povišene vrijednosti lipaze. Udio bolesnika kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\leq$ GGN do vrijednosti $>$ GGN iznosio je 24,8%, dok je udio onih kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\geq$ DGN do vrijednosti $<$ DGN iznosio 32,9%.

Među bolesnicima liječenima lijekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja u laboratorijskim nalazima do 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 5,1% za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 5,8% za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, 1,0% za povišene vrijednosti kreatinina u krvi, 5,9% za povišene vrijednosti amilaze i 11,3% za povišene vrijednosti lipaze. Udio bolesnika kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\leq$ GGN do vrijednosti $>$ GGN iznosio je 4,2%, dok je udio onih kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\geq$ DGN do vrijednosti $<$ DGN iznosio 17,2%.

Među bolesnicima liječenima kemoterapijom utemeljenom na platini u kombinaciji s lijekom IMFINZI, a zatim lijekom IMFINZI u kombinaciji s olaparibom (skupina koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI + olaparib) udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja u laboratorijskim nalazima do 3. ili 4. stupnja u odnosu na početnu vrijednost bio je sljedeći: 3,8% za povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 3,4% za povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze te 1,7% za povišene vrijednosti kreatinina u krvi. Udio bolesnika kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\leq$ GGN do vrijednosti $>$ GGN iznosio je 28,6%, dok je udio onih kod kojih je zabilježeno pogoršanje vrijednosti TSH-a od početne vrijednosti koja je bila $\geq$ DGN do vrijednosti $<$ DGN iznosio 20,1%.

Imunogenost

Imunogenost lijeka IMFINZI u monoterapiji temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima kod 3069 bolesnika liječenih samo lijekom IMFINZI u dozi od 10 mg/kg svaka 2 tjedna odnosno 20 mg/kg svaka 4 tjedna kod kojih se mogla provesti ocjena prisutnosti protutijela na lijek. Osamdeset i četiri (84) bolesnika (2,7%) bila su pozitivna na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela na durvalumab pronađena su kod 0,5% (16/3069) bolesnika. Prisutnost protutijela na lijek nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku ili sigurnost. Broj bolesnika nedovoljan je za određivanje kako protutijela na lijek utječu na djelotvornost.

U nekoliko ispitivanja faze III među bolesnicima koji su primali IMFINZI u kombinaciji s drugim lijekovima 0% – 10,1% njih imalo je protutijela na lijek koja su se javila tijekom liječenja. Neutralizirajuća protutijela na durvalumab utvrđena su kod 0% – 1,7% bolesnika koji su primali IMFINZI u kombinaciji s drugim lijekovima. Prisutnost protutijela na lijek nije primjetno utjecala na farmakokinetiku ni sigurnost.

Starije osobe

Nisu prijavljene ukupne razlike u sigurnosti između starijih osoba ($\geq$ 65 godina) i mlađih bolesnika.

Podaci o sigurnosti kod bolesnika u dobi od 75 i više godina iz ispitivanja PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, NIAGARA i MATTERHORN previše su ograničeni da bi se na temelju njih mogli donijeti zaključci za tu populaciju.

Među bolesnicima s metastatskim NSCLC-om koji su u ispitivanju POSEIDON primali prvu liniju terapije prijavljene su određene razlike u sigurnosti između starijih (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika. Podaci o sigurnosti kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina ograničeni su na ukupno 74 bolesnika. Zabilježena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava i veća stopa prekida primjene bilo koje od ispitivanih terapija zbog nuspojava kod 35 bolesnika u dobi od 75 ili više godina koji su primali IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini (45,7% odnosno 28,6%) nego kod 39 bolesnika u dobi od 75 ili više godina koji su primali samo kemoterapiju utemeljenu na platini (35,9% odnosno 20,5%).

Među bolesnicima s resektabilnim NSCLC-om u ispitivanju AEGEAN prijavljene su određene razlike u sigurnosti između starijih (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika. Podaci o sigurnosti kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina ograničeni su na ukupno 86 bolesnika u objema liječenim skupinama. Zabilježena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina koji su primali IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na one koji su primali samo kemoterapiju (26,5% naspram 10,8%). Zabilježena je veća učestalost prekida primjene bilo koje od ispitivanih terapija zbog nuspojava kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina koji su primali IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na one koji su primali samo kemoterapiju (16,3% naspram 8,1%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju durvalumabom. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, PD-1/PDL-1 (Protein/ligand programirane stanične smrti 1) inhibitori. ATK oznaka: L01FF03.

Mehanizam djelovanja

Ekspresija proteina liganda-1 programirane stanične smrti (engl. *programmed cell death ligand-1*, PD-L1) adaptivan je imunosni odgovor koji pomaže tumorima izbjeći da ih imunosni sustav otkrije i uništi. PD-L1 mogu inducirati upalni signali (npr. IFN-gama), a može se eksprimirati i na tumorskim stanicama i na imunosnim stanicama povezanim s tumorom koje se nalaze u tumorskom mikrokruženju. PD-L1 blokira funkciju i aktivaciju T-stanica interakcijom s PD-1 i CD80 (B7.1). Vezivanjem za svoje receptore, PD-L1 smanjuje aktivnost i proliferaciju citotoksičnih T-stanica te proizvodnju citokina.

Durvalumab je potpuno humano, imunoglobulinsko G1 kapa (IgG1 κ) monoklonsko protutijelo koje selektivno blokira interakciju PD-L1 s PD-1 i CD80 (B7.1). Durvalumab ne inducira staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektivna blokada interakcija PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 pojačava protutumorske imunosne odgovore i aktivaciju T-stanica.

Primjena inhibitora CTLA-4 tremelimumaba u kombinaciji s inhibitorom PD-L1 durvalumabom pospješuje aktivaciju i funkciju protutumorskih T-stanica u više različitih faza imunosnog odgovora, čime poboljšava protutumorski odgovor. U singeničnim mišjim modelima tumora dvojna blokada PD-L1 i CTLA-4 dovela je do pojačane protutumorske aktivnosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima kod NSCLC-a, ES-SCLC-a i raka endometrija ocjenjivale su se doze durvalumaba od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 1120 mg svaka 3 tjedna ili 1500 mg svaka 4 tjedna. Na temelju modeliranja i simulacije izloženosti lijeku, odnosa izloženosti i sigurnosti te usporedbi podataka o izloženosti i djelotvornosti ne predviđaju se klinički značajne razlike u djelotvornosti i sigurnosti između doza durvalumaba od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 1120 mg svaka 3 tjedna i 1500 mg svaka 4 tjedna.

Resektabilni NSCLC – ispitivanje AEGEAN

Ispitivanje AEGEAN bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze III dizajnirano kako bi se ocijenila djelotvornost lijeka IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini kao neoadjuvantna terapija, nakon koje slijedi primjena lijeka IMFINZI u monoterapiji nakon kirurškog zahvata kod bolesnika s resektabilnim NSCLC-om.

Bolesnici s visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni terapijskom indikacijom definirani su na temelju sljedećih selekcijskih kriterija i odražavaju populaciju bolesnika s bolešću stadija IIA do odabranih slučajeva stadija IIIB prema 8. izdanju kriterija Američkog povjerenstva za rak (AJCC) i Unije za međunarodnu kontrolu raka (UICC) za određivanje stadija bolesti:

- bilo koji bolesnik s tumorom veličine ≥ 4 cm;
- bilo koji bolesnik s bolešću stadija N1 ili N2 (bez obzira na veličinu primarnog tumora), uključujući zahvaćenost limfnih čvorova stadija N2 u više različitih regija;
- bolesnici s više tumorskih nodula u istom režnju ili tumorima koji zahvaćaju glavni bronh ili tumorima koji prodiru u visceralnu pleuru, stijenku prsnog koša (uključujući parijetalnu pleuru i tumore u gornjem sulkusu), ošitni živac ili parijetalni perikard; ili tumorima povezanim s atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi u hilus ili zahvaća dio plućnog krila ili cijelo plućno krilo.

U ispitivanje su uključeni prethodno neliječeni bolesnici s dokumentiranim planocelularnim ili neplanocelularnim NSCLC-om koji prethodno nisu bili izloženi imunološkoj terapiji i koji su imali funkcionalni SZO/ECOG status 0 ili 1 i najmanje jednu ciljnu leziju prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST). Prije randomizacije bolesnicima je potvrđen tumorski status ekspresije PD-L1 uz pomoć testa VENTANA PD-L1 (SP263).

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali aktivnu ili prethodno dokumentiranu autoimunu bolest ili koji su primjenjivali imunosupresivne lijekove unutar 14 dana prije prve doze durvalumaba. Ispitivana populacija za analizu djelotvornosti (modificirana populacija predviđena za liječenje [engl. *modified intent-to-treat*, mITT]) nije uključivala bolesnike s poznatim mutacijama gena *EGFR* ili preslagivanjima u genu *ALK*. Nakon izmjene plana ispitivanja bilo je obavezno lokalno testiranje na preslagivanja u genu *ALK* (osim kod planocelularnog histološkog tipa tumora) i centralno testiranje na mutacije gena *EGFR*. U ispitivanje je randomiziran i u sklopu njega liječen 51 bolesnik s mutacijama gena *EGFR* i 11 bolesnika s preslagivanjima u genu *ALK*; međutim, ti bolesnici nisu bili uključeni u mITT populaciju za analizu djelotvornosti pa se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o bolesnicima s mutacijama gena *EGFR* ili preslagivanjima u genu *ALK*.

Randomizacija je bila stratificirana prema stadiju bolesti (stadij II naspram stadija III) i prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (engl. *tumour cells*, TC) ($TC < 1\%$ naspram $TC \geq 1\%$).

Poslijeoperacijska radioterapija (PORT) bila je dopuštena kod bolesnika za koje je bila indicirana u skladu s lokalnim smjernicama. PORT je morao započeti unutar 8 tjedana od kirurškog zahvata, dok je adjuvantna primjena durvalumaba/placeba morala započeti unutar 3 tjedna od završetka PORT-a.

U ispitivanje AEGEAN randomizirana su 802 bolesnika u omjeru 1:1 za perioperacijsko primanje lijeka IMFINZI (skupina 1) ili placebo (skupina 2) u kombinaciji s neoadjuvantnom kemoterapijom. Nije bio dopušten prelazak iz jedne u drugu skupinu.

- Skupina 1: IMFINZI 1500 mg + kemoterapija svaka 3 tjedna tijekom najviše 4 ciklusa prije kirurškog zahvata, a zatim IMFINZI 1500 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 12 ciklusa nakon kirurškog zahvata.
- Skupina 2: Placebo + kemoterapija svaka 3 tjedna tijekom najviše 4 ciklusa prije kirurškog zahvata, a zatim placebo svaka 4 tjedna tijekom najviše 12 ciklusa nakon kirurškog zahvata.

U dvama liječenim skupinama bolesnici su primali jedan od sljedećih kemoterapijskih protokola ovisno o histološkim značajkama bolesti:

- Planocelularni NSCLC
 - Karboplatin + paklitaksel: karboplatin AUC 6 i paklitaksel 200 mg/m² i.v. infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa tijekom 4 ciklusa.
- Planocelularni NSCLC
 - Cisplatin + gemcitabin: cisplatin 75 mg/m² i.v. infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa tijekom 4 ciklusa i gemcitabin 1250 mg/m² i.v. infuzijom 1. i 8. dana svakog 3-tjednog ciklusa tijekom 4 ciklusa.
- Neplanocelularni NSCLC
 - Pemetreksed + cisplatin: pemetreksed 500 mg/m² i cisplatin 75 mg/m² i.v. infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa tijekom 4 ciklusa.
- Neplanocelularni NSCLC
 - Pemetreksed + karboplatin: pemetreksed 500 mg/m² i karboplatin AUC 5 i.v. infuzijom 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa tijekom 4 ciklusa.

U slučaju loše podnošljivosti bolesnici su u bilo kojem trenutku mogli prijeći s liječenja cisplatinom na karboplatin, a kod bolesnika s popratnim bolestima ili onih koji prema prosudbi ispitivača nisu podnosili cisplatin mogao se od 1. ciklusa primjenjivati karboplatin AUC 5.

Ocjene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterija provodile su se na početku liječenja i nakon dovršetka neoadjuvantne terapije (prije kirurškog zahvata). Prvo poslijeoperacijsko CT/MR oslikavanje prsišta i abdomena (uključujući cijelu jetru i obje nadbubrežne žlijezde) učinjeno je 5 tjedana ± 2 tjedna nakon kirurškog zahvata te prije uvođenja adjuvantne terapije, ali što bliže njezinu početku. Nakon toga su se ocjene tumora provodile svakih 12 tjedana (u odnosu na datum kirurškog zahvata) do 48. tjedna, svaka 24 tjedna (u odnosu na datum kirurškog zahvata) do 192. tjedna (približno 4 godine), a zatim svakih 48 tjedana (u odnosu na datum kirurškog zahvata) do radiološke progresije bolesti definirane verzijom 1.1 RECIST kriterija, povlačenja pristanka ili smrti. Preživljenje se ocjenjivalo u 2., 3. i 4. mjesecu nakon prekida liječenja, nakon toga svaka 2 mjeseca do 12. mjeseca, a zatim svaka 3 mjeseca.

Primarne mjere ishoda u ispitivanju bile su patološki potpun odgovor (engl. *pathological complete response*, pCR) prema ocjeni zaslijepljenog središnjeg patologa i preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg ocjenjivačkog povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) bilo je ključna sekundarna mjera ishoda.

Analiza djelotvornosti provedena je na temelju podataka o 740 bolesnika iz mITT populacije: 366 bolesnika iz skupine 1 i 374 bolesnika iz skupine 2. Početne demografske značajke i značajke bolesti u toj populaciji bile su sljedeće: muškarci (71,6%), žene (28,4%), dob ≥ 65 godina (51,6%), medijan dobi od 65 godina (raspon: 30 - 88), funkcionalni SZO/ECOG status 0 (68,4%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (31,6%), bijelci (53,6%), Azijci (41,5%), crnci ili Afroamerikanci (0,9%), sjevernoamerički Indijanci ili domorodačko stanovništvo Aljaske (1,4%), pripadnici drugih rasa (2,6%), bolesnici hispanskog ili latinoameričkog podrijetla (16,1%), bolesnici koji nisu bili hispanskog ili latinoameričkog podrijetla (83,9%), aktivni ili bivši pušači (85,5%), nepušači (14,5%), histološki planocelularna bolest (48,6%) i histološki neplanocelularna bolest (50,7%),

stadij II (28,4%), stadij III (71,6%), ekspresija PD-L1 na $\geq 1\%$ tumorskih stanica (66,6%), ekspresija PD-L1 na $< 1\%$ tumorskih stanica (33,4%).

U mITT populaciji je kirurškom zahvatu s namjerom izlječenja podvrgnuto 295 (80,6%) bolesnika iz skupine 1 u odnosu na 302 (80,7%) bolesnika iz skupine 2. Broj bolesnika podvrgnutih PORT-u iznosio je 26 (7,1%) u skupini 1 i 24 (6,4%) u skupini 2.

U trenutku provedbe (unaprijed specificirane) primarne analize EFS-a (završni datum prikupljanja podataka: 10. studenoga 2022.), u kojoj je zrelost podataka iznosila 31,9%, a medijan praćenja EFS-a u cenzuriranih bolesnika 11,7 mjeseci, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje u skupini koja je primala IMFINZI u odnosu na onu koja je primala placebo [HR=0,68 (95% CI: 0,53; 0,88); $p=0,003902$].

U trenutku provedbe (unaprijed specificirane) analize ažuriranih podataka o EFS-u (završni datum prikupljanja podataka: 10. svibnja 2024.) medijan praćenja EFS-a u cenzuriranih bolesnika iznosio je 25,9 mjeseci. U toj se analizi nije formalno ispitivala statistička značajnost OS-a; omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za OS iznosio je 0,89 (95% CI: 0,70; 1,14) za skupinu koja je primala IMFINZI u odnosu na onu koja je primala placebo.

Tablica 5. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju AEGEAN (mITT populacija)

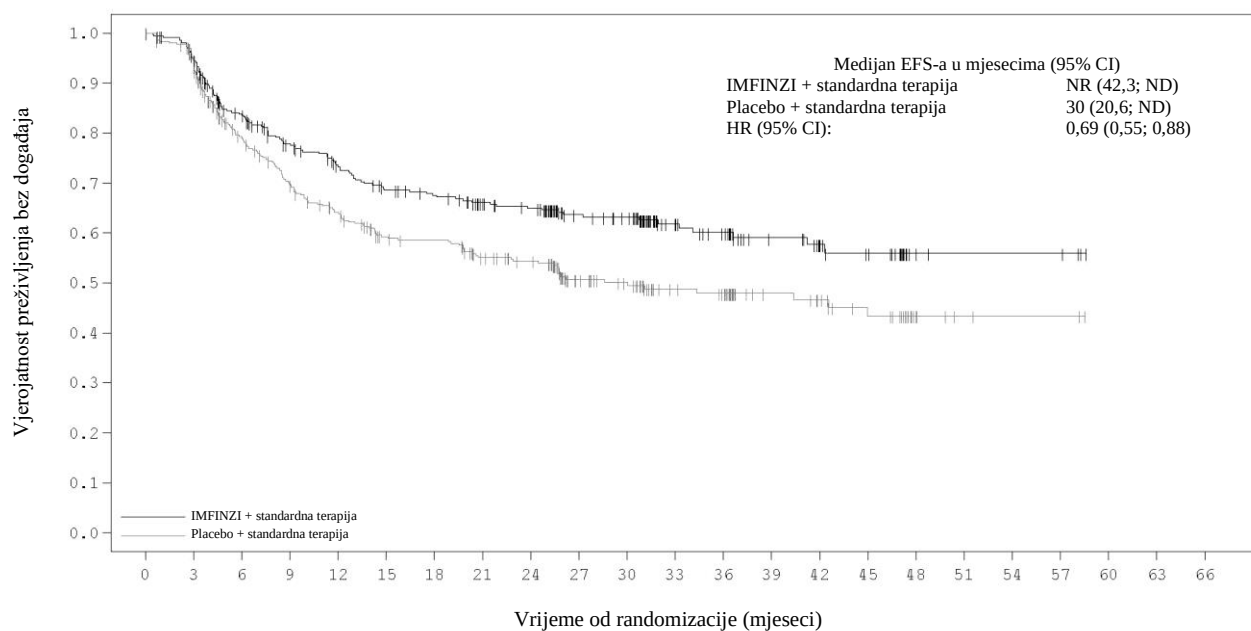
	IMFINZI + kemoterapija (N=366)	Placebo + kemoterapija (N=374)
EFS ^{a,c}		
Broj događaja, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
Medijan EFS-a (95% CI) (mjeseci)	ND (42,3; ND)	30 (20,6; ND)
Omjer hazarda (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)	
pCR ^{a,b,c}		
Broj bolesnika s odgovorom	63	16
Stopa odgovora, % (95% CI)	17,21 (13,49; 21,48)	4,28 (2,46; 6,85)
Razlika u udjelima, % (95% CI)	12,96 (8,67; 17,57)	

^a Rezultati se temelje na (unaprijed specificiranoj) analizi ažuriranih podataka o EFS-u (završni datum prikupljanja podataka: 10. svibnja 2024.) i završnoj analizi pCR-a (završni datum prikupljanja podataka: 10. studenoga 2022.).

^b Na temelju unaprijed specificirane interim analize pCR-a (završni datum prikupljanja podataka: 14. siječnja 2022.) provedene u 402 bolesnika, stopa pCR-a bila je statistički značajna ($p=0,000036$) u odnosu na razinu značajnosti od 0,0082%.

^c Dvostrana p-vrijednost za pCR računala se na temelju stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszelovog testa. Dvostrana p-vrijednost za EFS računala se na temelju stratificiranog log-rang testa. Stratifikacijski faktori uključivali su početni PD-L1 i stadij bolesti. Granična vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti za svaku od mjera ishoda za djelotvornost određena je na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške, koja približno odgovara O'Brien-Flemingovu pristupu (EFS=0,9899%; pCR=0,0082%, 2-strani test). ND=nije dosegnuto.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja EFS-a prema analizi ažuriranih podataka (završni datum prikupljanja podataka: 10. svibnja 2024.)



Broj bolesnika pod rizikom

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

NSCLC – ispitivanje PACIFIC

Djelotvornost lijeka IMFINZI ocjenjivala se u ispitivanju PACIFIC, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje provedeno kod 713 bolesnika s lokalno uznapredovalim neresektabilnim NSCLC-om. Bolesnici su prethodno dovršili najmanje dva ciklusa definitivne kemoterapije temeljene na platini u kombinaciji s radioterapijom unutar 1 – 42 dana prije početka ispitivanja te su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Devedeset i dva posto (92%) bolesnika primilo je ukupnu dozu zračenja od 54 do 66 Gy. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici kojima je bolest uznapredovala nakon kemoradioterapije, bolesnici koji su prethodno bili izloženi bilo kojem protutijelu na PD-1 ili PD-L1, bolesnici koji su imali aktivnu ili prethodno dokumentiranu autoimunu bolest unutar 2 godine prije početka ispitivanja, imunodeficijenciju u anamnezi, teške imunološki uzrokovane nuspojave u anamnezi, medicinska stanja koja su zahtijevala sistemsku imunosupresiju, uz izuzetak fiziološke doze sistemskih kortikosteroida, aktivnu tuberkulozu, hepatitis B ili C ili HIV infekciju, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 30 dana prije ili nakon početka liječenja lijekom IMFINZI. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka IMFINZI u dozi od 10 mg/kg (n = 476) ili placeba u dozi od 10 mg/kg (n = 237) intravenskom infuzijom svaka 2 tjedna tijekom najviše 12 mjeseci ili do pojave neprihvatljive toksičnosti ili potvrđene progresije bolesti. Randomizacija je bila stratificirana prema spolu, dobi (< 65 godina naspram ≥ 65 godina) i pušačkom statusu (pušači naspram nepušači). Bolesnicima kojima je bolest bila pod kontrolom nakon 12 mjeseci ponuđena je mogućnost ponovnog liječenja nakon progresije bolesti. Ocjene tumora provodile su se svakih 8 tjedana tijekom prvih 12 mjeseca, a zatim svakih 12 tjedana.

Bolesnici su se uključivali u ispitivanje neovisno o razini tumorske ekspresije PD-L1. Kod bolesnika za koje su bili dostupni arhivski uzorci tumorskog tkiva prikupljeni prije kemoradioterapije retrospektivno je provedeno testiranje ekspresije PD-L1 na tumorskim stanicama (TC) uz pomoć testa VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Od 713 randomiziranih bolesnika, za njih 63% postojao je uzorak tkiva čija je kvaliteta i količina bila dostatna za određivanje ekspresije PD-L1, dok je kod 37% bolesnika PD-L1 status bio nepoznat.

Demografske i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene među ispitivanim skupinama. Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: muškarci (70%), dob ≥ 65 godina (45%), dob ≥ 75 godina (8%), bijelci (69%), Azijci (27%), ostali (4%), aktivni pušači (16%), bivši pušači (75%), nepušači (9%), funkcionalni ECOG status 0 (49%), funkcionalni ECOG status 1 (51%). Značajke bolesti bile su sljedeće: stadij IIIA (53%), stadij IIIB (45%), histološki planocelularna bolest (46%), histološki neplanocelularna bolest (54%). Od 451 bolesnika za kojeg su bili dostupni podaci o ekspresiji PD-L1, njih 67% imalo je ekspresiju na $\geq 1\%$ tumorskih stanica (TC $\geq 1\%$) [PD-L1 TC 1 – 24% (32%), PD-L1 TC $\geq 25\%$ (35%)], dok je njih 33% imalo ekspresiju na $< 1\%$ tumorskih stanica (TC $< 1\%$).

Dvije primarne mjere ishoda u ispitivanju bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (OS) uz IMFINZI u odnosu na placebo. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su PFS 12 mjeseci (PFS 12) i 18 mjeseci (PFS 18) nakon randomizacije te vrijeme od randomizacije do druge progresije bolesti (PFS2). PFS je ocjenjivalo zaslijepljeno neovisno središnje ocjenjivačko povjerenstvo (BICR) prema verziji 1.1 RECIST kriterija.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajno produljenje PFS-a u skupini liječenoj lijekom IMFINZI u odnosu na onu koja je primala placebo (omjer hazarda [HR] = 0,52 [95% CI: 0,42; 0,65], $p < 0,0001$). Ispitivanje je pokazalo statistički značajno produljenje OS-a u skupini liječenoj lijekom IMFINZI u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), $p = 0,00251$].

U analizi nakon 5 godina praćenja, uz medijan trajanja praćenja od 34,2 mjeseca, i dalje je bilo vidljivo produljenje OS-a i PFS-a uz IMFINZI u odnosu na placebo. Rezultati za OS i PFS iz primarne analize i analize tijekom praćenja prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju PACIFIC

	Primarna analiza ^a		Analiza nakon 5 godina praćenja ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Broj smrtnih slučajeva (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Medijan (mjeseci) (95% CI)	ND (34,7; ND)	28,7 (22,9; ND)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (95% CI)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
dvostrana p-vrijednost	0,00251			
OS nakon 24 mjeseca (%) (95% CI)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)	66,3% (61,8%; 70,4%)	55,3% (48,6%; 61,4%)
p-vrijednost	0,005			
OS nakon 48 mjeseci (%) (95% CI)			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
OS nakon 60 mjeseci (%) (95% CI)			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
PFS				
Broj događaja (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8; 7,7)
HR (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
p-vrijednost	$p < 0,0001$			

	Primarna analiza ^a		Analiza nakon 5 godina praćenja ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
PFS nakon 12 mjeseci (%) (95% CI)	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)	55,7% (51,0%; 60,2%)	34,5% (28,3%; 40,8%)
PFS nakon 18 mjeseci (%) (95% CI)	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)	49,1% (44,2%; 53,8%)	27,5% (21,6%; 33,6%)
PFS nakon 48 mjeseci (%) (95% CI)			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
PFS nakon 60 mjeseci (%) (95% CI)			33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%; 25,2%)
PFS2^c				
Medijan PFS2 (mjeseci) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)			
p-vrijednost	p < 0,0001			

^a Završni datum prikupljanja podataka za primarnu analizu PFS-a bio je 13. veljače 2017. Završni datum prikupljanja podataka za primarnu analizu OS-a i PFS2 bio je 22. ožujka 2018.

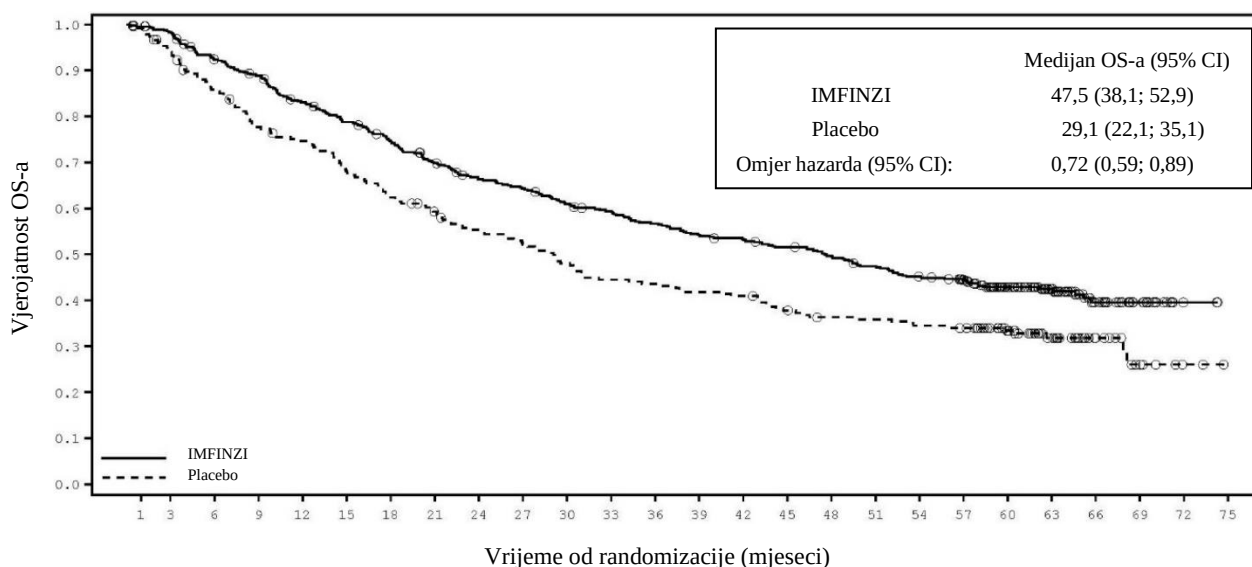
^b Završni datum prikupljanja podataka za analizu OS-a i PFS-a tijekom praćenja bio je 11. siječnja 2021.

^c PFS2 definiran je kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma druge progresije (definirane lokalnom standardnom kliničkom praksom) ili smrti.

ND: nije dosegnuto

Kaplan-Meierove krivulje OS-a i PFS-a iz analize nakon 5 godina praćenja prikazane su na slikama 2 i 3.

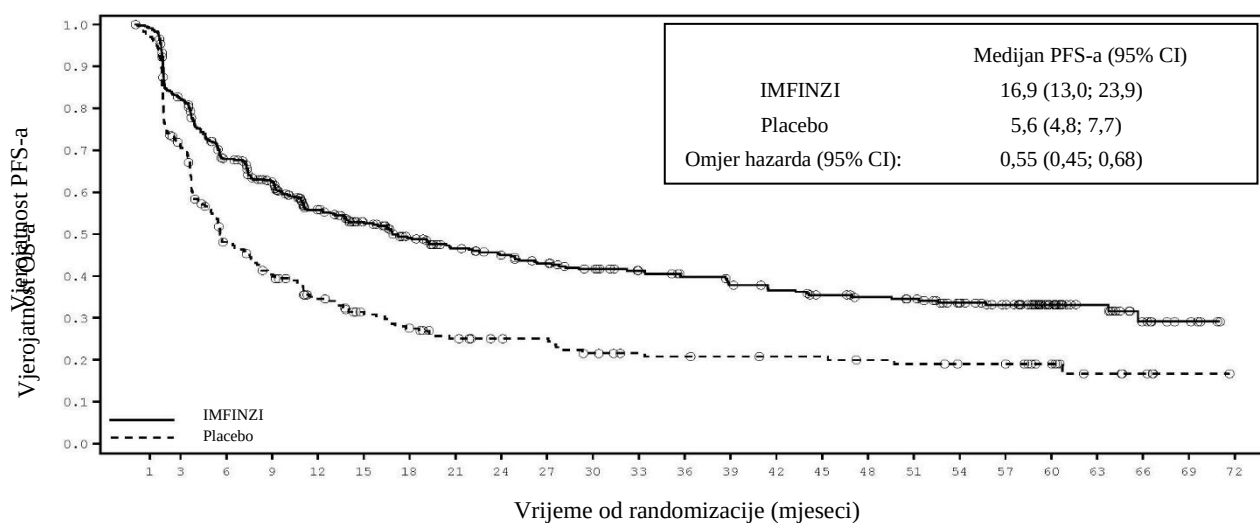
Slika 2. Kaplan-Meierove krivulje OS-a



Broj bolesnika pod rizikom

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

Slika 3. Kaplan-Meierove krivulje PFS-a



Broj bolesnika pod rizikom

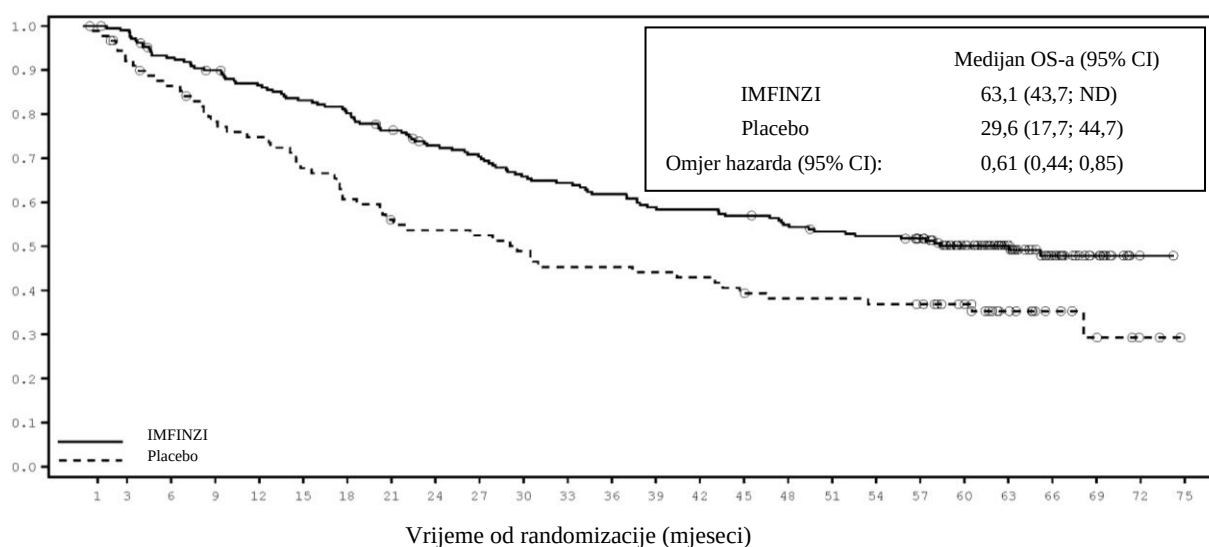
Mjesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Produljenje PFS-a i OS-a kod bolesnika liječenih lijekom IMFINZI u odnosu na one koji su primali placebo dosljedno je opaženo u svim unaprijed definiranim analiziranim podskupinama, uključujući podskupinu prema etničkom podrijetlu, dobi, spolu, pušačkom statusu, statusu mutacije gena EGFR i histologiji.

Post-hoc analiza podskupina prema ekspresiji PD-L1

Provedene su dodatne analize podskupina radi ocjene djelotvornosti prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 ($\geq 25\%$, $1 - 24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) te kod bolesnika kod kojih se nije mogao odrediti PD-L1 status (PD-L1 nepoznat). Rezultati za PFS i OS iz analize nakon 5 godina praćenja sažeto su prikazani na slikama 4, 5, 6 i 7.

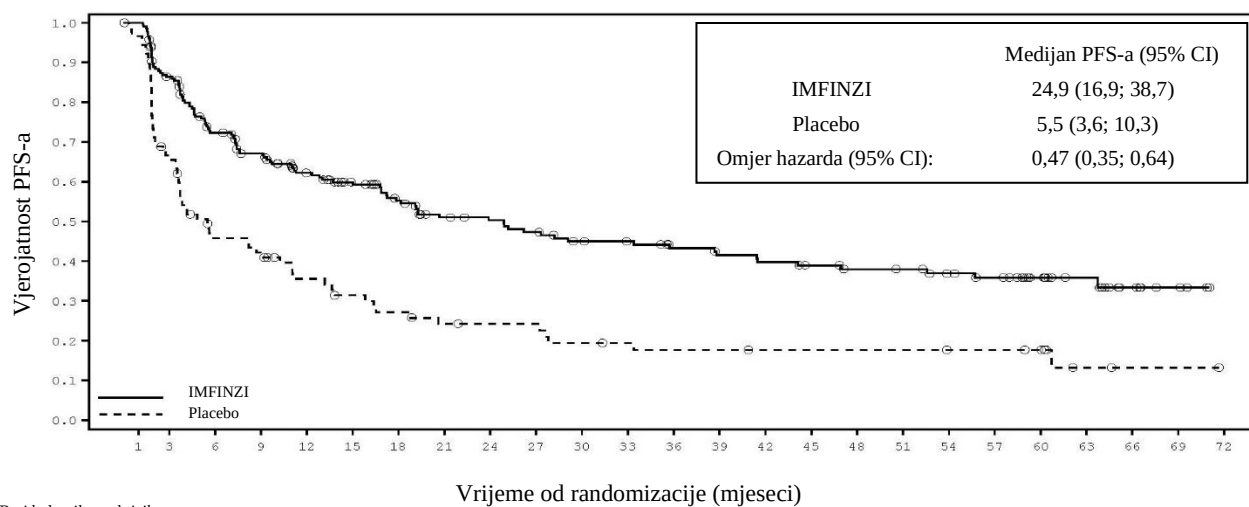
Slika 4. Kaplan-Meierove krivulje OS-a za PD-L1 TC $\geq 1\%$



Broj bolesnika pod rizikom

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

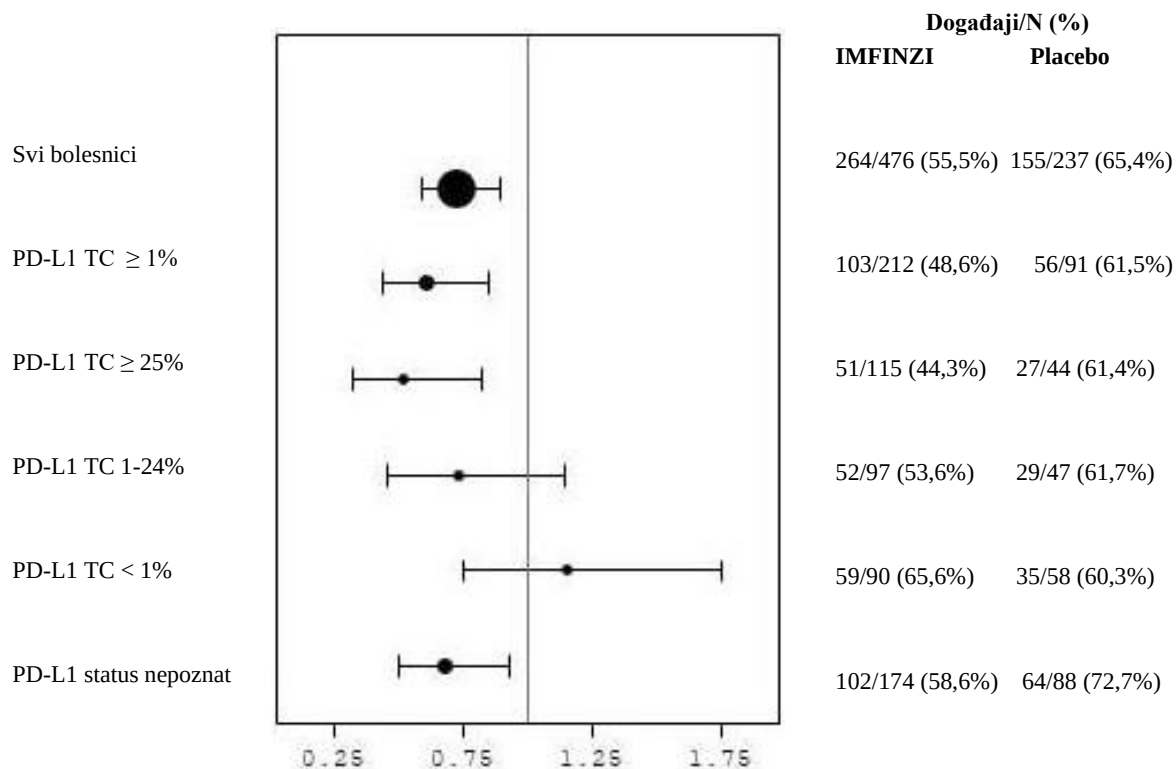
Slika 5. Kaplan-Meierove krivulje PFS-a za PD-L1 TC $\geq 1\%$



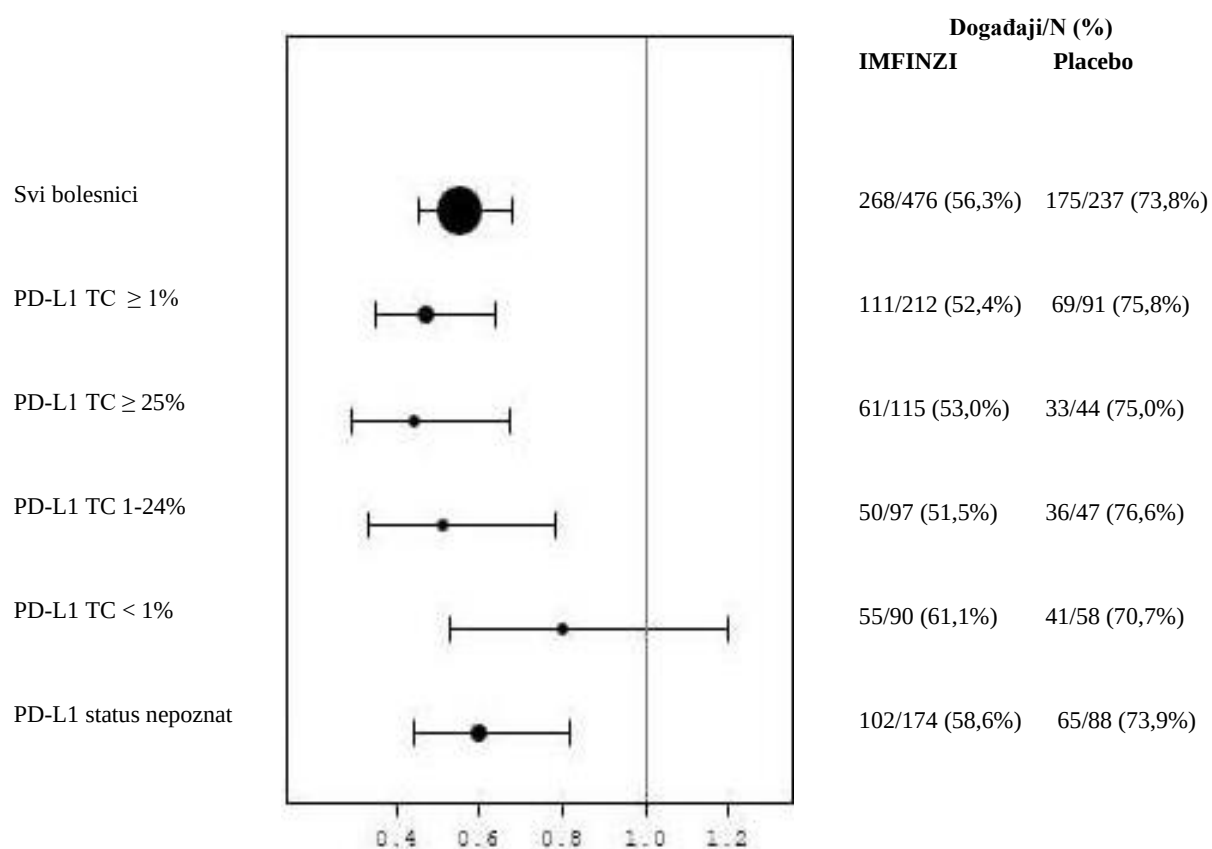
Broj bolesnika pod rizikom

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

Slika 6. Grafikon raspona pouzdanosti OS-a prema ekspresiji PD-L1



Slika 7. Grafikon raspona pouzdanosti PFS-a prema ekspresiji PD-L1



Sveukupno je profil sigurnosti durvalumaba u podskupini s ekspresijom PD-L1 na $\geq$ 1% tumorskih stanica (PD-L1 TC $\geq$ 1%) odgovarao onome u populaciji predviđenoj za liječenje, baš kao i onaj u podskupini bolesnika s ekspresijom PD-L1 na < 1% tumorskih stanica (PD-L1 TC < 1%).

Ishodi koje su prijavljivali bolesnici (engl. patient-reported outcomes, PRO)

Podaci o simptomima, funkciji i kvaliteti života vezanoj uz zdravlje prema ocjeni bolesnika prikupljali su se upitnikom QLQ-C30 i modulom tog upitnika za rak pluća (EORTC QLQ-LC13). Upitnici LC13 i C30 ispunjavali su se na početku ispitivanja, svaka 4 tjedna tijekom prvih 8 tjedana, a zatim svakih 8 tjedana do kraja razdoblja liječenja ili prekida primjene lijeka IMFINZI zbog toksičnosti ili progresije bolesti. Stopa pridržavanja liječenja bila je slična i u skupini liječenoj lijekom IMFINZI i u onoj koja je primala placebo (sveukupno 83% naspram 85,1% prema ispunjenim upitnicima koji su se mogli ocijeniti).

Na početku ispitivanja nisu opažene nikakve razlike u simptomima, funkciji i kvaliteti života vezanoj uz zdravlje prema ocjeni bolesnika između skupine liječene lijekom IMFINZI i one koja je primala placebo. Do 48. tjedna ispitivanja nije opažena klinički značajna razlika između skupine liječene lijekom IMFINZI i one koja je primala placebo s obzirom na simptome, funkcioniranje i kvalitetu života vezanu uz zdravlje (koja se ocjenjivala na temelju razlike od 10 bodova ili više).

NSCLC – ispitivanje POSEIDON

POSEIDON je bilo ispitivanje dizajnirano da bi se ocijenila djelotvornost lijeka IMFINZI primijenjenog s tremelimumabom ili bez njega u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini. POSEIDON je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno kod 1013 bolesnika s metastatskim NSCLC-om čiji tumori nisu imali senzibilizirajuće mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) ni genomske promjene u kinazi anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK). U ispitivanje su se mogli uključiti bolesnici s histološki ili citološki dokumentiranim metastatskim NSCLC-om. Bolesnici prethodno nisu primali kemoterapiju ni bilo koju drugu sistemsku terapiju za metastatski NSCLC. Prije randomizacije bolesnicima je testom Ventana PD-L1 (SP263) potvrđen status tumorske ekspresije PD-L1. Bolesnici su pri uključivanju u ispitivanje imali funkcionalni status 0 ili 1 prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) / organizacije ECOG.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali aktivnu ili prethodno dokumentiranu autoimunu bolest, aktivne i/ili neliječene moždane metastaze, imunodeficijenciju u anamnezi, stanja koja su zahtijevala sistemsku imunosupresiju unutar 14 dana prije početka liječenja lijekom IMFINZI ili tremelimumabom, uz izuzetak fiziološke doze sistemskih kortikosteroida, aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 30 dana prije ili nakon početka liječenja lijekom IMFINZI i/ili tremelimumabom (vidjeti dio 4.4).

Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama (engl. *tumour cells*, TC) ($TC \geq 50\%$ naspram $TC < 50\%$), stadiju bolesti (stadij IVA naspram stadija IVB prema 8. izdanju kriterija Američkog povjerenstva za rak (AJCC)) i histološkom tipu (neplanocelularni naspram planocelularnog).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje jedne od sljedećih terapija:

- Skupina 1: IMFINZI 1500 mg u kombinaciji s tremelimumabom 75 mg i kemoterapijom utemeljenom na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim IMFINZI 1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji. Peta doza tremelimumaba od 75 mg primjenjivala se u 16. tjednu, zajedno sa 6. dozom lijeka IMFINZI.
- Skupina 2: IMFINZI 1500 mg i kemoterapija utemeljena na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim IMFINZI 1500 mg svaka 4 tjedna u monoterapiji.
- Skupina 3: Kemoterapija utemeljena na platini svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa. Bolesnici su mogli primiti 2 dodatna ciklusa (ukupno 6 ciklusa nakon randomizacije) ako je to bilo klinički indicirano prema ocjeni ispitivača.

U trima liječenim skupinama bolesnici su primali jedan od sljedećih kemoterapijskih protokola ovisno o histološkim značajkama bolesti:

- Neplanocelularni NSCLC
 - Pemetreksed 500 mg/m² plus karboplatin AUC 5-6 ili cisplatin 75 mg/m² svaka 3 tjedna. Osim u slučajevima kad je to bilo kontraindicirano prema ocjeni ispitivača, mogla se primjenjivati terapija održavanja pemetreksedom.
- Planocelularni NSCLC
 - Gemcitabin 1000 ili 1250 mg/m² 1. i 8. dana plus cisplatin 75 mg/m² ili karboplatin AUC 5-6 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa.
- Neplanocelularni ili planocelularni NSCLC
 - Nab-paklitaksel 100 mg/m² 1., 8. i 15. dana plus karboplatin AUC 5-6 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa.

Tremelimumab se primjenjivao u najviše 5 doza, osim u slučaju progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. IMFINZI i terapija održavanja pemetreksedom ovisno o histološkim značajkama bolesti (kad je to bilo primjenjivo) nastavili su se primjenjivati do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ocjene tumora provodile su se u 6. i 12. tjednu nakon randomizacije, a zatim svakih 8 tjedana do potvrđene objektivne progresije bolesti. Preživljenje se ocjenjivalo svaka 2 mjeseca nakon prekida liječenja.

Dvije primarne mjere ishoda u ovom ispitivanju bile su PFS i OS uz IMFINZI + kemoterapiju utemeljenu na platini u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini. Ključne sekundarne mjere ishoda u ovom ispitivanju bile su PFS i OS uz IMFINZI + tremelimumab + kemoterapiju utemeljenu na platini u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini. Sekundarne mjere ishoda uključivale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora. PFS, ORR i trajanje odgovora ocjenjivao je BICR prema verziji 1.1 RECIST kriterija.

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene među ispitivanim skupinama. Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: muškarci (76,0%), dob $\geq$ 65 godina (47,1%), dob $\geq$ 75 godina (11,3%), medijan dobi 64 godine (raspon: 27 – 87 godina), bijelci (55,9%), Azijci (34,6%), crnci ili Afroamerikanci (2,0%), ostali (7,6%), bolesnici koji nisu bili hispanoameričkog ni latinoameričkog podrijetla (84,2%), aktivni ili bivši pušači (78,0%), funkcionalni SZO/ECOG status 0 (33,4%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (66,5%). Značajke bolesti bile su sljedeće: stadij IVA (50,0%), stadij IVB (49,6%), histološki planocelularna bolest (36,9%), histološki neplanocelularna bolest (62,9%), moždane metastaze (10,5%), ekspresija PD-L1 na $\geq$ 50% tumorskih stanica (28,8%), ekspresija PD-L1 na $<$ 50% tumorskih stanica (71,1%).

U ispitivanju je utvrđeno statistički značajno poboljšanje OS-a uz IMFINZI + tremelimumab + kemoterapiju utemeljenu na platini nego uz samo kemoterapiju utemeljenu na platini. IMFINZI + tremelimumab + kemoterapija utemeljena na platini statistički su značajno poboljšali PFS u odnosu na samo kemoterapiju utemeljenu na platini. Rezultati su sažeto prikazani u nastavku.

Tablica 7. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju POSEIDON

	Skupina 1: IMFINZI + tremelimumab + kemoterapija utemeljena na platini (n = 338)	Skupina 3: Kemoterapija utemeljena na platini (n = 337)
OS ^a		
Broj smrtnih slučajeva (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-vrijednost ^c	0,00304	
PFS ^a		
Broj događaja (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-vrijednost ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Potpun odgovor, n (%)	2 (0,6)	0
Djelomičan odgovor, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI) ^{d,e}	9,5 (7,2; ND)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analiza PFS-a provedena na završni datum prikupljanja podataka 24. srpnja 2019. godine (medijan praćenja od 10,15 mjeseci). Analiza OS-a provedena na završni datum prikupljanja podataka 12. ožujka 2021. godine (medijan praćenja od 34,86 mjeseci). Granične vrijednosti za utvrđivanje djelotvornosti (skupina 1 u odnosu na skupinu 3: PFS: 0,00735; OS: 0,00797; 2-strani test) određene su na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške, koja približno odgovara O'Brien-Flemingovu pristupu. PFS je ocjenjivao BICR na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

^b Vrijednosti HR dobivene su primjenom Coxova modela proporcionalnih hazarda stratificiranog prema ekspresiji PD-L1, histološkim značajkama i stadiju bolesti.

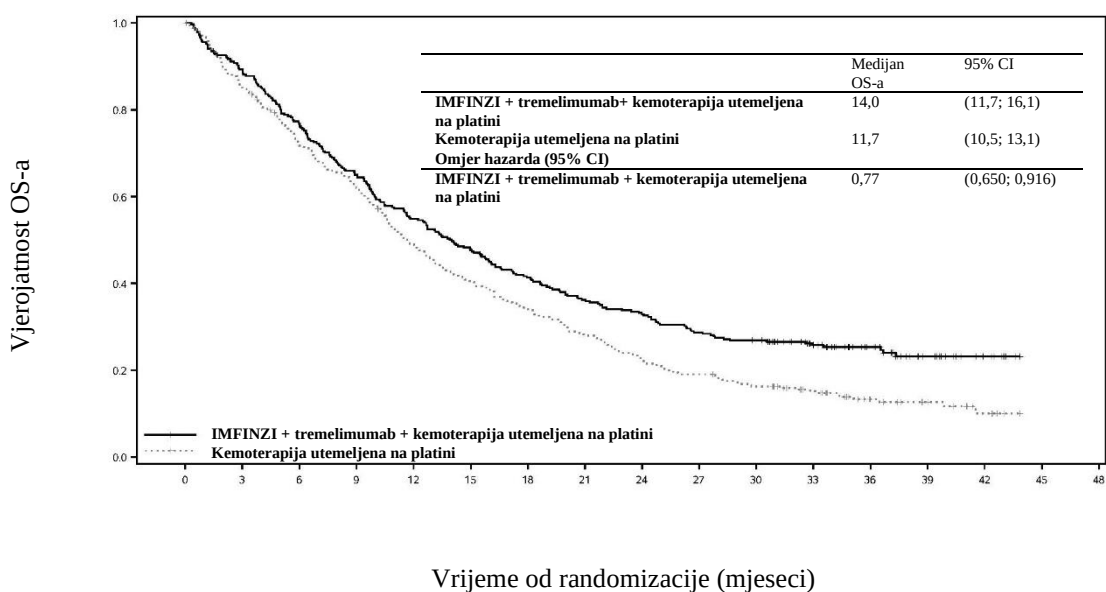
^c 2-strana p-vrijednost temelji se na log-rang testu stratificiranom prema ekspresiji PD-L1, histološkim značajkama i stadiju bolesti.

^d Potvrđen objektivni odgovor.

^e *Post-hoc* analiza

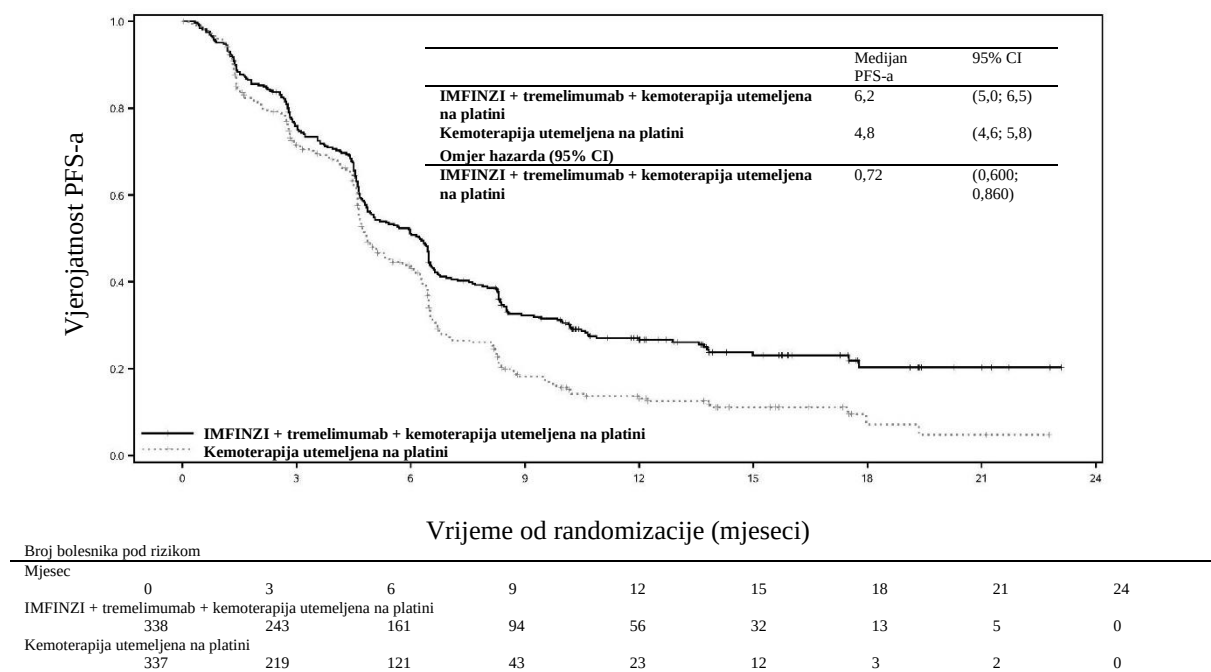
ND=nije dosegnuto; CI (engl. *confidence interval*)=interval pouzdanosti

Slika 8. Kaplan-Meierova krivulja OS-a



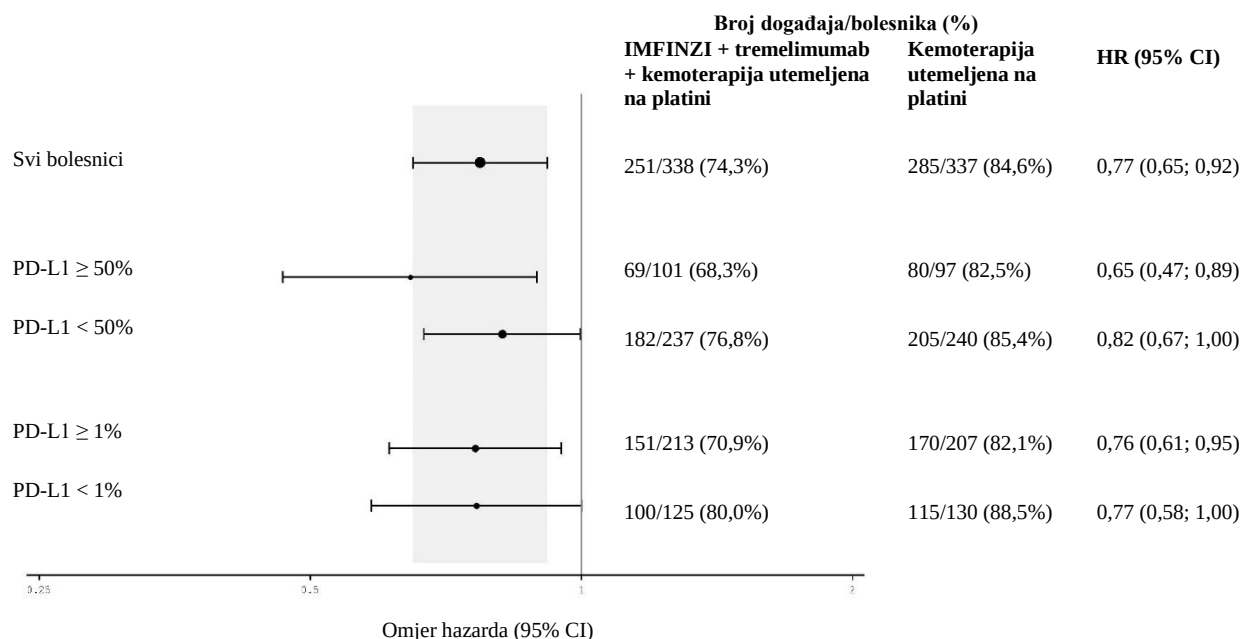
Broj bolesnika pod rizikom																
Mjesec	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + kemoterapija utemeljena na platini	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Kemoterapija utemeljena na platini	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Slika 9. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a



Na Slici 10 sažeto su prikazani rezultati za djelotvornost, tj. OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 u unaprijed specificiranim analizama podskupina.

Slika 10. Grafikon raspona pouzdanosti za OS prema ekspresiji PD-L1 uz IMFINZI + tremelimumab + kemoterapiju utemeljenu na platini u odnosu na kemoterapiju utemeljenu na platini



Starija populacija

U ispitivanju POSEIDON ukupno je 75 bolesnika u dobi od ≥ 75 godina bilo uključeno u skupinu koja je primala IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom ($n = 35$) ili u onu koja je primala samo kemoterapiju utemeljenu na platini ($n = 40$). U toj je ispitivanoj podskupini uz IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini opažen eksploracijski HR za OS od 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) u odnosu na kemoterapiju utemeljenu na platini. Zbog eksploracijske prirode te analize podskupina ne mogu se donijeti nikakvi konačni zaključci, no preporučuje se oprez kad se razmatra primjena tog protokola kod starijih bolesnika.

SCLC – ispitivanje ADRIATIC

Ispitivanje ADRIATIC dizajnirano je radi ocjene djelotvornosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom ili bez njega. ADRIATIC je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje provedeno kod 730 bolesnika s histološki ili citološki potvrđenim LS-SCLC-om (stadija I do III prema 8. izdanju kriterija Američkog povjerenstva za rak (AJCC)) kojima bolest nije uznapredovala nakon istodobne kemoradioterapije. Bolesnici s bolešću stadija I ili II morali su biti medicinski neoperabilni prema ocjeni ispitivača. Bolesnici su unutar 1 do 42 dana prije primjene prve doze ispitivane terapije dovršili 4 ciklusa definitivne kemoradioterapije temeljene na platini, i to u dozi od 60-66 Gy jedanput na dan tijekom 6 tjedana ili 45 Gy dvaput na dan tijekom 3 tjedna. Prema odluci ispitivača, bolesnici su mogli biti podvrgnuti profilaktičkom zračenju mozga (PCI) nakon kemoradioterapije i unutar 1 do 42 dana prije primjene prve doze ispitivane terapije. Bolesnici su pri uključivanju u ispitivanje imali funkcionalni SZO/ECOG status 0 ili 1.

U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom ili prethodno dokumentiranom autoimunom bolešću unutar 5 godina prije početka ispitivanja; bolesnici koji su u anamnezi imali aktivnu primarnu imunodeficienciju; bolesnici koji su u anamnezi imali pneumonitis ≥ 2 . stupnja ili aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju te bolesnici s aktivnom intersticijskom bolešću pluća. Bolesnici s kombiniranim histološkim značajkama SCLC-a i NSCLC-a također nisu mogli sudjelovati u ispitivanju.

Randomizacija je bila stratificirana prema stadiju bolesti (I/II naspram III) i primjeni PCI-ja (da ili ne). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedećih skupina:

- Skupina 1: IMFINZI 1500 mg + placebo svaka 4 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim IMFINZI 1500 mg svaka 4 tjedna.
- Skupina 2: placebo + drugi placebo svaka 4 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim jedan placebo svaka 4 tjedna.
- Skupina 3: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg svaka 4 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim IMFINZI 1500 mg svaka 4 tjedna.

Kad je u sve tri skupine randomizirano 600 bolesnika, završena je randomizacija u skupinu 3, a sljedećih 130 bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1 u skupinu 1 ili 2 te su primali ili IMFINZI 1500 mg svaka 4 tjedna ili placebo svaka 4 tjedna.

Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca. Ocjene tumora provodile su se svakih 8 tjedana tijekom prva 72 tjedna, zatim svakih 12 tjedana do 96. tjedna i nakon toga svaka 24 tjedna.

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene između ispitivanih skupina. Početne demografske značajke i značajke bolesti u skupinama koje su primale IMFINZI odnosno placebo bile su sljedeće: muškarci (69,1%), dob ≥ 65 godina (39,2%), bijelci (50,4%), crnci ili Afroamerikanci (0,8%), Azijci (47,5%), ostali (1,3%), Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci (4,2%), aktivni pušači (22,3%), bivši pušači (68,5%), nepušači (9,2%), funkcionalni SZO/ECOG status 0 (48,7%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (51,3%), stadij I (3,6%), stadij II (9,1%), stadij III (87,4%).

Svi su bolesnici prije randomizacije primali kemoterapiju temeljenu na platini (cisplatin-etopozid: 66,2%, karboplatin-etopozid: 33,8%); 72,1% bolesnika primalo je radioterapiju jedanput na dan (od kojih je njih 92,4% primalo ≥ 60 i ≤ 66 Gy jedanput na dan); 27,9% primalo je radioterapiju dvaput na dan (od kojih je njih 96,6% primalo 45 Gy dvaput na dan), a 53,8% bolesnika primalo je PCI. Odgovori na kemoradioterapiju bili su kako slijedi: potpun odgovor (12,3%), djelomičan odgovor (73,8%), stabilna bolest (14,0%).

Dvojne primarne mjere ishoda u ovom ispitivanju bile su OS i PFS uz IMFINZI u odnosu na placebo. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ORR uz IMFINZI u odnosu na placebo. PFS i ORR ocjenjivao je BICR prema verziji 1.1 RECIST kriterija.

U trenutku provedbe planirane interim analize ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a uz IMFINZI u odnosu na placebo. Vidjeti Tablicu 8 i Slike 11 i 12.

Tablica 8. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju ADRIATIC

	Skupina 1: IMFINZI (n=264)	Skupina 2: placebo (n=266)
OS ^a		
Broj smrtnih slučajeva (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI) ^b	55,9 (37,3; ND)	33,4 (25,5; 39,9)
HR (95% CI) ^c	0,73 (0,569; 0,928)	
p-vrijednost ^d	0,01042	
PFS ^e		
Broj događaja (%)	139 (52,7)	169 (63,5)

	Skupina 1: IMFINZI (n=264)	Skupina 2: placebo (n=266)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI) ^b	16,6 (10,2; 28,2)	9,2 (7,4; 12,9)
HR (95% CI) ^f	0,76 (0,606; 0,950)	
p-vrijednost ^d	0,01608	

^a Medijan trajanja praćenja OS-a kod cenzuriranih bolesnika iznosio je 37,19 mjeseci u skupini koja je primala IMFINZI odnosno 37,24 mjeseca u skupini koja je primala placebo.

^b Izračunato Kaplan-Meierovom metodom. Intervali pouzdanosti za medijan dobiveni su Brookmeyer-Crowleyjevom metodom.

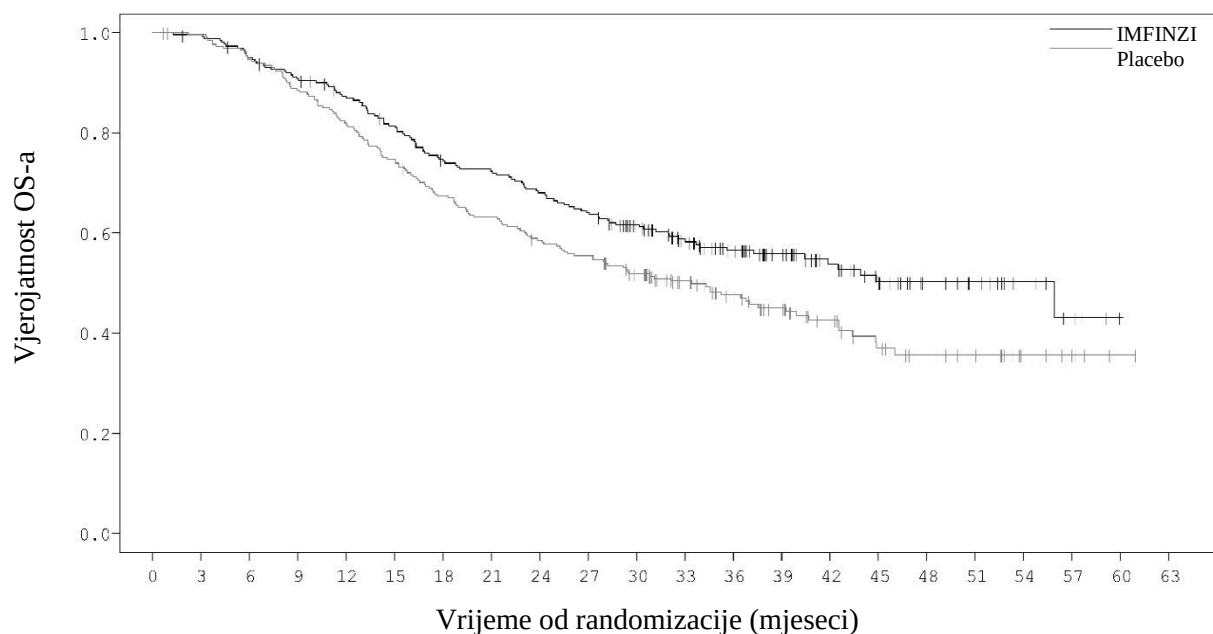
^c Analiza HR-a provedena je na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda, a 2-strana p-vrijednost temelji se na stratificiranom log-rang testu; obje metode prilagođene su za primjenu PCI-ja.

^d P-vrijednost temelji se na rezultatima unaprijed planirane interim analize. Granična vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti za OS iznosila je 0,01679 za ukupnu alfa vrijednost od 4,5%, dok je za PFS iznosila 0,02805 za ukupnu alfa vrijednost od 5%, a određena je na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške, uz granicu O'Brien Flemingova tipa i stvaran broj opaženih događaja ([Lan i DeMets, 1983.](#)).

^e Ocjenjivao je BICR na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

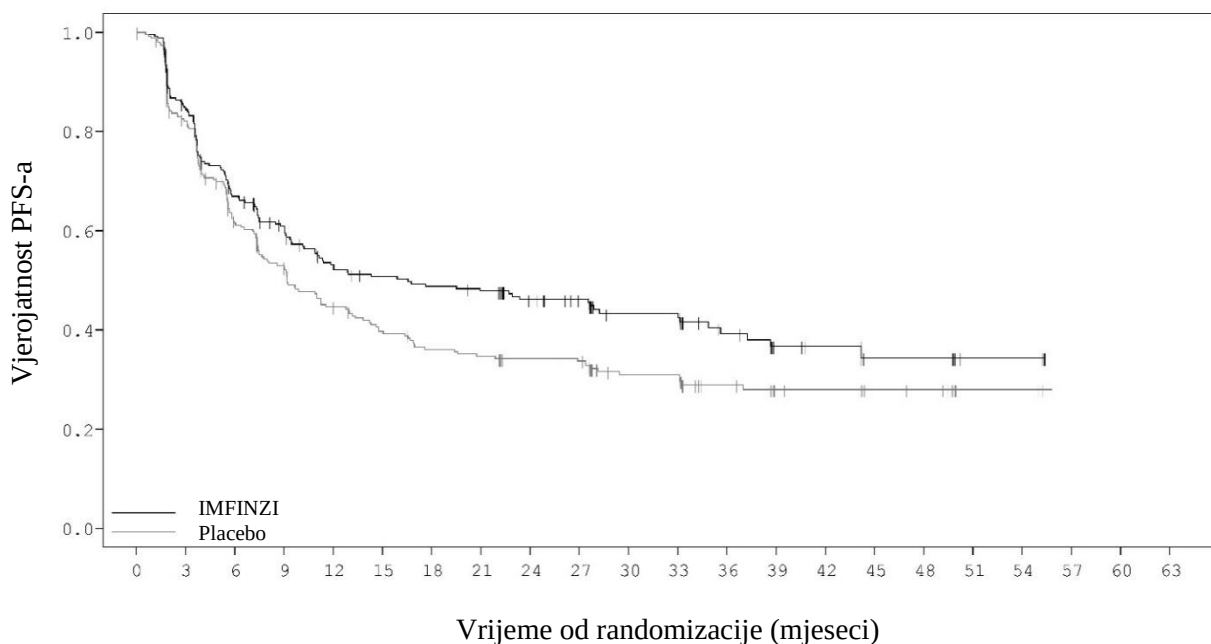
^f Analiza HR-a provedena je na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda, a 2-strana p-vrijednost temelji se na stratificiranom log-rang testu; obje metode prilagođene su za stadij bolesti prema TNM klasifikaciji i primjenu PCI-ja.

Slika 11. Kaplan-Meierova krivulja OS-a



Broj bolesnika pod rizikom																				
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
IMFINZI	264	261	248	236	223	207	189	183	172	162	141	110	90	68	51	39	27	19	11	5
Placebo	266	260	247	231	214	195	175	164	151	143	123	97	80	62	44	31	23	19	8	5

Slika 12. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a



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

SCLC – ispitivanje CASPIAN

CASPIAN je bilo ispitivanje dizajnirano da bi se ocijenila djelotvornost lijeka IMFINZI, s tremelimumabom ili bez njega, u kombinaciji s etopozidom i karboplatinom ili cisplatinom. CASPIAN je bilo randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno kod 805 prethodno neliječenih bolesnika s ES-SCLC-om koji su imali funkcionalni ECOG/SZO status 0 ili 1 i tjelesnu težinu > 30 kg te su bili pogodni za primanje kemoterapijskog protokola temeljenog na platini u prvoj liniji liječenja SCLC-a. Bolesnici su morali imati očekivani životni vijek ≥ 12 tjedana te najmanje jednu ciljnu leziju utvrđenu na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija i adekvatnu funkciju organa i koštane srži. U ispitivanju su mogli sudjelovati i bolesnici s asimptomatskim ili liječenim moždanim metastazama. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su prethodno primili radioterapiju prsišta, bolesnici koji su u anamnezi imali aktivnu primarnu imunodeficienciju, bolesnici s autoimunim poremećajima, uključujući paraneoplastični sindrom (PNS), bolesnici s aktivnim ili prethodno dokumentiranim autoimunim ili upalnim poremećajima, bolesnici koji su primili sistemske imunosupresive unutar 14 dana prije prve doze ispitivane terapije (osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida), bolesnici s aktivnom tuberkulozom, hepatitisom B ili C ili HIV infekcijom, kao ni bolesnici koji su primili živo atenuirano cjepivo unutar 30 dana prije ili nakon početka liječenja lijekom IMFINZI.

Randomizacija je bila stratificirana prema planiranoj terapiji temeljenoj na platini (karboplatin ili cisplatin) u 1. ciklusu.

Randomizacijom u omjeru 1:1:1 bolesnici su bili svrstani u jednu od sljedećih skupina:

- Skupina 1: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozid i karboplatin ili cisplatin.
- Skupina 2: IMFINZI 1500 mg + etopozid i karboplatin ili cisplatin.
- Skupina 3: karboplatin (AUC 5 ili 6 mg/ml/min) ili cisplatin (75 – 80 mg/m²) primijenjeni 1. dana te etopozid (80 – 100 mg/m²) primijenjen intravenski 1., 2. i 3. dana svakog 21-dnevnog ciklusa tijekom 4 – 6 ciklusa.

Za bolesnike randomizirane u skupinu 1 ili 2 liječenje etopozidom i karboplatinom ili cisplatinom bilo je ograničeno na 4 ciklusa nakon randomizacije, uz primjenu prema 3-tjednom rasporedu. Nakon toga IMFINZI se nastavio primjenjivati u monoterapiji svaka 4 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Monoterapija lijekom IMFINZI mogla se nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist.

Bolesnici randomizirani u skupinu 3 mogli su primiti ukupno 6 ciklusa etopozida i karboplatina ili cisplatina. Nakon završetka liječenja etopozidom i platinom, samo je u skupini 3 bilo dopušteno profilaktičko zračenje mozga prema odluci ispitivača.

Tumorska ocjena provodila se 6 i 12 tjedana nakon datuma randomizacije, a zatim svakih 8 tjedana sve do potvrđene objektivne progresije bolesti. Ocjena preživljenja provodila se svaka 2 mjeseca nakon prekida liječenja.

Primarne mjere ishoda u ovom ispitivanju bile su OS uz IMFINZI + etopozid + platinu (skupina 2) u odnosu na samo etopozid + platinu (skupina 3) te OS uz IMFINZI + tremelimumab + etopozid + platinu (skupina 1) u odnosu na samo etopozid + platinu (skupina 3). Ključna sekundarna mjera ishoda bio je PFS. Druge sekundarne mjere ishoda bile su ORR, OS i PFS u ključnim vremenskim točkama te PRO. PFS i ORR utvrđivali su se prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene između dviju liječenih skupina (268 bolesnika u skupini 2 i 269 bolesnika u skupini 3). Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: muškarci (69,6%), dob ≥ 65 godina (39,6%), medijan dobi od 63 godine (raspon: 28 – 82 godine), bijelci (83,8%), Azijci (14,5%), crnci ili Afroamerikanci (0,9%), ostali (0,6 %), bolesnici koji nisu bili hispanskog ili latinoameričkog podrijetla (96,1%), aktivni ili bivši pušači (93,1%), nepušači (6,9%), funkcionalni ECOG/SZO status 0 (35,2%), funkcionalni ECOG/SZO status 1 (64,8%), stadij IV (90,3%); 24,6% bolesnika primalo je cisplatin, a njih 74,1% karboplatin. U skupini 3, 56,8% bolesnika primilo je 6 ciklusa etopozida + platine, a njih 7,8% podvrgnuto je profilaktičkom zračenju mozga.

Planirana interim (primarna) analiza podataka iz ispitivanja pokazala je statistički značajno poboljšanje OS-a uz IMFINZI + etopozid + platinu (skupina 2) u odnosu na samo etopozid + platinu (skupina 3) [HR = 0,73 (95% CI: 0,591; 0,909); $p = 0,0047$]. Iako značajnost nije formalno ispitana, kombinacija IMFINZI + etopozid + platina poboljšala je PFS u odnosu na samo etopozid + platinu [HR = 0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

Rezultati za PFS, ORR i trajanje odgovora u planiranoj završnoj analizi (završni datum prikupljanja podataka: 27. siječnja 2020.) sažeto su prikazani u Tablici 9. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prikazana je na Slici 14.

Rezultati za OS u planiranoj analizi OS-a nakon dugoročnog praćenja (završni datum prikupljanja podataka: 22. ožujka 2021.) (medijan praćenja: 39,3 mjeseca) prikazani su u Tablici 9. Poboljšanje OS-a i dalje je bilo održano uz IMFINZI + etopozid + platinu (skupina 2) u odnosu na etopozid + platinu (skupina 3). Kaplan-Meierova krivulja OS-a prikazana je na Slici 13.

Tablica 9. Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja CASPIAN

	Završna analiza^a		Analiza nakon dugoročnog praćenja^b	
	Skupina 2: IMFINZI + etopozid i karboplatin ili cisplatin (n = 268)	Skupina 3: etopozid + karboplatin ili cisplatin (n = 269)	Skupina 2: IMFINZI + etopozid i karboplatin ili cisplatin (n = 268)	Skupina 3: etopozid + karboplatin ili cisplatin (n = 269)
OS				
Broj smrtnih slučajeva (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95% CI) ^{b,c}	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
p-vrijednost ^d	0,0032		0,0003	
OS nakon 18 mjeseci (%) (95% CI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS nakon 36 mjeseci (%) (95% CI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Broj događaja (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95% CI) ^e	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS nakon 6 mjeseci (%) (95% CI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS nakon 12 mjeseci (%) (95% CI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
ORR, n (%) (95% CI)^e	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Potpun odgovor, n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Djelomičan odgovor, n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)^{e,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a Završni datum prikupljanja podataka za završnu analizu PFS-a, ORR-a i trajanja odgovora bio je 27. siječnja 2020.

^b Završni datum prikupljanja podataka za analizu OS-a nakon dugoročnog praćenja bio je 22. ožujka 2021.

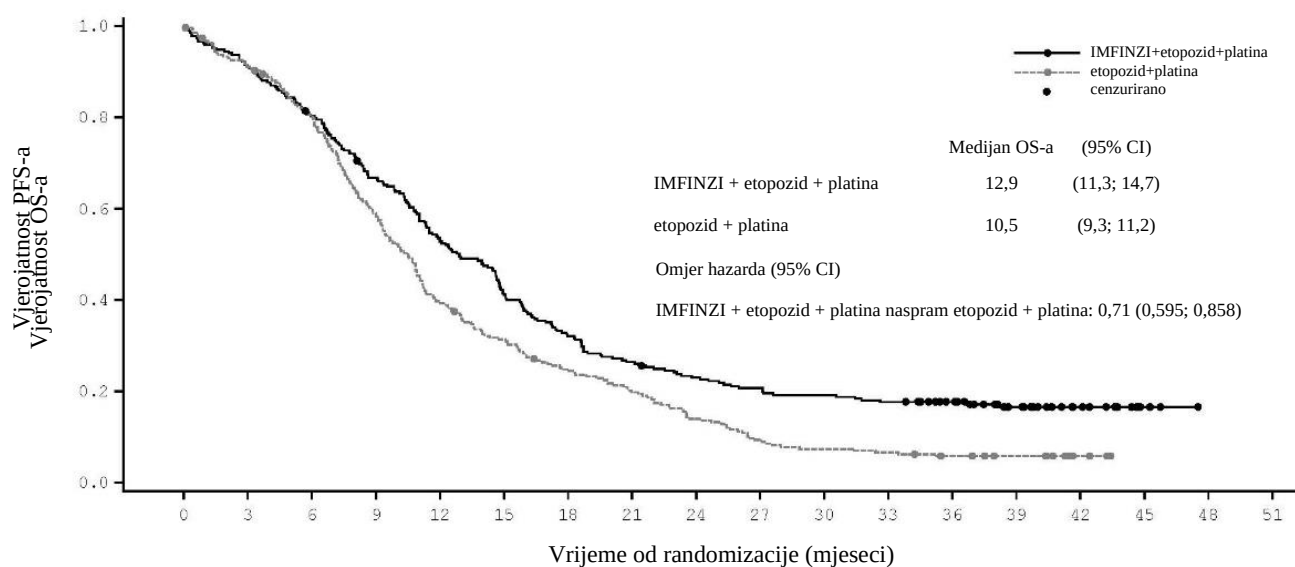
^c U analizi se koristio stratificirani log-rang test prilagođen za planiranu terapiju platinom u 1. ciklusu (karboplatin ili cisplatin) i pristup testova rangova za utvrđivanje povezanosti između varijabli.

^d U trenutku provođenja interim analize (završni datum prikupljanja podataka: 11. ožujka 2019.) p-vrijednost za OS iznosila je 0,0047 te je dosegla graničnu vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti od 0,0178 za ukupnu dvostranu alfa vrijednost od 4% na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške uz O'Brien-Flemingovu granicu i s obzirom na stvaran broj opaženih događaja.

^e Potvrđen objektivni odgovor.

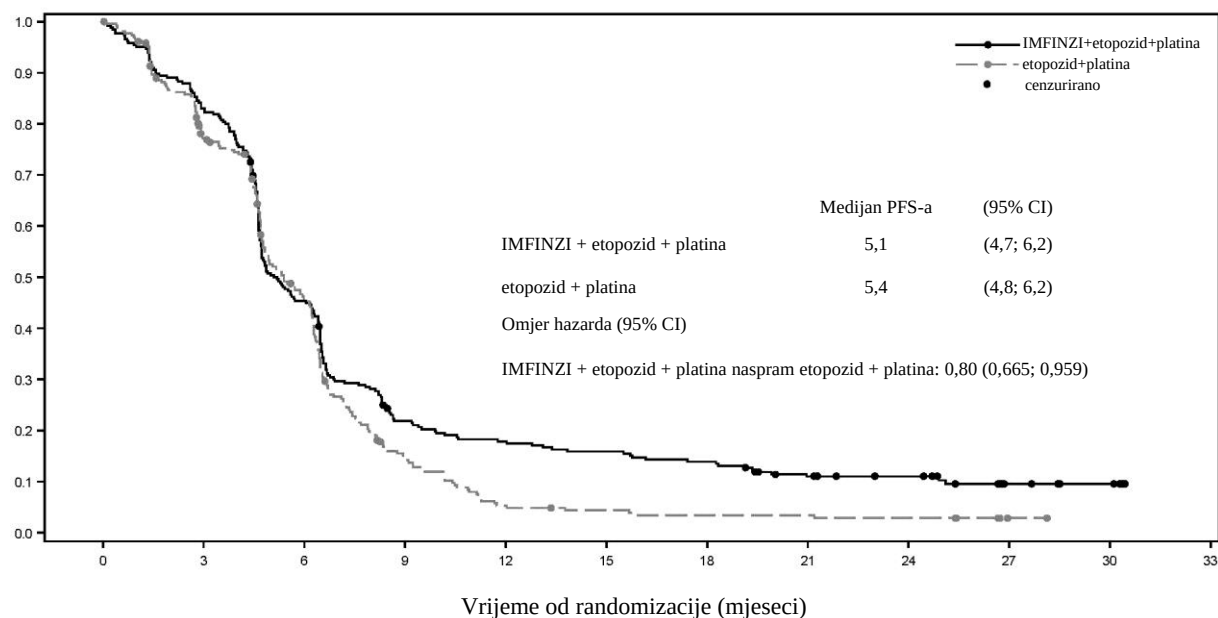
^f *Post-hoc* analiza.

Slika 13. Kaplan-Meierova krivulja OS-a



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

Slika 14. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a



Broj bolesnika pod rizikom	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozid + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozid + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analiza podskupina

Poboljšanja OS-a kod bolesnika koji su primali IMFINZI + etopozid + platinu u odnosu na one koji su primali samo etopozid + platinu dosljedno su opažena u svim unaprijed specificiranim podskupinama prema demografskim značajkama, geografskoj regiji, primjeni karboplatina ili cisplatina i značajkama bolesti.

BTC – ispitivanje TOPAZ-1

TOPAZ-1 bilo je ispitivanje dizajnirano za ocjenu djelotvornosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom. TOPAZ-1 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično ispitivanje provedeno kod 685 bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim BTC-om (uključujući karcinom unutarjetrenih i izvanjetrenih žučnih vodova te karcinom žučnog mjehura) i funkcionalnim ECOG statusom 0 ili 1. Bolesnici prethodno nisu primili terapiju za uznapredovalu/neresektabilnu bolest. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici kod kojih je došlo do recidiva bolesti > 6 mjeseci nakon kirurškog zahvata i/ili dovršetka adjuvantne terapije. Bolesnici su morali imati adekvatnu funkciju organa i koštane srži te prihvatljive razine bilirubina u serumu ($\leq 2,0 \times \text{GGN}$), a sve klinički značajne opstrukcije žučnih vodova morale su se zbrinuti prije randomizacije.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s ampularnim karcinomom, moždanim metastazama, aktivnim ili prethodno dokumentiranim autoimunim ili upalnim poremećajima, HIV infekcijom ili aktivnim infekcijama, uključujući tuberkulozu ili hepatitis C, kao ni bolesnici koji su ili u tom trenutku ili unutar 14 dana prije prve doze lijeka IMFINZI primali imunosupresive. Bolesnici s aktivnim hepatitisom B mogli su sudjelovati ako su primali antivirusnu terapiju.

Randomizacija je bila stratificirana prema statusu bolesti (inicijalno neresektabilna ili recidiv) i sijelu primarnog tumora (karcinom unutarjetrenih žučnih vodova, karcinom izvanjetrenih žučnih vodova ili karcinom žučnog mjehura).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u jednu od sljedećih skupina:

- skupina 1: IMFINZI 1500 mg primijenjen 1. dana + gemcitabin 1000 mg/m² i cisplatin 25 mg/m² (oba primijenjena 1. i 8. dana) svaka 3 tjedna (21 dan) do 8 ciklusa, a zatim IMFINZI 1500 mg svaka 4 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili
- skupina 2: placebo primijenjen 1. dana + gemcitabin 1000 mg/m² i cisplatin 25 mg/m² (oba primijenjena 1. i 8. dana) svaka 3 tjedna (21 dan) do 8 ciklusa, a zatim placebo svaka 4 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

Ocjene tumora provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prva 24 tjedna nakon datuma randomizacije, a zatim svakih 8 tjedana sve do potvrđene objektivne progresije bolesti.

Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bio je OS, a ključna sekundarna mjera ishoda PFS. Druge sekundarne mjere ishoda bile su ORR, trajanje odgovora te ishodi koje su prijavljivali bolesnici. PFS, ORR i trajanje odgovora utvrđivali su se prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija.

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene između dviju liječenih skupina (341 bolesnik u skupini 1 i 344 bolesnika u skupini 2). Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: muškarci (50,4%), dob < 65 godina (53,3%), bijelci (37,2%), Azijci (56,4%), crnci ili Afroamerikanci (2,0%), ostali (4,2%), bolesnici koji nisu bili hispanskog ili latinoameričkog podrijetla (93,1%), funkcionalni ECOG status 0 (49,1%) ili 1 (50,9%), sijelo primarnog tumora (unutarjetreni žučni vodovi: 55,9%; izvanjetreni žučni vodovi: 19,1%; žučni mjehur: 25,0%), status bolesti [rekurentna (19,1%) ili neresektabilna (80,7%); metastatska (86,0%) ili lokalno uznapredovala (13,9%)]. Ekspresija PD-L1 ocjenjivala se na tumorskim i imunosnim stanicama koristeći test Ventana PD-L1 (SP263) i algoritam TAP (engl. *tumour area positivity*); 58,7% bolesnika imalo je TAP $\geq 1\%$, a njih 30,1% TAP < 1%.

OS i PFS formalno su se ispitivali u sklopu unaprijed planirane interim analize (završni datum prikupljanja podataka: 11. kolovoza 2021.) nakon medijana praćenja od 9,8 mjeseci. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 10 i na Slici 16. Zrelost podataka iznosila je 62% za OS i 84% za PFS. IMFINZI + kemoterapija (skupina 1) ostvarili su statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a u odnosu na placebo + kemoterapiju (skupina 2).

Tablica 10. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju TOPAZ-1^a

	IMFINZI + gemcitabin i cisplatin (n = 341)	Placebo + gemcitabin i cisplatin (n = 344)
OS		
Broj smrtnih slučajeva (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95% CI) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
p-vrijednost ^{c,d}	0,021	
Medijan praćenja kod svih bolesnika (mjeseci)	10,2	9,5
PFS		
Broj događaja (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95% CI) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
p-vrijednost ^{c,e}	0,001	
Medijan praćenja kod svih bolesnika (mjeseci)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Potpun odgovor, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Djelomičan odgovor, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
Trajanje odgovora		
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Završni datum prikupljanja podataka za analizu: 11. kolovoza 2021.

^b Izračunato Kaplan-Meierovom metodom. Intervali pouzdanosti za medijan dobiveni su Brookmeyer-Crowleyjevom metodom.

^c Analiza HR-a provedena je na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda, a 2-strana p-vrijednost temelji se na stratificiranom log-rang testu; obje metode prilagođene su za status bolesti i sijelo primarnog tumora.

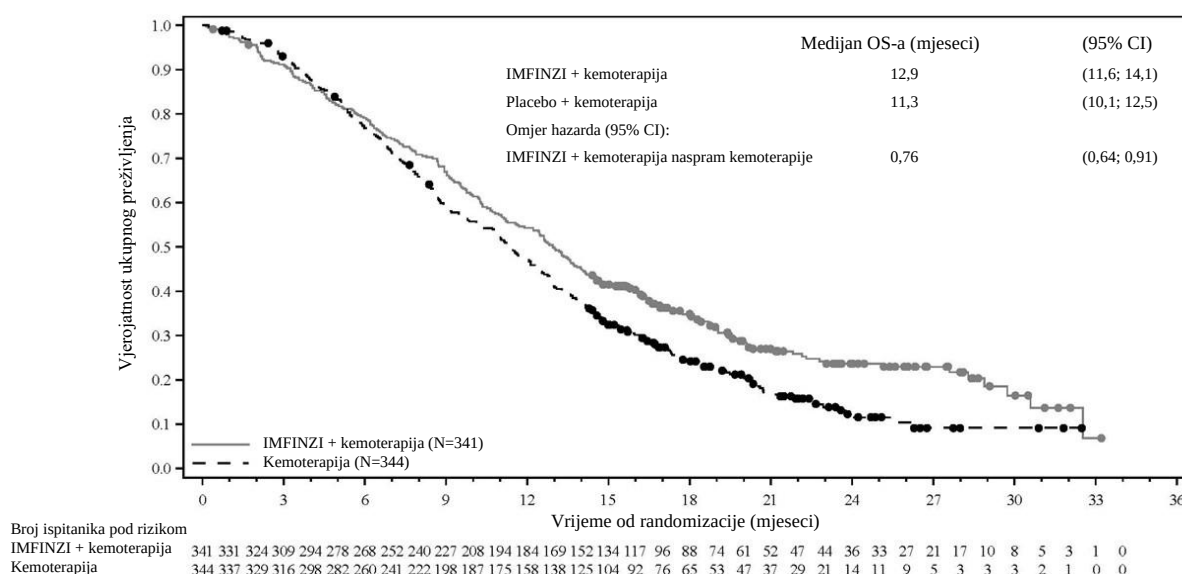
^d U trenutku provedbe interim analize (završni datum prikupljanja podataka: 11. kolovoza 2021.) p-vrijednost za OS iznosila je 0,021 te je dosegla graničnu vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti od 0,03 za ukupnu dvostranu alfa vrijednost od 4,9% na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške uz O'Brien-Flemingovu granicu i s obzirom na stvaran broj opaženih događaja.

^e U trenutku provedbe interim analize (završni datum prikupljanja podataka: 11. kolovoza 2021.) p-vrijednost za PFS iznosila je 0,001 te je dosegla graničnu vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti od 0,0481 za ukupnu dvostranu alfa vrijednost od 4,9% na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfa pogreške uz Pocockovu granicu i s obzirom na stvaran broj opaženih događaja.

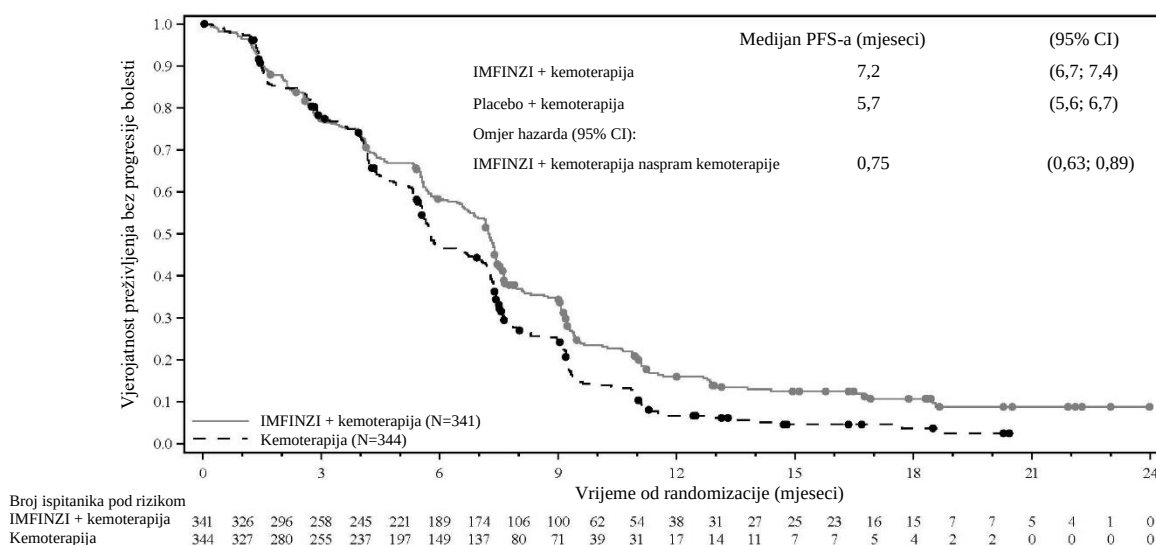
^f Potvrđen objektivni odgovor.

Dodatna planirana analiza OS-a tijekom praćenja (završni datum prikupljanja podataka: 25. veljače 2022.) provedena je 6,5 mjeseci nakon interim analize, a zrelost podataka za OS iznosila je 77%. Poboljšanje OS-a i dalje je bilo održano uz IMFINZI + kemoterapiju u odnosu na samo kemoterapiju [HR = 0,76; (95% CI: 0,64; 0,91)], a medijan praćenja povećao se na 12 mjeseci.

Slika 15. Kaplan-Meierova krivulja OS-a (analiza OS-a tijekom praćenja na završni datum prikupljanja podataka 25. veljače 2022.)



Slika 16. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a (inferencijalna [primarna] analiza na završni datum prikupljanja podataka 11. kolovoza 2021.)



HCC – ispitivanje HIMALAYA

Djelotvornost lijeka IMFINZI kod primjene u monoterapiji i kod kombinacije s tremelimumabom u jednokratnoj dozi od 300 mg ocjenjivala se u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju pod nazivom HIMALAYA, provedenom kod bolesnika s potvrđenim neresektabilnim HCC-om koji prethodno nisu primali sistemske terapije za HCC. Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike koji su imali bolest stadija C ili B prema BCLC (engl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*) klasifikaciji (nepogodne za lokoregionalnu terapiju) i stadij A prema Child-Pugh klasifikaciji.

U ispitivanju nisu sudjelovali bolesnici s trenutno prisutnim moždanim metastazama ili moždanim metastazama u anamnezi, istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i hepatitisa C, aktivnim ili prethodno dokumentiranim gastrointestinalnim krvarenjem u proteklih 12 mjeseci, ascitesom koji je zahtijevao nefarmakološku intervenciju u proteklih 6 mjeseci, jetrenom encefalopatijom unutar 12 mjeseci prije početka liječenja te aktivnim ili prethodno dokumentiranim autoimunim ili upalnim poremećajima.

U ispitivanju su mogli sudjelovati i bolesnici s varikozitetima jednjaka, osim onih s aktivnim ili prethodno dokumentiranim gastrointestinalnim krvarenjem unutar 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje.

Randomizacija je bila stratificirana prema makrovaskularnoj invaziji (MVI) (da ili ne), etiologiji jetrene bolesti (potvrđen virus hepatitisa B ili potvrđen virus hepatitisa C ili drugo) i funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1). U ispitivanju HIMALAYA 1171 bolesnik randomiziran je u omjeru 1:1:1 za primanje jedne od sljedećih terapija:

- IMFINZI: durvalumab u dozi od 1500 mg svaka 4 tjedna
- tremelimumab u jednokratnoj dozi od 300 mg + IMFINZI u dozi od 1500 mg, a zatim IMFINZI u dozi od 1500 mg svaka 4 tjedna
- sorafenib u dozi od 400 mg dvaput na dan

Ocjene tumora provodile su se svakih 8 tjedana tijekom prvih 12 mjeseci, a zatim svakih 12 tjedana. Preživljenje se ocjenjivalo svaki mjesec tijekom prva 3 mjeseca nakon prekida liječenja, a zatim svaka 2 mjeseca.

Primarna mjera ishoda bila je superiornost s obzirom na OS pri usporedbi lijeka IMFINZI primijenjenog u kombinaciji s jednokratnom dozom tremelimumaba u odnosu na sorafenib. Ključni sekundarni ciljevi bili su neinferiornost te zatim superiornost s obzirom na OS pri usporedbi lijeka IMFINZI u odnosu na sorafenib. Druge sekundarne mjere ishoda uključivale su PFS, ORR prema ocjeni ispitivača i trajanje odgovora prema verziji 1.1 RECIST kriterija.

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene među ispitivanim skupinama. Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: muškarci (83,7%), dob < 65 godina (50,4%), bijelci (44,6%), Azijci (50,7%), crnci ili Afroamerikanci (1,7%), ostali (2,3%), funkcionalni ECOG status 0 (62,6%), Child-Pugh stadij A (99,5%), makrovaskularna invazija (25,2%), proširenost izvan jetre (53,4%), početna vrijednost alfa-fetoproteina (AFP) < 400 ng/ml (63,7%), početna vrijednost AFP-a ≥ 400 ng/ml (34,5%), virusna etiologija: hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), bez zaraze (42,2%), podaci o ekspresiji PD-L1 pogodni za ocjenu (86,3%), postotak tumorskih stanica s membranskim obojenjem PD-L1 (engl. *PD-L1 Tumor Area Positivity*, PD-L1 TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) (utvrđeno testom Ventana PD-L1 [SP263]).

Rezultati su prikazani u Tablici 11 i na Slikama 17 i 18.

Tablica 11. Rezultati za djelotvornost uz IMFINZI primijenjen u kombinaciji s tremelimumabom u jednokratnoj dozi od 300 mg i IMFINZI u monoterapiji u odnosu na sorafenib u ispitivanju HIMALAYA

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Trajanje praćenja			
Medijan praćenja (mjeseci) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Broj smrtnih slučajeva (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)	16,6 (14,1; 19,1)
HR (95% CI) ^{b,c}	0,78 (0,66; 0,92)		-
p-vrijednost ^d	0,0035		-

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n = 393)	Sorafenib (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
HR (95% CI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Broj događaja (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)	3,65 (3,19; 3,75)
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (95% CI)	-	1,02 (0,88; 1,19)	
ORR			
ORR, n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Potpun odgovor, n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Djelomičan odgovor, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
Trajanje odgovora			
Medijan trajanja odgovora (mjeseci)	22,3	18,4	16,8

^a Izračunato obrnutom Kaplan-Meierovom metodom (obrnuto je indikator cenzuriranja).

^b Na temelju stratificiranog Coxovog modela, uz prilagodbu za terapiju, etiologiju bolesti jetre (virus hepatitisa B naspram virus hepatitisa C naspram drugi) i ECOG status (0 naspram 1).

^c Provedeno na temelju stratificiranog log-rang testa uz prilagodbu za terapiju, etiologiju bolesti jetre (virus hepatitisa B naspram virus hepatitisa C naspram drugi), ECOG status (0 naspram 1) i makrovaskularnu invaziju (da ili ne).

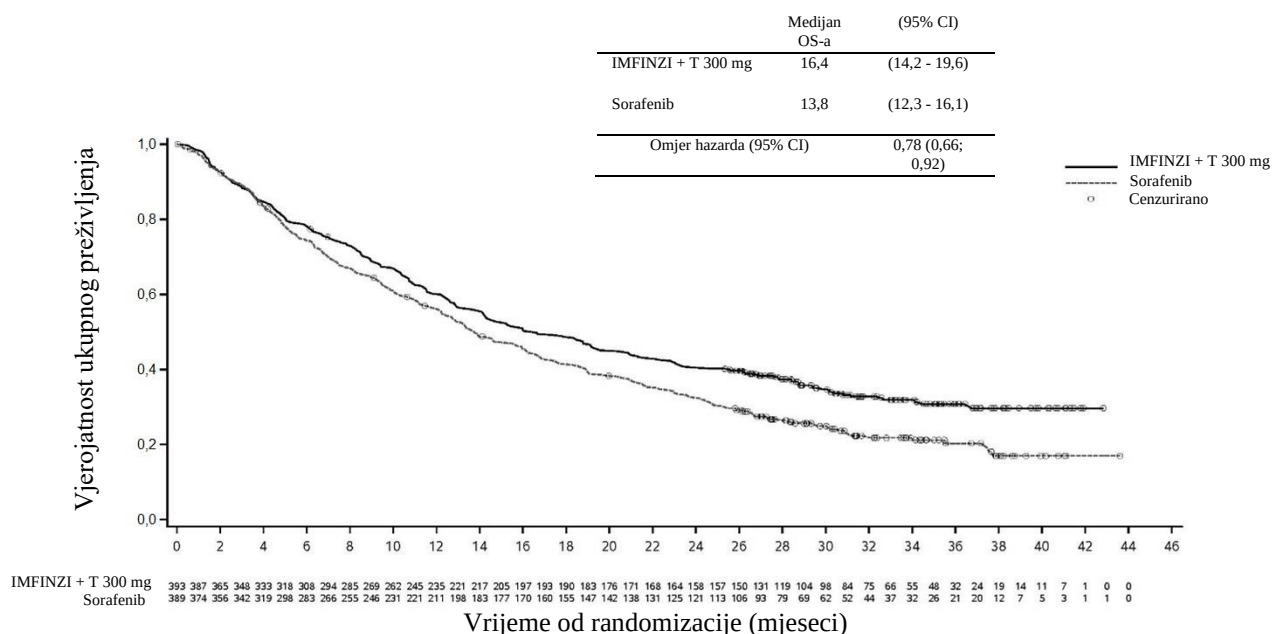
^d Granična vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti za IMFINZI + tremelimumab 300 mg u odnosu na sorafenib iznosila je 0,0398, a određena je na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfe, uz granicu O'Brien Flemingova tipa i stvaran broj opaženih slučajeva ([Lan i DeMets, 1983.](#)).

^e Granična vrijednost za utvrđivanje neinferiornosti s obzirom na HR (IMFINZI u odnosu na sorafenib) iznosi 1,08 uz interval pouzdanosti od 95,67%, na temelju Lan-DeMetsove funkcije raspodjele alfe, uz granicu O'Brien Flemingova tipa i stvaran broj opaženih slučajeva ([Lan i DeMets, 1983.](#)). P-vrijednost utemeljena na ispitivanju superiornosti lijeka IMFINZI u odnosu na sorafenib iznosila je 0,0674 te nije dosegla statističku značajnost.

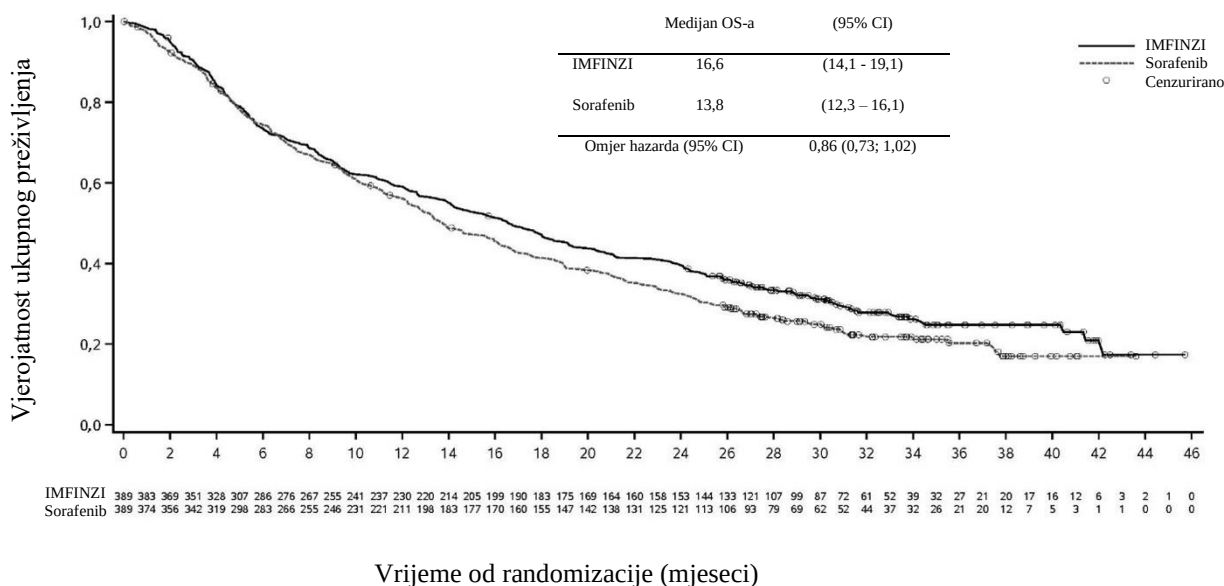
^f Potvrđen potpuni odgovor.

CI = interval pouzdanosti

Slika 17. Kaplan-Meierova krivulja OS-a uz IMFINZI primijenjen u kombinaciji s jednokratnom dozom tremelimumaba od 300 mg



Slika 18. Kaplan-Meierova krivulja OS-a uz IMFINZI primijenjen u monoterapiji



Rak endometrija – ispitivanje DUO-E

DUO-E bilo je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III u kojem se ocjenjivala prva linija liječenja kemoterapijom utemeljenom na platini u kombinaciji s lijekom IMFINZI, a zatim lijekom IMFINZI uz olaparib ili bez njega kod bolesnica s uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija. Bolesnice su morale imati rak endometrija koji je odgovarao jednoj od sljedećih kategorija: novodijagnosticirana bolest stadija III (mjerljiva bolest prema verziji 1.1 RECIST kriterija nakon kirurškog zahvata ili dijagnostičke biopsije), novodijagnosticirana bolest stadija IV (uz prisutnost ili bez prisutnosti bolesti nakon kirurškog zahvata ili dijagnostičke biopsije) ili rekurentna bolest (mjerljiva ili nemjerljiva bolest prema verziji 1.1 RECIST kriterija) kod koje je mogućnost izlječenja kirurškim zahvatom samostalno ili u kombinaciji slaba. Kod bolesnica s rekurentnom bolešću prethodna kemoterapija bila je dopuštena samo ako je bila primijenjena u sklopu adjuvantnog liječenja i ako je prošlo najmanje 12 mjeseci od datuma primjene

posljednje doze kemoterapije do datuma sljedećeg relapsa. U ispitivanje su bile uključene bolesnice s epitelnim rakom endometrija svih histoloških tipova, uključujući karcinosarkome. Bolesnice sa sarkomom endometrija nisu bile uključene u ispitivanje.

Randomizacija je bila stratificirana prema statusu mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (MMR) u tumorskom tkivu (adekvatan naspram nedostatnog), statusu bolesti (rekurentna naspram novodijagnosticirane) i geografskoj regiji (Azija naspram ostatka svijeta). Bolesnice su bile randomizirane u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedećih liječenih skupina:

- Skupina 1 (kemoterapija utemeljena na platini): kemoterapija utemeljena na platini (paklitaksel i karboplatin) svaka 3 tjedna tijekom najviše 6 ciklusa i placebo durvalumab svaka 3 tjedna. Nakon dovršenog liječenja kemoterapijom bolesnice bez objektivne progresije bolesti primale su placebo durvalumab svaka 4 tjedna i placebo olaparib tablete dvaput na dan kao terapiju održavanja do progresije bolesti.
- Skupina 2 (kemoterapija utemeljena na platini + IMFINZI): kemoterapija utemeljena na platini (paklitaksel i karboplatin) svaka 3 tjedna tijekom najviše 6 ciklusa i durvalumab u dozi od 1120 mg svaka 3 tjedna. Nakon dovršenog liječenja kemoterapijom bolesnice bez objektivne progresije bolesti primale su durvalumab u dozi od 1500 mg svaka 4 tjedna i placebo olaparib tablete dvaput na dan kao terapiju održavanja do progresije bolesti.
- Skupina 3 (kemoterapija utemeljena na platini + IMFINZI + olaparib): kemoterapija utemeljena na platini (paklitaksel i karboplatin) svaka 3 tjedna tijekom najviše 6 ciklusa i durvalumab u dozi od 1120 mg svaka 3 tjedna. Nakon dovršenog liječenja kemoterapijom bolesnice bez objektivne progresije bolesti primale su durvalumab u dozi od 1500 mg svaka 4 tjedna i olaparib tablete u dozi od 300 mg dvaput na dan kao terapiju održavanja do progresije bolesti.

Bolesnice koje su prekinule liječenje bilo kojim lijekom (lijekom IMFINZI/placebom ili olaparibom/placebom) zbog nekog drugog razloga osim progresije bolesti mogle su nastaviti liječenje drugim lijekom ako je to bilo prikladno na temelju razmatranja toksičnosti i prema odluci ispitivača.

Liječenje se nastavilo do progresije bolesti definirane verzijom 1.1 RECIST kriterija ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Procjene tumorskog statusa provodile su se svakih 9 tjedana tijekom prvih 18 tjedana od randomizacije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Primarna mjera ishoda bio je PFS, utvrđen prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su OS, ORR i trajanje odgovora.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a u ITT populaciji kod bolesnica koje su primale kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI + olaparib u odnosu na one liječene kemoterapijom utemeljenom na platini [HR = 0,55 (95% CI: 0,43; 0,69), $p < 0,0001$] i kod bolesnica koje su primale kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI u odnosu na one liječene kemoterapijom utemeljenom na platini [HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,89), $p = 0,003$]. U vrijeme analize PFS-a zrelost interim podataka za OS iznosila je 28%, uz događaje zabilježene kod 199 od 718 bolesnica.

Status mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (MMR) utvrđivao se centralnim testiranjem uporabom imunohistokemijskog panela za MMR. Od ukupno 718 bolesnica randomiziranih u ispitivanje, kod njih 575 (80%) tumor je imao adekvatan mehanizam popravka pogrešno sparenih baza (pMMR status), dok su 143 (20%) bolesnice imale nedostatak mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (dMMR status).

Bolesnice s rakom endometrija s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (dMMR)
Među bolesnicama s dMMR tumorskim statusom, demografske i početne značajke u načelu su bile dobro ujednačene među liječenim skupinama. Početne demografske značajke u svim trima skupinama bile su sljedeće: medijan dobi 62 godine (raspon: 34 – 85 godina); 41% u dobi od ≥ 65 godina, 1,5% u dobi od ≥ 75 godina; 62% bjelkinja, 29% Azijki te 2% crnkinja ili Afroamerikanki. Značajke bolesti

bile su sljedeće: ECOG funkcionalni status 0 (58%) ili 1 (42%); novodijagnosticirana bolest 46%, rekurentna bolest 54%. Histološki podtipovi bili su: endometrioidni (83%), mješoviti epitelni (5%), serozni (3%), karcinosarkom (3%), nediferencirani (2%) i drugi (3%).

Rezultati kod bolesnica s dMMR tumorskim statusom sažeto su prikazani u Tablici 12 i na Slici 19. Medijan vremena praćenja PFS-a kod cenzuriranih bolesnica s dMMR tumorskim statusom iznosio je 15,5 mjeseci u skupini liječenoj kemoterapijom utemeljenom na platini + lijekom IMFINZI te 10,2 mjeseca u skupini koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini. U vrijeme analize PFS-a zrelost interim podataka za OS iznosila je 26%, uz događaje zabilježene kod 25 od 95 bolesnica liječenih kemoterapijom utemeljenom na platini + lijekom IMFINZI odnosno kemoterapijom utemeljenom na platini.

Tablica 12. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju DUO-E (bolesnice s dMMR tumorskim statusom)

	Kemoterapija utemeljena na platini + IMFINZI N = 46	Kemoterapija utemeljena na platini N = 49
PFS^{a,b}		
Broj događaja (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)^c	ND (ND; ND)	7,0 (6,7; 14,8)
HR (95% CI)	0,42 (0,22; 0,80)	-
OS^b		
Broj događaja (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
Medijan OS (mjeseci) (95% CI)^c	ND (ND; ND)	23,7 (16,9; ND)
HR (95% CI)	0,34 (0,13; 0,79)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
Trajanje odgovora^b		
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)^c	ND (ND; ND)	10,5 (4,3; ND)

^a Prema ocjeni ispitivača.

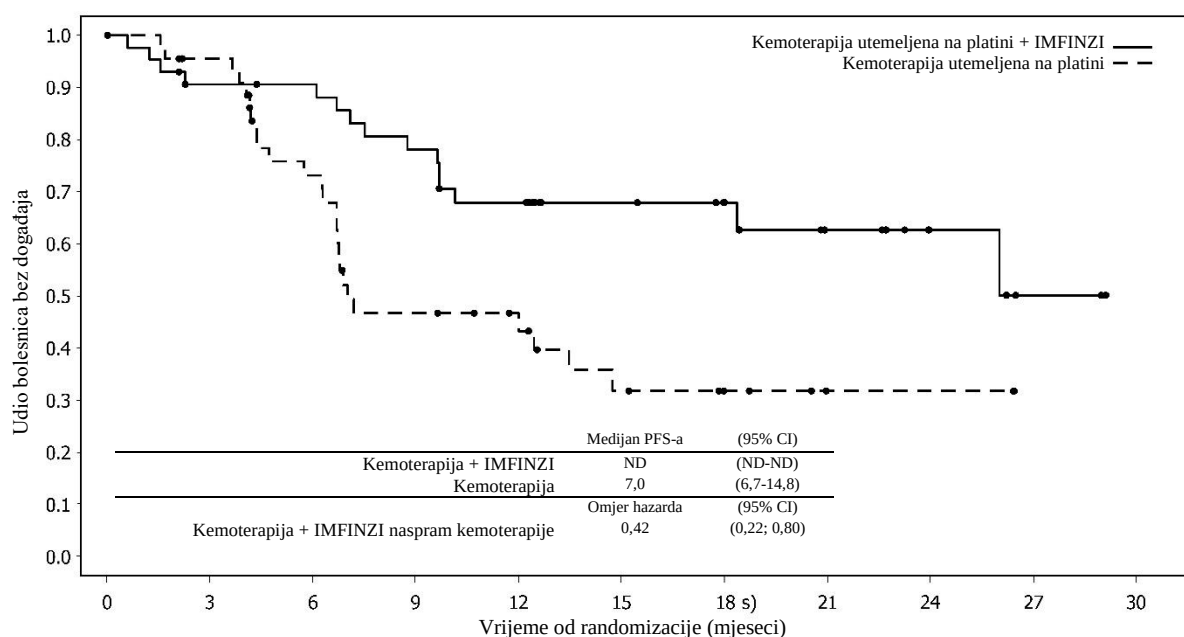
^b Rezultati se temelje na prvoj interim analizi (završni datum prikupljanja podataka: 12. travnja 2023.).

^c Izračunato Kaplan-Meierovom metodom.

^d Odgovor: najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor. Temelji se na broju bolesnica u liječenoj skupini s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja (N = 42 u skupini koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI, N = 42 u skupini koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini).

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto.

Slika 19. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju DUO-E: (bolesnice s dMMR tumorskim statusom)



Broj bolesnica pod rizikom:

Kemoterapija utemeljena na platini + IMFINZI										
46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Kemoterapija utemeljena na platini										
49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

Bolesnice s rakom endometrija s adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (pMMR)

Među bolesnicama s pMMR tumorskim statusom, demografske i početne značajke u načelu su bile dobro ujednačene među liječenim skupinama. Početne demografske značajke u svim trima skupinama bile su sljedeće: medijan dobi 64 godine (raspon: 22 – 86 godina); 48% u dobi od ≥ 65 godina, 8,1% u dobi od ≥ 75 godina; 56% bjelkinja, 30% Azijki te 6% crnkinja ili Afroamerikanki. Značajke bolesti bile su sljedeće: ECOG funkcionalni status 0 (69%) ili 1 (31%); novodijagnosticirana bolest 47%, rekurentna bolest 53%. Histološki podtipovi bili su: endometrioidni (54%), serozni (26%), karcinosarkom (8%), mješoviti epitelni (4%), svjetlostanični (3%), nediferencirani (2%), mucinozni (< 1%) i drugi (3%).

Rezultati kod bolesnica s pMMR tumorskim statusom sažeto su prikazani u Tablici 13 i na Slici 20. Medijan vremena praćenja cenzuriranih bolesnica s pMMR tumorskim statusom iznosio je 15,2 mjeseca u skupini liječenoj kemoterapijom utemeljenom na platini + lijekom IMFINZI + olaparibom te 12,8 mjeseci u skupini koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini.

U vrijeme analize PFS-a zrelost interim podataka za OS bila je 29%, uz događaje zabilježene kod 110 od 383 bolesnice liječene kemoterapijom utemeljenom na platini + lijekom IMFINZI + olaparibom odnosno kemoterapijom utemeljenom na platini.

Tablica 13. Rezultati za djelotvornost u ispitivanju DUO-E (bolesnice s pMMR tumorskim statusom)

	Kemoterapija utemeljena na platini + IMFINZI + olaparib N = 191	Kemoterapija utemeljena na platini N = 192
PFS^{a,b}		
Broj događaja (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)^c	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
HR (95% CI)	0,57 (0,44; 0,73)	-
OS^b		
Broj događaja (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
Medijan OS (mjeseci) (95% CI)^c	ND (ND; ND)	25,9 (25,1; ND)
HR (95% CI)	0,69 (0,47; 1,00)	-
ORR^b		
ORR ^d , n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
Trajanje odgovora^b		
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)^c	18,7 (10,5; ND)	7,6 (7,1; 10,2)

^a Prema ocjeni ispitivača.

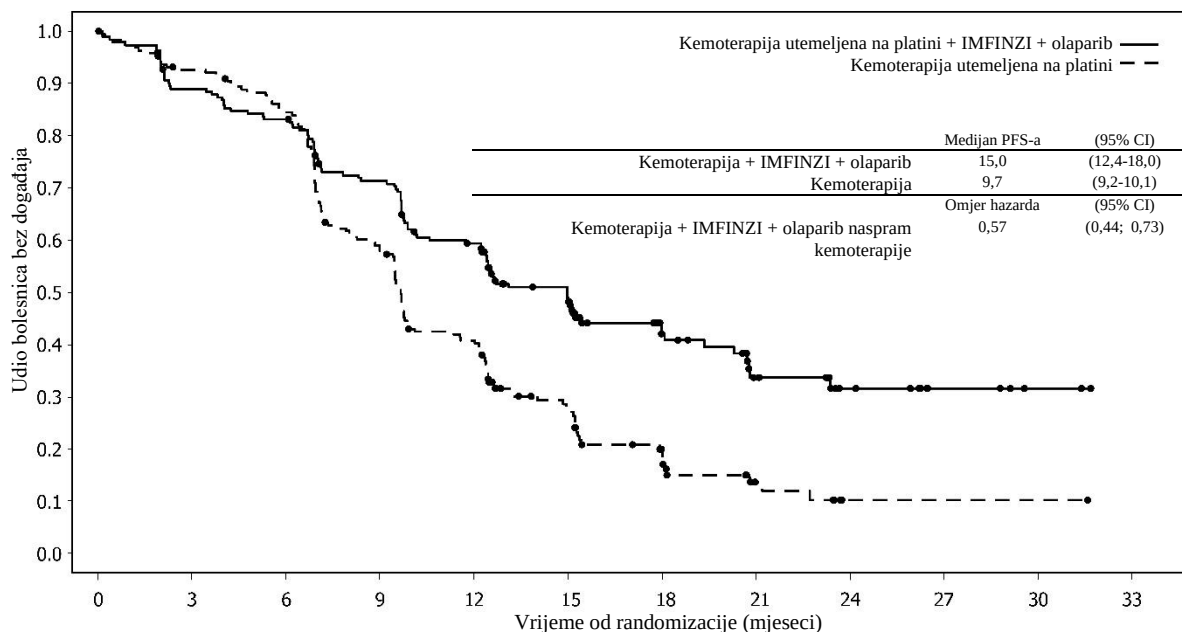
^b Rezultati se temelje na prvoj interim analizi (završni datum prikupljanja podataka: 12. travnja 2023.).

^c Izračunato Kaplan-Meierovom metodom.

^d Odgovor: najbolji objektivni odgovor kao potvrđen potpun odgovor ili djelomičan odgovor. Temelji se na broju bolesnica u liječenoj skupini s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja (N = 147 u skupini koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI + olaparib, N = 156 u skupini koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini).

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto.

Slika 20. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u ispitivanju DUO-E (bolesnice s pMMR tumorskim statusom)



Broj bolesnica pod rizikom:

Kemoterapija utemeljena na platini + IMFINZI + olaparib											
191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Kemoterapija utemeljena na platini											
192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

Među bolesnicama s pMMR tumorskim statusom, HR za PFS u skupini koja je primala kemoterapiju utemeljenu na platini + IMFINZI + olaparib u odnosu na kemoterapiju utemeljenu na platini iznosio je 0,44 (95% CI: 0,31; 0,61) kod bolesnica s pozitivnim statusom ekspresije PD-L1 (236/383; 62%) te 0,87 (95% CI: 0,59; 1,28) kod bolesnica s negativnim statusom ekspresije PD-L1 (140/383; 37%). Pozitivan status ekspresije PD-L1 definirao se kao područje tumora pozitivno na ekspresiju (engl. *tumor area positive*, TAP) $\geq 1\%$.

Mišćnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (MIBC) – ispitivanje NIAGARA

Ispitivanje NIAGARA bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze III dizajnirano kako bi se ocijenila djelotvornost lijeka IMFINZI u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom kao neoadjuvantna terapija, nakon koje slijedi adjuvantna primjena lijeka IMFINZI u monoterapiji kod bolesnika s MIBC-om. U ispitivanje su randomizirana 1063 bolesnika koja su bila kandidati za radikalnu cistektomiju i koja prethodno nisu primila sistemsku kemoterapiju ni imunoterapiju za liječenje MIBC-a kliničkog stadija T2-T4aN0/1M0. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su imali tumor isključivo neurotelnog histološkog tipa ili sitnostaničnog histološkog tipa te primarni urotelni karcinom koji nije imao ishodište u mokraćnom mjehuru (tj. rak mokraćovoda, mokraćne cijevi ili bubrežne nakapnice), bolesnici s aktivnom ili prethodno dokumentiranom autoimunom bolešću, aktivnom tuberkulozom, hepatitisom B ili C ili HIV infekcijom te bolesnici koji su primali imunosupresivne lijekove unutar 14 dana prije prve doze durvalumaba, osim sistemskih kortikosteroida u fiziološkim dozama ili za premedikaciju.

Randomizacija je bila stratificirana prema kliničkom stadiju tumora (T2N0 naspram > T2N0 [uključujući T2N1, T3 i T4a]), bubrežnoj funkciji (adekvatna bubrežna funkcija: klirens kreatinina [CrCl] ≥ 60 ml/min naspram granične bubrežne funkcije: $\text{CrCl} \geq 40$ ml/min i < 60 ml/min) i statusu ekspresije PD-L1 (visoka naspram niske/negativne). Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 za perioperacijsko liječenje lijekom IMFINZI u kombinaciji s neoadjuvantnom kemoterapijom (skupina 1) ili primanje samo neoadjuvantne kemoterapije (skupina 2):

- Skupina 1 (IMFINZI + kemoterapija): IMFINZI 1500 mg + gemcitabin 1000 mg/m² i cisplatin 70 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa prije kirurškog zahvata, a zatim IMFINZI 1500 mg svaka 4 tjedna tijekom najviše 8 ciklusa nakon kirurškog zahvata, ili
- Skupina 2 (kemoterapija): gemcitabin 1000 mg/m² i cisplatin 70 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa prije kirurškog zahvata, bez poslijeeoperacijske terapije

Bolesnici s graničnom bubrežnom funkcijom primali su cisplatin u podijeljenoj dozi od 35 mg/m² 1. i 8. dana svakog ciklusa.

Ocjena tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterija provedena je na početku ispitivanja i nakon dovršetka neoadjuvantne terapije (prije kirurškog zahvata). Nakon kirurškog zahvata ocjene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterija provodile su se svakih 12 tjedana tijekom prva 24 mjeseca, zatim svaka 24 tjedna tijekom 36 mjeseci, a nakon toga svaka 52 tjedna do progresije bolesti, završetka ispitivanja ili smrti.

Primarne mjere ishoda bile su patološki potpun odgovor (pCR) prema ocjeni zaslijepljenog središnjeg patologa i preživljenje bez događaja (EFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg ocjenjivačkog povjerenstva (BICR). Ukupno preživljenje (OS) bilo je ključna sekundarna mjera ishoda.

Demografske značajke i početne značajke bolesti načelno su bile dobro ujednačene između dviju liječenih skupina (533 bolesnika u skupini 1 i 530 bolesnika u skupini 2). Početne demografske značajke bile su sljedeće: muškarci (81,8%), dob < 65 godina (46,9%), bijelci (67%), Azijci (27,9%), crnci ili Afroamerikanci (0,9%), ostali (0,8%), bolesnici hispanskog ili latinoameričkog podrijetla (8,0%), funkcionalni ECOG status 0 (78%) ili 1 (22%). Značajke bolesti bile su sljedeće: tumorski stadij T2N0 (40,3%) i > T2N0a (59,7%), zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova N0 (94,5%) i N1 (5,5%), adekvatna bubrežna funkcija (81,1%) i granična bubrežna funkcija (18,9%)

te visoka (73,1%) i niska/negativna ekspresija PD-L1 (26,9%). Histološki podtipovi tumora uključivali su urotelni karcinom (84,5%), urotelni karcinom s pločastom diferencijacijom (8,2%), urotelni karcinom s varijantnom histologijom (5,0%) i urotelni karcinom sa žljezdanom diferencijacijom (2,4%).

U cjelokupnoj je populaciji radikalnoj cistektomiji podvrgnuto 469 (88,0%) bolesnika u skupini 1 te 441 (83,2%) bolesnik u skupini 2.

Rezultati su prikazani u Tablici 14 te na slikama 21 i 22.

Tablica 14: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju NIAGARA

	IMFINZI + kemoterapija (N=533)	Kemoterapija (N=530)
EFS ^a		
Broj događaja (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
Medijan EFS-a (mjeseci) (95% CI) ^b	ND (ND; ND)	46,1 (32,2; ND)
HR (95% CI) ^c	0,68 (0,56; 0,82)	
2-strana p-vrijednost ^{d,e}	< 0,0001	
pCR ^f		
Broj bolesnika s odgovorom	180	137
Stopa odgovora, % (95% CI) ^g	33,8 (29,8; 38,0)	25,8 (22,2; 29,8)
Omjer izgleda (95% CI) ^h	1,49 (1,14; 1,96)	
2-strana p-vrijednost ^h	0,0038	
OS ^a		
Broj događaja (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Medijan OS-a (mjeseci) (95% CI) ^b	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)
HR (95% CI) ^c	0,75 (0,59; 0,93)	
2-strana p-vrijednost ^{d,e}	0.0106	

^a Rezultati se temelje na unaprijed planiranoj interim analizi (završni datum prikupljanja podataka: 29. travnja 2024.), koja je provedena 68 mjeseci nakon početka ispitivanja

^b Izračunato Kaplan-Meierovom metodom.

^c Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda, pri čemu su stratifikacijski faktori uključivali stadij tumora [T2N0 naspram > T2N0], bubrežnu funkciju [adekvatna naspram granične] i status ekspresije PD-L1 [visoka naspram niske/negativne].

^d Na temelju stratificiranog log-rang testa, pri čemu su stratifikacijski faktori uključivali stadij tumora [T2N0 naspram > T2N0], bubrežnu funkciju [adekvatna naspram granične] i status ekspresije PD-L1 [visoka naspram niske/negativne].

^e Granična vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti za primarne mjere ishoda za djelotvornost (stopa pCR-a, EFS) i ključnu sekundarnu mjeru ishoda (OS) određena je na temelju višestrukog testiranja uz strategiju iscrpne redistribucije alfa pogreške (engl. *alpha-exhaustive recycling strategy*). Alfa dodijeljena za EFS i OS u trenutku provedbe interim analize temeljila se na Lan-DeMetsovoj funkciji raspodjele alfa pogreške, koja odgovara O'Brien-Flemingovu pristupu (pCR = 0,001; EFS = 0,0412; OS = 0,0154, 2-strani test).

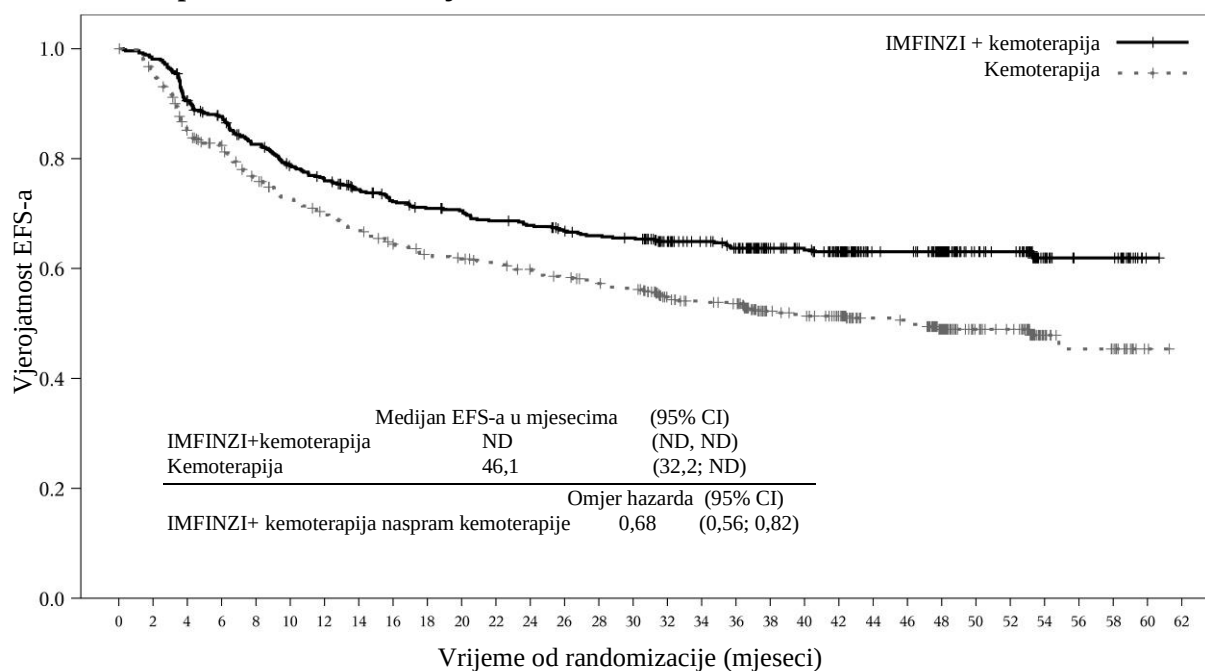
^f Na temelju završne analize pCR-a (završni datum prikupljanja podataka: 14. siječnja 2022.).

^g CI se izračunavao Clopper-Pearsonovom metodom.

^h Dobiveno metodom logističke regresije uz prilagodbu za stratifikacijske faktore (bubrežnu funkciju [adekvatna naspram granične], tumorski stadij [T2N0 naspram > T2N0] i status ekspresije PD-L1 [visoka naspram niske/negativne] prema sustavu interaktivnog glasovnog odziva).

CI=interval pouzdanosti; HR=omjer hazarda; ND=nije dosegnuto.

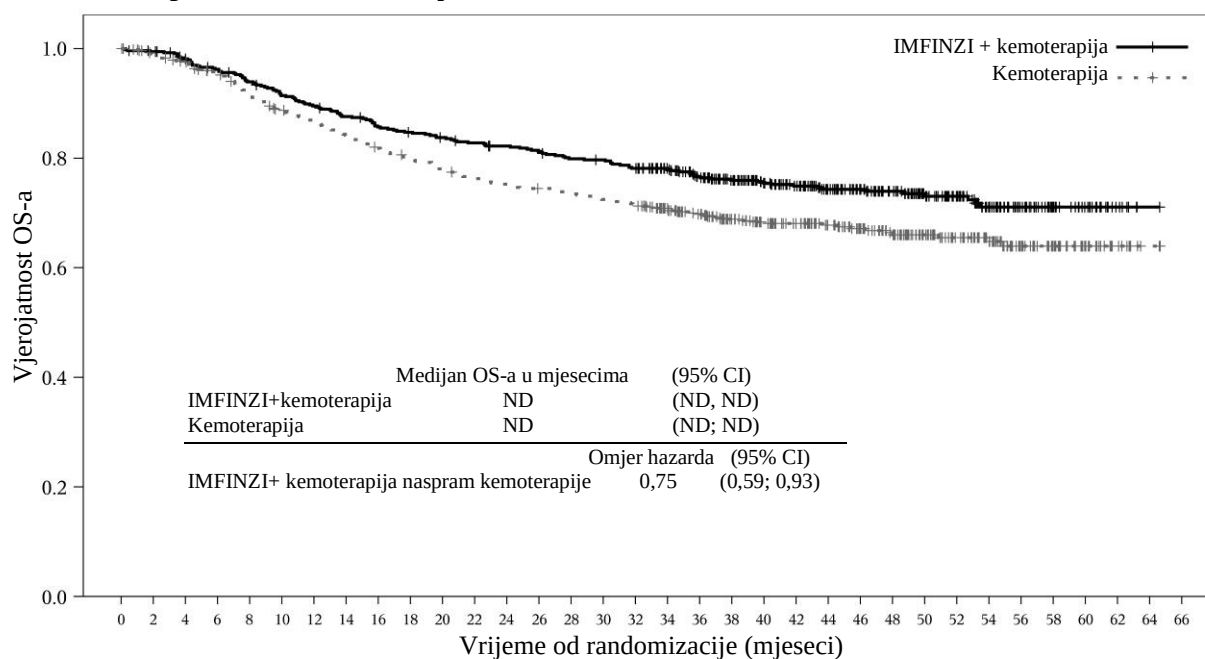
Slika 21. Kaplan-Meierova krivulja EFS-a



Broj bolesnika pod rizikom:

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

Slika 22. Kaplan-Meierova krivulja OS-a



Broj bolesnika pod rizikom:

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

Analiza podskupina

U eksploracijskoj analizi prema tumorskom stadiju, HR za EFS iznosio je 0,61 (95% CI: 0,48; 0,78) u podskupini bolesnika s kliničkim stadijem > T2N0 (N=635) te 0,81 (95% CI: 0,60; 1,10) u podskupini bolesnika s kliničkim stadijem T2N0 (N=428). HR za OS iznosio je 0,67 (95% CI: 0,50; 0,89) u podskupini bolesnika s kliničkim stadijem > T2N0 te 0,89 (95% CI: 0,62; 1,29) u bolesnika s kliničkim stadijem T2N0.

Resektabilni GC/GEJC – ispitivanje MATTERHORN

Ispitivanje MATTERHORN bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti lijeka IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijskim protokolom FLOT (5-FU, leukovorin, oksaliplatin, docetaksel) kao neoadjuvantne i adjuvantne terapije, nakon koje slijedi adjuvantna monoterapija lijekom IMFINZI, kod bolesnika s resektabilnim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja (GC/GEJC) (stadija IIA – IVA [AJCC, 8. izdanje]). U ispitivanju su sudjelovali prethodno neliječeni bolesnici koji su imali dokumentiran GC/GEJC, koji prethodno nisu bili izloženi imunoterapiji i čiji je funkcionalni SZO/ECOG status iznosio 0 ili 1. Bolesnici su u ispitivanje uključeni neovisno o razini ekspresije PD-L1. Prije randomizacije bolesnicima se razina tumorske ekspresije PD-L1 morala potvrditi bodovanjem metodom TAP, kojom se određuje ukupan postotak tumorskog područja (tumor i bilo kakva dezmodoplastična stroma) prekrivenog tumorskim stanicama koje pokazuju membransko obojenje PD-L1 bilo kojeg intenziteta i imunosnim stanicama povezanim s tumorom koje pokazuju obojenje PD-L1 bilo kojeg intenziteta, što se vizualno procjenjivalo testom Ventana PD-L1 (SP263). U ispitivanju nisu sudjelovali bolesnici s aktivnim ili prethodno dokumentiranim autoimunim ili upalnim poremećajima, kao ni oni koji su primjenjivali imunosupresive unutar 14 dana prije prve doze durvalumaba.

Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj regiji (Azija ili ostatak svijeta), kliničkom statusu zahvaćenosti limfnih čvorova (pozitivan ili negativan) i razini ekspresije PD-L1 ($TAP < 1\%$ ili $TAP \geq 1\%$).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u jednu od sljedećih liječenih skupina. Prelazak iz jedne ispitivane skupine u drugu nije bio dopušten.

- Skupina 1: IMFINZI 1500 mg 1. dana + kemoterapijski protokol FLOT (5-FU 2600 mg/m², leukovorin 200 mg/m², oksaliplatin 85 mg/m², docetaksel 50 mg/m²) 1. i 15. dana svakog 4-tjednog ciklusa tijekom 4 ciklusa (1 doza lijeka IMFINZI i 2 doze protokola FLOT po ciklusu; 2 ciklusa u neoadjuvantnoj fazi + 2 ciklusa u adjuvantnoj fazi), nakon čega je uslijedila primjena lijeka IMFINZI 1500 mg 1. dana svakog 4-tjednog ciklusa tijekom najviše 10 dodatnih ciklusa nakon kirurškog zahvata, što je ukupno 12 ciklusa (1 doza po ciklusu)
- Skupina 2: Placebo 1. dana + kemoterapijski protokol FLOT (5-FU 2600 mg/m², leukovorin 200 mg/m², oksaliplatin 85 mg/m², docetaksel 50 mg/m²) 1. i 15. dana svakog 4-tjednog ciklusa tijekom 4 ciklusa (1 doza placeba i 2 doze protokola FLOT po ciklusu; 2 ciklusa u neoadjuvantnoj fazi + 2 ciklusa u adjuvantnoj fazi), nakon čega je uslijedila primjena placeba 1. dana svakog 4-tjednog ciklusa tijekom najviše 10 dodatnih ciklusa nakon kirurškog zahvata, što je ukupno 12 ciklusa (1 doza po ciklusu)

Bolesnici u neoadjuvantnoj ili adjuvantnoj fazi koji su prekinuli liječenje kemoterapijskim protokolom FLOT zbog bilo kojeg razloga osim progresije ili recidiva bolesti mogli su u skladu s odlukom ispitivača nastaviti liječenje monoterapijom lijekom IMFINZI kako je prethodno opisano.

Prije početka neoadjuvantne terapije provedena je početna tumorska ocjena prema verziji 1.1 RECIST kriterija, nakon koje je uslijedilo kontrolno snimanje prije kirurškog zahvata, a unutar 4 tjedna nakon posljednje doze kemoterapije. Početno snimanje za adjuvantnu terapiju provedeno je najranije 4 tjedna nakon kirurškog zahvata, a prije uvođenja adjuvantne terapije. Tumor se ocjenjivao svakih 12 tjedana (počevši od datuma početnog snimanja za adjuvantnu terapiju) tijekom 2 godine, a zatim svaka 24 tjedna do radiološke progresije bolesti definirane verzijom 1.1 RECIST kriterija, povlačenja pristanka ili smrti.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bio je EFS prema ocjeni BICR-a, koji se definirao kao vrijeme od randomizacije do datuma nastupa jednog od sljedećih događaja (onoga koji je nastupio prvi): progresije bolesti prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg ocjenjivačkog povjerenstva (BICR) na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija koja je onemogućila kirurški zahvat ili zahtijevala

terapiju koja nije bila predviđena planom ispitivanja tijekom razdoblja neoadjuvantnog liječenja; progresije ili recidiva bolesti prema verziji 1.1 RECIST kriterija tijekom razdoblja adjuvantnog liječenja; progresije bolesti (prema ocjeni ispitivača ili potvrđene biopsijom) koja nije ispunjavala RECIST kriterije, a koja je onemogućila kirurški zahvat ili zahtijevala terapiju koja nije bila predviđena planom ispitivanja tijekom razdoblja neoadjuvantnog liječenja odnosno koja je otkrivena tijekom kirurškog zahvata; progresije ili recidiva bolesti potvrđenih biopsijom nakon kirurškog zahvata; ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su OS i stopa pCR-a prema ocjeni zaslijepljenog središnjeg patologa.

Demografske značajke i početne značajke bolesti načelno su bile dobro ujednačene među dvjema ispitivanim skupinama (474 bolesnika u skupini 1 i 474 bolesnika u skupini 2). Početne demografske značajke populacije bile su sljedeće: muškarci (71,9%), dob ≥ 65 godina (41,4%), medijan dobi od 62 godine (raspon: 26 - 84), bijelci (67,8%), Azijci (20,4%), crnci ili Afroamerikanci (1,1%), sjevernoamerički Indijanci ili domorodačko stanovništvo Aljaske (4,0%), pripadnici drugih rasa (1,7%), bolesnici koji nisu bili hispanskog ni latinoameričkog podrijetla (80,0%), Funkcionalni SZO/ECOG status 0 (74,2%) ili 1 (25,8%). Značajke bolesti bile su sljedeće: stadij II (29,4%), stadij III (61,7%), stadij IVA (8,8%), adenokarcinom želuca (67,5%), adenokarcinom gastroezofagealnog spoja (32,5%), tip 1 prema Siewertovoj klasifikaciji (10,4%), tip 2 prema Siewertovoj klasifikaciji (14,8%), tip 3 prema Siewertovoj klasifikaciji (7,3%), crijevni tip (50,9%), difuzni tip (26,3%), neodređeni tip (22,8%), pozitivan klinički status zahvaćenosti limfnih čvorova (70,4%), negativan klinički status zahvaćenosti limfnih čvorova (29,2%), ekspresija PD-L1 uz TAP $\geq 1\%$ (90,0%), ekspresija PD-L1 uz TAP $< 1\%$ (10,0%).

Kirurški zahvat s kurativnom namjerom pokušao se izvesti kod 431 (90,9%) bolesnika u skupini 1 i 428 (90,3%) bolesnika u skupini 2. Kirurški zahvat s kurativnom namjerom dovršen je kod 412 (86,9%) bolesnika u skupini 1 i 400 (84,4%) bolesnika u skupini 2.

Tablica 15: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju MATTERHORN

	IMFINZI + kemoterapijski protokol FLOT (N=474)	Placebo + kemoterapijski protokol FLOT (N=474)
EFS^a		
Broj događaja, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)
Medijan EFS-a (mjeseci) (95% CI) ^b	ND (40,7; ND)	32,8 (27,9; ND)
HR (95% CI) ^c	0,71 (0,58; 0,86)	
2-strana p-vrijednost ^{d,e}	< 0,001	
EFS nakon 24 mjeseca, % (95% CI) ^b	67,4 (62,9; 71,6)	58,5 (53,8; 63,0)
OS^f		
Broj smrtnih slučajeva (%)	160 (33,8%)	192 (40,5%)
Medijan OS-a (95% CI) (mjeseci) ^b	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)
HR (95% CI) ^c	0,78 (0,63; 0,96)	
2-strana p-vrijednost ^{d,g}	0,021	
OS nakon 24 mjeseca, % (95% CI) ^b	75,5 (71,4; 79,1)	70,4 (66,0; 74,3)
OS nakon 36 mjeseci, % (95% CI) ^b	68,6 (64,2; 72,6)	61,9 (57,3; 66,2)

^a Rezultati se temelje na unaprijed specificiranoj interim analizi EFS-a (završni datum prikupljanja podataka: 20. prosinca 2024.).

^b Izračunato Kaplan-Meierovom metodom.

^c Na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda stratificiranog prema geografskoj regiji, kliničkom statusu zahvaćenosti limfnih čvorova i statusu ekspresije PD-L1 pri randomizaciji. HR < 1 govori u prilog lijeku IMFINZI. CI je izračunat uporabom profilne funkcije vjerojatnosti (engl. *profile likelihood*).

^d Na temelju statificiranog log-rang testa uz prilagodbu za geografsku regiju, klinički status zahvaćenosti limfnih čvorova i status ekspresije PD-L1 pri randomizaciji.

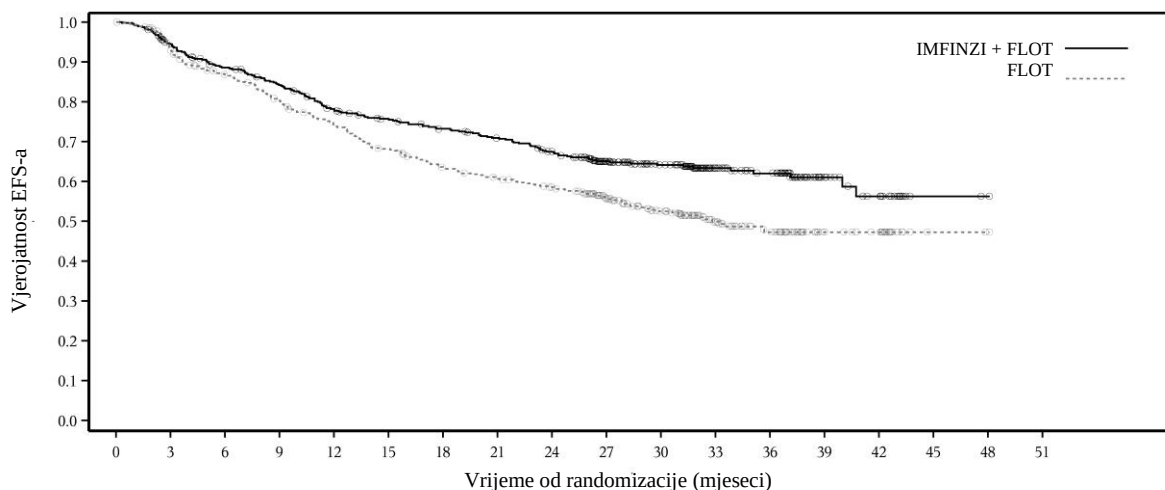
^e Prema Lan-DeMetsovoj funkciji raspodjele alfa pogreške uz granicu O'Brien-Flemingova tipa izračunatu na temelju stvarnog broja događaja na završni datum prikupljanja podataka, granična vrijednost za utvrđivanje statističke značajnosti za EFS iznosila je 0,0239 za ukupnu alfa vrijednost od 5% (2-strana).

^f Rezultati se temelje na unaprijed specificiranoj završnoj analizi OS-a (završni datum prikupljanja podataka: 1. rujna 2025.).

^g Za završnu analizu OS-a koristila se alfa vrijednost od 4,99% (2-strana), što odgovara graničnoj vrijednosti za utvrđivanje statističke značajnosti od 0,0499.

CI=interval pouzdanosti, HR=omjer hazarda, ND=nije dosegnuto

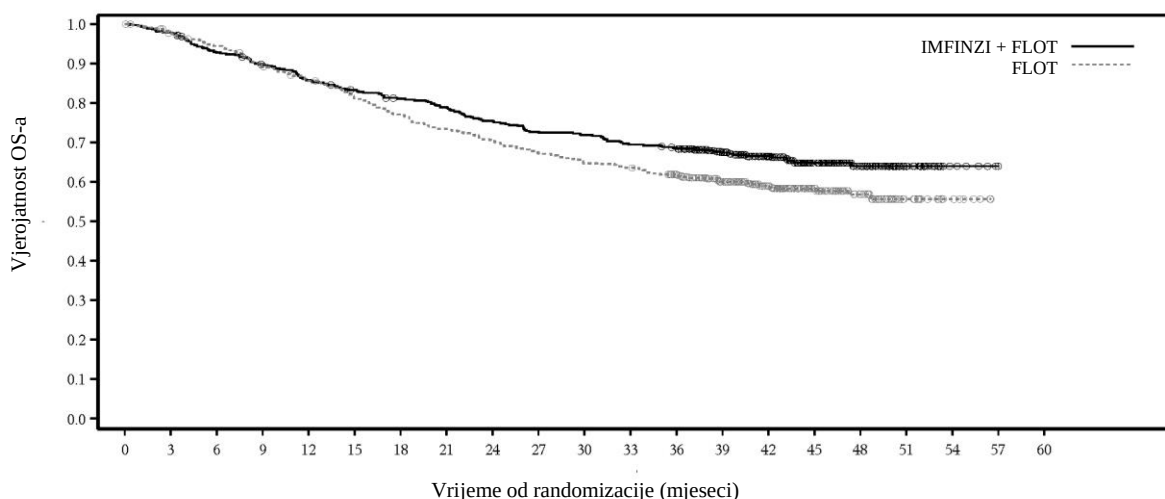
Slika 23: Kaplan-Meierova krivulja EFS-a



Broj bolesnika pod rizikom

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

Slika 24: Kaplan-Meierova krivulja OS-a



Broj bolesnika pod rizikom

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

Analiza podskupina

U unaprijed definiranoj eksploracijskoj analizi prema kliničkom statusu zahvaćenosti limfnih čvorova HR za EFS iznosio je 0,67 (95% CI: 0,53; 0,84) u podskupini bolesnika s pozitivnim kliničkim statusom zahvaćenosti limfnih čvorova (N=667) odnosno 0,85 (95% CI: 0,57; 1,27) u onoj s negativnim statusom (N=277). HR za OS iznosio je 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94) u podskupini bolesnika s pozitivnim kliničkim statusom zahvaćenosti limfnih čvorova odnosno 1,01 (95% CI: 0,67; 1,51) u onoj s negativnim statusom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ispitivanje D419EC00001 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje provedeno radi utvrđivanja doze i ocjene proširene primjene doze, u kojem su se ispitivale sigurnost, preliminarna djelotvornost i farmakokinetika lijeka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i zatim monoterapije lijekom IMFINZI kod pedijatrijskih bolesnika s uznapredovalim zloćudnim solidnim tumorima (osim primarnih tumora u središnjem živčanom

sustavu) kojima je bolest progredirala i za koje ne postoji standardno liječenje. Ispitivanje je obuhvatilo 50 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina koji su imali primarni tumor iz jedne od sljedećih kategorija: neuroblastom, solidni tumor i sarkom. Bolesnici su primali IMFINZI u dozi od 20 mg/kg u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 1 mg/kg ili IMFINZI u dozi od 30 mg/kg u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 1 mg/kg intravenski svaka 4 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim IMFINZI u monoterapiji svaka 4 tjedna. U fazi utvrđivanja doze, kombiniranoj terapiji lijekom IMFINZI i tremelimumabom prethodio je jedan ciklus primjene lijeka IMFINZI u monoterapiji. Međutim, 8 bolesnika uključenih u ovu fazu prekinulo je liječenje prije primjene tremelimumaba. Dakle, 42 od 50 uključenih bolesnika primala su IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, a njih 8 samo IMFINZI. U fazi proširene primjene doze prijavljen je ORR od 5,0% (1/20 bolesnika) među bolesnicima kod kojih se mogao ocijeniti odgovor. Nisu opaženi novi sigurnosni signali u odnosu na poznate sigurnosne profile lijeka IMFINZI i tremelimumaba kod odraslih bolesnika. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika durvalumaba ocjenjivala se kod primjene lijeka IMFINZI samostalno, u kombinaciji s kemoterapijom, u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, u kombinaciji s tremelimumabom te u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini nakon koje je slijedila primjena lijeka IMFINZI u kombinaciji s olaparibom.

Farmakokinetika durvalumaba u monoterapiji ispitivala se kod 2903 bolesnika sa solidnim tumorima koja su primala intravenske doze u rasponu od 0,1 do 20 mg/kg jedanput svaka dva, tri ili četiri tjedna. Farmakokinetička izloženost povećavala se više nego proporcionalno dozi (nelinearna farmakokinetika) pri dozama < 3 mg/kg, dok se pri dozama ≥ 3 mg/kg povećavala proporcionalno dozi (linearna farmakokinetika). Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon približno 16 tjedana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 1878 bolesnika koji su primali monoterapiju durvalumabom u dozama ≥ 10 mg/kg svaka 2 tjedna, geometrijska srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosila je 5,64 l. Klirens durvalumaba s vremenom se smanjivao, pa je geometrijska srednja vrijednost klirensa u stanju dinamičke ravnoteže (CL_{ss}) 365. dana iznosila 8,16 ml/h; smanjenje CL_{ss} nije se smatralo klinički značajnim. Terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) prema početnom klirensu iznosio je približno 18 dana. Nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici durvalumaba kod njegove primjene u monoterapiji u odnosu na primjenu u kombinaciji s kemoterapijom, u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini, u kombinaciji s tremelimumabom te u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini nakon koje je slijedila primjena lijeka IMFINZI u kombinaciji s olaparibom. Primarni putovi eliminacije durvalumaba su proteinski katabolizam putem retikuloendotelnog sustava ili dispozicija vezivanjem za ciljno mjesto.

Posebne populacije

Dob (19 – 96 godina), tjelesna težina (31 – 149 kg), spol, pozitivan status protutijela na lijek, razine albumina, razine LDH-a, razine kreatinina, topljivi PD-L1, vrsta tumora, rasa i ECOG status nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku durvalumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago (klirens kreatinina [CrCl]: 60 – 89 ml/min) i umjereno (CrCl: 30 – 59 ml/min) oštećenje bubrežne funkcije nije klinički značajno utjecalo na farmakokinetiku durvalumaba. Utjecaj teškog oštećenja bubrežne funkcije (CrCl: 15 – 29 ml/min) na farmakokinetiku durvalumaba nije poznat. Međutim, budući da se IgG monoklonska protutijela primarno ne izlučuju putem bubrega, ne očekuje se da će promjena bubrežne funkcije utjecati na izloženost durvalumabu.

Oštećenje funkcije jetre

Blago oštećenje jetrene funkcije (bilirubin $\leq$ GGN i AST > GGN ili bilirubin > 1,0 – 1,5 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a) i umjereno oštećenje jetrene funkcije (bilirubin > 1,5 – 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a) nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku durvalumaba. Utjecaj teškog (bilirubin > 3 x GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku durvalumaba nije poznat; međutim, s obzirom na to da se IgG monoklonska protutijela primarno ne

izlučuju putem jetre, ne očekuje se da će promjena u jetrenoj funkciji utjecati na izloženost durvalumabu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika durvalumaba u kombinaciji s tremelimumabom ocjenjivala se kod 50 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina u ispitivanju D419EC00001. Bolesnici su primali durvalumab u dozi od 20 mg/kg u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 1 mg/kg ili durvalumab u dozi od 30 mg/kg u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 1 mg/kg intravenski svaka 4 tjedna tijekom 4 ciklusa, a zatim durvalumab u monoterapiji svaka 4 tjedna. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, sistemska izloženost durvalumabu kod pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 35 kg liječenih durvalumabom u dozi od 20 mg/kg svaka 4 tjedna bila je slična izloženosti kod odraslih osoba liječenih durvalumabom u dozi od 20 mg/kg svaka 4 tjedna, dok je kod pedijatrijskih bolesnika (tjelesne težine ≥ 35 kg) liječenih durvalumabom u dozi od 30 mg/kg svaka 4 tjedna izloženost bila približno 1,5 puta veća nego kod odraslih osoba liječenih durvalumabom u dozi od 20 mg/kg svaka 4 tjedna. Kod pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine < 35 kg liječenih durvalumabom u dozi od 30 mg/kg svaka 4 tjedna sistemska izloženost bila je slična izloženosti kod odraslih osoba liječenih durvalumabom u dozi od 20 mg/kg svaka 4 tjedna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost i mutagenost

Nije se ocjenjivao kancerogeni ni genotoksični potencijal durvalumaba.

Reproduktivna toksičnost

Kao što je opisano u literaturi, put PD-1/PD-L1 igra glavnu ulogu u očuvanju trudnoće održavanjem tolerancije majčina imunskog sustava na plod, pa je u mišjim alogenim modelima skotnosti ometanje signalizacije putem PD-L1 dovelo do povećane stope gubitka ploda. U ispitivanjima reprodukcije na životinjama primjena durvalumaba skotnim ženjkama makaki majmuna od potvrde skotnosti do okota, uz razine izloženosti približno 18 puta veće od onih opaženih kod primjene kliničke doze durvalumaba od 10 mg/kg (prema AUC-u), bila je povezana s prolaskom lijeka kroz posteljicu, ali ne i toksičnim učincima na majku ni učincima na embriofetalni razvoj, ishod skotnosti ili postnatalni razvoj. U mlijeku ženki makaki majmuna izmjerene su zanemarive razine durvalumaba 28 dana nakon okota.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
trehaloza dihidrat
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom najviše 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C i tijekom najviše 24 sata na sobnoj temperaturi (do 25 °C) od trenutka pripreme.

S mikrobiološkog gledišta, pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne smiju biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 12 sati na sobnoj temperaturi (do 25 °C), osim ako je razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

IMFINZI je dostupan u dvije veličine pakiranja:

2,4 ml (ukupno 120 mg durvalumaba) koncentrata u staklenoj bočici (staklo tipa 1) s elastomernim čepom i sivim *flip-off* aluminijskim zaštitnim zatvaračem. Veličina pakiranja: 1 bočica.

10 ml (ukupno 500 mg durvalumaba) koncentrata u staklenoj bočici (staklo tipa 1) s elastomernim čepom i bijelim *flip-off* aluminijskim zaštitnim zatvaračem. Veličina pakiranja: 1 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema otopine

IMFINZI dolazi u jednodoznoj bočici i ne sadrži nikakve konzervanse, pa se za njegovu pripremu mora koristiti aseptička tehnika.

- Vizualno pregledajte lijek kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li promijenio boju. IMFINZI je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice. Nemojte tresti bočicu.
- Izvucite potrebni volumen iz bočice(a) lijeka IMFINZI i prenesite ga u vrećicu za intravensku (i.v.) infuziju koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijeva klorida ili 50 mg/ml (5%) otopinu glukoze. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 1 mg/ml i 15 mg/ml. Nemojte zamrzavati ni tresti otopinu.
- Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.

Primjena

- Otopinu za infuziju primijenite intravenski tijekom razdoblja od 1 sata kroz intravensku liniju koja ima ugrađen (engl. *in-line*) sterilni filter veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrona i male sposobnosti vezanja proteina.
- Nemojte primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1322/002 bočica od 120 mg
EU/1/18/1322/001 bočica od 500 mg

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Sjedinjene Američke Države

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Republika Koreja

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
-
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet (PAES): Kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna djelotvornost durvalumaba u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s primarnim uznapredovalim ili rekurentnim rakom endometrija koje su kandidatkinje za sistemsku terapiju, nakon koje slijedi terapija održavanja durvalumabom u monoterapiji kod raka endometrija s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (dMMR) ili u kombinaciji s olaparibom kod raka endometrija s adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (pMMR), nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate druge interim analize OS-a i završne analize OS-a iz ispitivanja D9311C00001 (DUO-E), randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog, multicentričnog ispitivanja faze III.	Druga interim analiza OS-a: ožujak 2027. Završna analiza OS-a: studen 2028.
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet (PAES): Kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna djelotvornost lijeka IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini kao neoadjuvantne terapije, nakon koje slijedi primjena lijeka IMFINZI u monoterapiji kao adjuvantna terapija za liječenje odraslih osoba s resektabilnim NSCLC-om i visokim rizikom od recidiva, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate završne analize OS-a iz ispitivanja D9106C00001 (AEGEAN), dvostruko slijepog, placebom kontroliranog, multicentričnog međunarodnog ispitivanja faze III.	Završna analiza OS-a: 2. tromjesečje 2029.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
durvalumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 50 mg durvalumaba.
Jedna bočica od 2,4 ml koncentrata sadrži 120 mg durvalumaba.
Jedna bočica od 10 ml koncentrata sadrži 500 mg durvalumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

120 mg/2,4 ml
500 mg/10 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za intravensku primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1322/002 bočica od 120 mg

EU/1/18/1322/001 bočica od 500 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IMFINZI 50 mg/ml sterilni koncentrat
durvalumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

AstraZeneca AB

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju durvalumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je IMFINZI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite IMFINZI
3. Kako ćete primiti IMFINZI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IMFINZI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IMFINZI i za što se koristi

IMFINZI sadrži djelatnu tvar durvalumab, koja je monoklonsko protutijelo, tj. jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu. IMFINZI djeluje tako da pomaže Vašem imunosnom sustavu u borbi protiv raka.

IMFINZI se koristi za liječenje jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) kod odraslih osoba. Koristi se samostalno u sljedećim situacijama:

- kada se rak proširio unutar pluća i ne može se ukloniti kirurškim zahvatom i
 - kada je rak odgovorio na početno liječenje kemoterapijom i radioterapijom i postao stabilan
- Koristi se u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom u sljedećim situacijama:
- kada se rak proširio unutar oba plućna krila (i/ili u druge dijelove tijela) i ne može se ukloniti kirurškim zahvatom i
 - kada nisu zabilježene promjene (mutacije) gena za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) ili kinazu anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK)

Koristi se u kombinaciji s kemoterapijom temeljenom na platini prije kirurškog zahvata (neoadjuvantno liječenje) i samostalno nakon kirurškog zahvata (adjuvantno liječenje) u sljedećoj situaciji:

- kada se rak proširio unutar pluća i može se ukloniti kirurškim zahvatom

IMFINZI se koristi za liječenje ograničenog stadija jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća malih stanica (engl. *small cell lung cancer*, SCLC) kod odraslih osoba. Koristi se u sljedećim situacijama:

- kada rak nije uklonjen kirurškim zahvatom i
- kada je rak odgovorio na početno liječenje kemoterapijom i radioterapijom ili postao stabilan

IMFINZI se u kombinaciji s kemoterapijom koristi za liječenje proširenog stadija jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća malih stanica (SCLC) kod odraslih osoba. Koristi se u sljedećim situacijama:

- kada se rak proširio unutar pluća (ili u druge dijelove tijela) i
- ako se rak nije prethodno liječio

IMFINZI se u kombinaciji s kemoterapijom koristi kod odraslih osoba za liječenje jedne vrste raka žučnih vodova (kolangiokarcinoma) i žučnog mjehura, koji se zajednički naziva „rak žučnog mjehura i vodova“ (engl. *biliary tract cancer*, BTC). Koristi se u sljedećoj situaciji:

- kada se rak proširio unutar žučnih vodova i žučnog mjehura (ili u druge dijelove tijela)

IMFINZI se koristi samostalno ili u kombinaciji s tremelimumabom za liječenje jedne vrste raka jetre koji se zove uznapredovali ili neresektabilni hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC). Koristi se u sljedećim situacijama:

- kada se rak ne može ukloniti kirurškim zahvatom (neresektabilna bolest) i
- kada se rak možda proširio unutar jetre ili u druge dijelove tijela

IMFINZI se koristi kod odraslih bolesnica za liječenje jedne vrste raka maternice (raka endometrija) koji se proširio izvan područja prvotnog tumora ili se vratio (recidiv). Primjenjuje se u kombinaciji s kemoterapijom (karboplatinom i paklitakselom), nakon čega slijedi liječenje:

- samo lijekom IMFINZI ako tumor ima nedostatak mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair deficient*, dMMR), ili
- lijekom IMFINZI u kombinaciji s olaparibom ako tumor ima adekvatan mehanizam popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair proficient*, pMMR).

MMR status raka endometrija utvrđuje se testiranjem.

IMFINZI se koristi za liječenje jedne vrste raka mokraćnog mjehura koji se zove mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (engl. *muscle invasive bladder cancer*, MIBC), kod kojega se rak proširio u mišićni sloj mokraćnog mjehura, ali ne i u druge dijelove tijela. Koristi se u kombinaciji s kemoterapijom prije kirurškog uklanjanja mokraćnog mjehura (neoadjuvantno liječenje), a zatim samostalno nakon kirurškog zahvata (adjuvantno liječenje).

IMFINZI se koristi za liječenje jedne vrste raka želuca koji se zove adenokarcinom želuca ili adenokarcinom gastroezofagealnog spoja (engl. *gastric/gastro-oesophageal junction adenocarcinoma*, GC/GEJC) i može se ukloniti kirurškim zahvatom. Koristi se u kombinaciji s kemoterapijom prije i nakon kirurškog zahvata, a zatim se primjenjuje samostalno.

Ako imate pitanja o tome kako IMFINZI djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Kad se IMFINZI primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka, važno je da pročitate i uputu o lijeku za te druge lijekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego primite IMFINZI

Ne smijete primiti IMFINZI

- ako ste alergični na durvalumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. „Sadržaj pakiranja i druge informacije”). Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite IMFINZI:

- ako imate autoimunu bolest (bolest kod koje imunosni sustav tijela napada vlastite stanice)
- ako Vam je presađen organ
- ako imate plućnih tegoba ili dišnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku prije nego što primite IMFINZI.

Tijekom liječenja lijekom IMFINZI mogu se pojaviti neke ozbiljne nuspojave.

Ako imate bilo što od navedenoga, odmah nazovite ili posjetite svog liječnika. Liječnik će Vam možda dati druge lijekove koji sprječavaju pojavu težih komplikacija i pomažu ublažiti simptome. Liječnik će možda odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka IMFINZI ili prekinuti liječenje lijekom IMFINZI ako imate:

- **upalu pluća:** simptomi mogu uključivati razvoj ili pogoršanje kašlja, nedostatak zraka ili bol u prsnom košu
- **upalu jetre:** simptomi mogu uključivati mučninu ili povraćanje, smanjen osjećaj gladi, bol u desnoj strani trbuha, žutu boju kože ili bjeloočnica, omamljenost, tamnu mokraću te povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica
- **upalu crijeva:** simptomi mogu uključivati proljev ili učestalije pražnjenje crijeva nego inače, stolice koje su crne, katranaste ili ljepljive i koje sadrže krv ili sluz te jaku bol u trbuhu ili osjetljivost trbuha na dodir, puknuće crijeva
- **upalu žlijezda** (osobito štitnjače, nadbubrežnih žlijezda, hipofize i gušterače): simptomi mogu uključivati ubrzane otkucaje srca, izražen umor, porast ili gubitak tjelesne težine, omaglicu ili nesvjesticu, gubitak dlaka, osjećaj hladnoće, zatvor, glavobolje koje ne prolaze ili neobične glavobolje, bol u trbuhu, mučninu i povraćanje
- **šećernu bolest tipa 1:** simptomi mogu uključivati visoke razine šećera u krvi, jači osjećaj gladi ili žeđi nego inače, učestalije mokrenje, ubrzano i duboko disanje, smetenost, ili zadah slatkog mirisa, slatki ili metalni okus u ustima ili drugačiji miris mokraće ili znoja
- **upalu bubrega:** simptomi mogu uključivati smanjenu količinu mokraće
- **upalu kože:** simptomi mogu uključivati osip, svrbež, pojavu mjehurića na koži ili vrijedove u ustima ili na drugim vlažnim površinama
- **upalu srčanog mišića:** simptomi mogu uključivati bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili nepravilne otkucaje srca
- **upalu ili probleme s mišićima:** simptomi mogu uključivati bol u mišićima, ukočenost ili slabost ili brzo umaranje mišića
- **upalu leđne moždine** (transverzalni mijelitis): simptomi mogu uključivati bol, utrnulost, trnce ili slabost u rukama ili nogama; probleme s mjehurom ili crijevima, uključujući potrebu za češćim mokrenjem, urinarnu inkontinenciju (nevoljno otjecanje mokraće), otežano mokrenje i zatvor
- **reakcije na infuziju:** simptomi mogu uključivati zimicu ili drhtanje, svrbež ili osip, navale crvenila, nedostatak zraka ili piskanje pri disanju, omaglicu ili vrućicu
- **upalu mozga** (encefalitis) **ili upalu ovojnice koje obavijaju mozak i kralježničnu moždinu** (meningitis): simptomi mogu uključivati napadaje, ukočenost vrata, glavobolju, vrućicu, zimicu, povraćanje, osjetljivost očiju na svjetlost, smetenost i pospanost
- **upalu živaca:** simptomi mogu uključivati bol, slabost i paralizu udova (Guillain-Barréov sindrom)
- **upala zglobova:** znakovi i simptomi uključuju bol u zglobovima, oticanje i/ili ukočenost zglobova (imunološki uzrokovan artritis)
- **upala oka:** znakovi i simptomi uključuju crvenilo oka, bol u oku, osjetljivost na svjetlost i/ili promjene vida (uveitis)
- **nizak broj krvnih pločica:** simptomi mogu uključivati krvarenje (iz nosa ili desni) i/ili nastanak modrica
- **nizak broj crvenih krvnih stanica u nalazu krvne pretrage:** simptomi mogu uključivati nedostatak zraka, umor, blijedu kožu i/ili ubrzane otkucaje srca. Kad se IMFINZI koristi u kombinaciji s drugim lijekom protiv raka (olaparibom), nizak broj crvenih krvnih stanica može biti znak „izolirane aplazije crvene krvne loze” (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA), stanja kod kojeg se ne proizvode crvene krvne stanice, ili „autoimune hemolitičke anemije” (AIHA), prekomjerne razgradnje crvenih krvnih stanica.

Ako imate bilo koji od navedenih simptoma, odmah nazovite ili posjetite svog liječnika.

IMFINZI djeluje na imunski sustav i može uzrokovati upalu u određenim dijelovima tijela. Rizik od tih nuspojava mogao bi biti povećan ako već imate autoimunu bolest (bolest kod koje tijelo napada vlastite stanice). Također može doći do čestih razbuktavanja autoimune bolesti, koja su u većini slučajeva blaga.

Djeca i adolescenti

IMFINZI se ne smije koristiti u djece ni adolescenata mlađih od 18 godina jer se nije ispitivao u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i IMFINZI

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne lijekove i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća

- Ne preporučuje se primjena ovog lijeka tijekom trudnoće.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.
- Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom IMFINZI i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Dojenje

- Recite liječniku ako dojite.
- Pitajte liječnika smijete li dojit tijekom ili nakon liječenja lijekom IMFINZI.
- Nije poznato izlučuje li se IMFINZI u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će IMFINZI utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako imate nuspojave koje utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, budite oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

IMFINZI sadrži polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 2 mg polisorbata 80 u 10 ml koncentrata, što odgovara 0,2 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako ćete primiti IMFINZI

IMFINZI ćete primiti u bolnici ili klinici, pod nadzorom iskusnog liječnika.

- Preporučena doza lijeka IMFINZI iznosi 10 mg po kilogramu tjelesne težine svaka 2 tjedna, 20 mg po kilogramu svaka 4 tjedna, 1120 mg svaka 3 tjedna ili 1500 mg svaka 3 ili 4 tjedna.
- Liječnik će Vam dati IMFINZI infuzijom (drip) u venu tijekom razdoblja od približno 1 sata.
- Vaš će liječnik odlučiti koliko puta trebate primiti lijek.
- Ovisno o vrsti raka od kojeg bolujete, IMFINZI ćete možda primiti u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka.
- Kad IMFINZI primete u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom za liječenje raka pluća, najprije ćete primiti tremelimumab, zatim IMFINZI, a nakon njega kemoterapiju.
- Kad IMFINZI primete u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje raka pluća, raka endometrija ili raka želuca (GC/GEJC), najprije ćete primiti IMFINZI, a zatim kemoterapiju.
- Kad IMFINZI primete u kombinaciji s tremelimumabom za liječenje raka jetre, najprije ćete primiti tremelimumab, a zatim IMFINZI.
- Pročitajte uputu o lijeku za te druge lijekove za liječenje raka da biste razumjeli kako se oni koriste. Ako imate pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

Ako propustite primiti lijek IMFINZI

- Odmah nazovite liječnika i dogovorite novi termin.
- Vrlo je važno da ne propustite primiti dozu ovoga lijeka.

Ako imate dodatnih pitanja o liječenju, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tijekom liječenja lijekom IMFINZI mogu se pojaviti neke ozbiljne nuspojave (pogledajte dio 2.).

Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali samo IMFINZI:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija gornjih dišnih puteva
- smanjena aktivnost štitne žlijezde koja može uzrokovati umor ili povećanu težinu
- kašalj
- proljev
- bol u trbuhu
- kožni osip ili svrbež
- bol u zglobovima (artralgija)
- vrućica

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije pluća (pneumonija)
- bolest nalik gripi
- gljivična infekcija u usnoj šupljini
- infekcije zuba i mekih tkiva u usnoj šupljini
- prekomjerna aktivnost štitnjače, koja može uzrokovati ubrzane otkucaje srca ili gubitak tjelesne težine
- upala pluća (pneumonitis)
- promuklost (disfonija)
- upala jetre koja može uzrokovati mučninu ili smanjen osjećaj gladi (hepatitis)
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije jetre (povišene razine aspartat aminotransferaze, povišene razine alanin aminotransferaze)
- noćno znojenje
- bol u mišićima (mialgija)
- odstupanja u nalazima testova za ocjenjivanje funkcije bubrega (povišene razine kreatinina u krvi)
- bolno mokrenje (dizurija)
- oticanje nogu (periferni edem)
- reakcija na infuziju lijeka, koja može uzrokovati vrućicu ili navale crvenila

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nizak broj krvnih pločica uzrokovan imunosnom reakcijom (imuna trombocitopenija)
- upala štitnjače (tireoiditis)
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde, koje može izazvati umor
- smanjena aktivnost hipofize; upala hipofize
- stanje koje dovodi do visoke razine šećera u krvi (šećerna bolest tipa 1)
- stanje u kojem mišići postaju slabi i dolazi do brzog umora mišića (miastenija gravis)
- upala mozga (encefalitis)
- upala srca (miokarditis)
- nastanak ožiljaka na plućnom tkivu
- upala crijeva (kolitis)
- upala gušterače (pankreatitis)

- upala kože (dermatitis)
- crvene, svrbljive, suhe, ljuskaste mrlje zadebljane kože (psorijaza)
- stvaranje mjehurića na koži (pemfigoid)
- upala mišića (miozitis)
- upala zglobova (imunološki uzrokovan artritis)
- upala bubrega (nephritis), koja može smanjiti količinu mokraće
- upala mjehura (cistitis). Znakovi i simptomi mogu uključivati učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- insipidni dijabetes
- upala oka (uveitis)
- upala ovojnice oko leđne moždine i mozga (meningitis)
- celijakija (za koju su karakteristični simptomi kao što su bol u trbuhu, proljev i nadutost nakon konzumacije hrane koja sadrži gluten)
- upala mišića koja uzrokuje bol ili ukočenost (reumatska polimialgija)
- upala mišića i krvnih žila (polimiozitis)
- nedostatak ili smanjenje razine probavnih enzima koje proizvodi gušterača (egzokrina insuficijencija gušterače)

Druge prijavljene nuspojave čija je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala živaca (Guillain-Barréov sindrom)
- upala dijela leđne moždine (transverzalni mijelitis)

Sljedeće dodatne nuspojave uz one kod liječenja samo lijekom IMFINZI prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom (učestalost i težina nuspojava mogu se razlikovati ovisno o primijenjenim kemoterapijskim lijekovima):

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak broj bijelih krvnih stanica
- nizak broj crvenih krvnih stanica
- nizak broj krvnih pločica
- mučnina, povraćanje, zatvor
- gubitak dlaka
- smanjen osjećaj gladi
- umor ili slabost
- upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama (periferna neuropatija)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- nizak broj bijelih krvnih stanica praćen znakovima vrućice (febrilna neutropenija)
- upala usne šupljine ili usana (stomatitis)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (pancitopenija)
- srčani udar (akutni infarkt miokarda), koji može uzrokovati bol ili nelagodu u prsnoj koži (koja se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa), nedostatak zraka, hladan znoj, mučninu/povraćanje, ošamućenost ili nesvjesticu
- krvni ugrušak u plućima (plućna embolija), koji može uzrokovati simptome kao što su nedostatak zraka, bol u prsnoj koži, ubrzano disanje ili ubrzani otkucaji srca (kad se koristi u kombinaciji s kemoterapijom kod bolesnika s adenokarcinomom želuca/gastroezofagealnog spoja)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- krvni ugrušak u dubokoj veni (duboka venska tromboza), obično u nozi, koji može uzrokovati simptome kao što su crvenilo/toplina, bol ili oticanje nogu

Sljedeće dodatne nuspojave uz one kod liječenja samo lijekom IMFINZI prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i kemoterapijom utemeljenom na platini (učestalost i težina nuspojava mogu se razlikovati ovisno o primijenjenim kemoterapijskim lijekovima):

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica
- nizak broj bijelih krvnih stanica
- nizak broj krvnih pločica
- smanjen osjećaj gladi
- mučnina, povraćanje, zatvor
- gubitak dlaka
- umor ili slabost

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- nizak broj bijelih krvnih stanica praćen znakovima vrućice (febrilna neutropenija)
- nizak broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (pancitopenija)
- upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama (periferna neuropatija)
- upala usne šupljine ili usana (stomatitis)
- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije gušterače

Druge prijavljene nuspojave čija je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- puknuće crijeva (perforacija crijeva)

Sljedeće dodatne nuspojave uz one kod liječenja samo lijekom IMFINZI prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- odstupanja u nalazima pretraga za ocjenjivanje funkcije gušterače

Druge prijavljene nuspojave čija je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- puknuće crijeva (perforacija crijeva)

Sljedeće dodatne nuspojave uz one kod liječenja samo lijekom IMFINZI prijavljene su u kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnice primale IMFINZI u kombinaciji s kemoterapijom utemeljenom na platini, a zatim IMFINZI u kombinaciji s olaparibom:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica
- nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija i leukopenija)
- nizak broj krvnih pločica
- smanjen osjećaj gladi
- upala živaca koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama (periferna neuropatija)
- mučnina, povraćanje, zatvor
- omaglica
- glavobolja
- promjene osjeta okusa hrane (disgeuzija)

- nedostatak zraka (dispneja)
- upala usne šupljine ili usana (stomatitis)
- gubitak dlaka
- umor ili slabost

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- nizak broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom (febrilna neutropenija)
- niska razina limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica
- alergijske reakcije
- probavne smetnje ili žgaravica (dispepsija)
- krvni ugrušak u dubokoj veni, najčešće u nozi (venska tromboza), koji može uzrokovati simptome poput boli ili oticanja u nogama
- nemogućnost stvaranja crvenih krvnih stanica (izolirana aplazija crvene krvne loze), što može uzrokovati simptome poput nedostatka zraka, umora, blijede kože ili ubrzanih otkucaja srca

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nizak broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (pancitopenija)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati IMFINZI

Lijek IMFINZI će Vam dati u bolnici ili klinici i zdravstveni radnik odgovoran je za njegovo čuvanje. Informacije o čuvanju lijeka su sljedeće:

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek se ne smije primijeniti ako je mutan, ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IMFINZI sadrži

Djelatna tvar je durvalumab.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg durvalumaba.

Jedna bočica sadrži ili 500 mg durvalumaba u 10 ml koncentrata ili 120 mg durvalumaba u 2,4 ml koncentrata.

Drugi sastojci su: histidin, histidinklorid hidrat, trehaloza dihidrat, polisorbit 80 (E 433), voda za injekcije.

Kako IMFINZI izgleda i sadržaj pakiranja

IMFINZI koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina koja ne sadrži konzervanse ni vidljive čestice.

Dostupan je u pakiranjima koja sadrže ili 1 staklenu bočicu od 2,4 ml koncentrata ili 1 staklenu bočicu od 10 ml koncentrata.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema i primjena infuzije

- Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li čestice i jesu li promijenili boju. Koncentrat je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina koja ne sadrži vidljive čestice. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.
- Nemojte tresti bočicu.
- Izvucite potrebni volumen koncentrata iz bočice(a) i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) otopinu natrijeva klorida ili 50 mg/ml (5%) otopinu glukoze, da biste dobili razrijeđenu otopinu čija se konačna koncentracija kreće u rasponu od 1 do 15 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući.
- Lijek nakon razrjeđivanja treba odmah primijeniti. Razrijeđena otopina ne smije se zamrzavati. Kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom najviše 30 dana ako se lijek čuva na temperaturi od 2 °C do 8 °C i tijekom najviše 24 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi (do 25 °C) od trenutka pripreme.
- S mikrobiološkog gledišta, pripremljenu otopinu za infuziju potrebno je primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne smiju biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 12 sati na sobnoj temperaturi (do 25 °C), osim ako je razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

- Ako se vrećica za intravensku primjenu čuva u hladnjaku, mora se pričekati da se prije primjene ugrije na sobnu temperaturu. Otopinu za infuziju primijenite intravenski tijekom razdoblja od 1 sata koristeći ugrađen (engl. *in-line*) sterilan filter veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrona koji ima malu sposobnost vezanja proteina.
- Nemojte primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.
- IMFINZI je namijenjen za primjenu samo jedne doze. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.