Ez a dokumentum az Imfinzi jóváhagyott kísérőirata, amelyben ki vannak emelve az előző eljárás óta a kísérőiratot érintő változások (EMEA/H/C/004771/II/0069).

További információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>

**I. MELLÉKLET**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

50 mg durvalumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

120 mg durvalumabot tartalmaz 2,4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

500 mg durvalumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A durvalumabot emlős- (kínaihörcsög-petefészek) sejtekben állítják elő, rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó vagy opálos, színtelen vagy enyhén sárga, látható részecskéktől mentes oldat. Az oldat pH‑ja megközelítőleg 6,0, és az ozmolaritása körülbelül 400 mOsm/kg.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

Az IMFINZI neoadjuváns kezelésként platinaalapú kemoterápiával kombinálva, ezt követően IMFINZI-monoterápiaként, adjuváns kezelésként adva reszekálható nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC - *non‑small cell lung cancer*) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél magas a kiújulás kockázata, és nem áll fenn EGFR-mutáció vagy ALK-átrendeződés (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

Az IMFINZI monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem kissejtes tüdőcarcinomában (NSCLC – *non‑small cell lung cancer*) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknek a daganatában a tumorsejtek ≥ 1%-a PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*) ‑expressziót mutat, és akiknek a betegsége a platina alapú kemoirradiáció után nem progrediált (lásd 5.1 pont).

Az IMFINZI tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinálva olyan metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknek daganata nem hordoz szenzibilizáló epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) mutációt vagy anaplasztikus-limfóma-kináz- (ALK) pozitív mutációt.

Kissejtes tüdőrák (SCLC)

Az IMFINZI monoterápiában javallott korlátozott stádiumú kissejtes tüdőrák (LS-SCLC – *limited-stage small cell lung cancer*) kezelésére olyan felnőtteknél, akiknek a betegsége platinaalapú kemoirradiáció után nem progrediált.

Az IMFINZI etopoziddal és karboplatinnal vagy ciszplatinnal kombinálva első vonalbeli kezelésként javallott felnőtteknél kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrák (ES‑SCLC – *extensive-stage small cell lung cancer*) kezelésére.

Biliaris traktus carcinoma (BTC)

Az IMFINZI gemcitabinnal és ciszplatinnal kombinálva első vonalbeli kezelésként javallott felnőtteknél nem reszekálható vagy metasztatikus biliaris traktus carcinoma (BTC – *biliary tract cancer*) kezelésére.

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

Az IMFINZI monoterápiában első vonalbeli kezelésként javallott felnőtteknél előrehaladott vagy nem reszekálható hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére.

Az IMFINZI tremelimumabbal kombinálva első vonalbeli kezelésként javallott felnőtteknél előrehaladott vagy nem reszekálható hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére.

Endometrium carcinoma

Az IMFINZI karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva első vonalbeli kezelésként javallott szisztémás kezelésre alkalmas felnőtteknél primer előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére, amelyet a következő fenntartó kezelések követnek:

* IMFINZI monoterápiában mismatch repair deficiens (dMMR) endometrium carcinoma esetén;
* IMFINZI olaparibbal kombinációban mismatch repair proficiens (pMMR) endometrium carcinoma esetén.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést a daganatok kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

PD-L1 meghatározás lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél

A lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek kezelhetőségét a daganat validált tesztekkel megerősített PD-L1-expressziója alapján kell értékelni (lásd 5.1 pont).

MMR vizsgálat endometrium carcinomában szenvedő betegeknél

Az endometrium carcinomában szenvedő betegek kezelhetőségét a daganat validált tesztekkel megerősített MMR státusza alapján kell eldönteni (lásd 5.1 pont).

Adagolás

Az IMFINZI-monoterápia és a kombinációs IMFINZI-kezelés javasolt dózisát az 1. táblázat tartalmazza. Az IMFINZI intravénás infúzióként, 1 óra alatt kerül beadásra.

Amennyiben az IMFINZI-t más terápiás készítményekkel kombinációban alkalmazzák, további információkra vonatkozóan olvassa el ezen terápiás készítmények alkalmazási előírását.

**1. táblázat: Az IMFINZI-monoterápia és kombinációs terápia javasolt adagja**

| **Javallatok** | **Az IMFINZI javasolt adagja** | **Terápia időtartama** |
| --- | --- | --- |
| **Monoterápia** | | |
| Lokálisan előrehaladott NSCLC | 10 mg/ttkg 2 hetente vagy 1500 mg 4 hetentea | A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig, vagy maximum 12 hónapigb. |
| LS-SCLC | 1500 mg 4 hetentea | A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig, vagy maximum 24 hónapig. |
| HCC | 1500 mg 4 hetentea | A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. |
| **Kombinációs terápia** | | |
| Reszekálható NSCLC | 1500 mgc IMFINZI platinaalapú kemoterápiával kombinációban 3 hetente, a műtét előtt legfeljebb 4 ciklusban,  ezután 1500 mg monoterápiában 4 hetente, a műtét után legfeljebb 12 ciklusban. | Neoadjuváns szakasz: a betegség definitív műtétet kizáró progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.  Adjuváns szakasz: recidíváig, elfogadhatatlan mértékű toxicitásig vagy a műtét után legfeljebb 12 ciklusban. |
| Metasztatikus NSCLC | Platinaalapú kemoterápia időtartama alatt:  1500 mgd, 75 mg tremelimumabbald és platinaalapú kemoterápiávalkombinációban, 3 hetente (21 naponként) 4 cikluson (12 héten) keresztül.  Platinaalapú kemoterápia után:  1500 mg 4 hetente monoterápiaként, és a szövettani eredmény alapján pemetrexed fenntartóe kezelés 4 hetente.  Az IMFINZI mellett a 16. héten egy ötödik, 75 mg-os tremelimumab adagotf,g kell beadni. | A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. |
| ES-SCLC | 1500 mgh, kemoterápiával kombinálva, 3 hetente (21 naponként) 4 ciklusban,  majd 1500 mg 4 hetente monoterápiaként. | A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. |
| BTC | 1500 mgi, kemoterápiával kombinálva, 3 hetente (21 naponként) legfeljebb 8 ciklusban,  majd 1500 mg 4 hetente monoterápiaként. | A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. |
| HCC | 1500 mgj IMFINZI egyszeri dózisban adott 300 mgj tremelimumabbal kombinációban az 1. kezelési ciklus 1. napján,  majd IMFINZI 4 hetente monoterápiaként. | A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. |
| Endometrium carcinoma | 1120 mgIMFINZI karboplatinnal és paklitaxellel kombinációban, 3 hetente (21 naponként), legalább 4, de legfeljebb 6 ciklusban,  majd 1500 mgk IMFINZI 4 hetente monoterápiaként (dMMR betegek) vagy napi kétszer 300 mg olaparibbal kombinációban (pMMR betegek) | A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. |

a A 30 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél testtömeg alapú adagolást kell alkalmazni, amely ekvivalens a kéthetente adott 10 mg/ttkg vagy 4 hetente adott 20 mg/ttkg IMFINZI-monoterápiával, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.

b Azoknál a klinikailag stabil állapotú betegeknél, akiknél a betegség progressziójának kezdeti bizonyítékai észlelhetők, javasolt a kezelés folytatása a betegség progressziójának megerősítéséig.

c A 30 kg vagy kisebb testtömegű, reszekálható NSCLC-ben szenvedő betegeknél az IMFINZI-t testtömegalapú, 20 mg/ttkg adaggal kell alkalmazni. Platinaalapú kemoterápiával kombinációban a dózis a műtét előtt 3 hetente (21 naponta) 20 mg/ttkg, majd a műtét után monoterápiában 4 hetente 20 mg/ttkg, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.

d A 30 kg vagy kisebb testtömegű, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 20 mg/ttkg IMFINZI‑nek megfelelő adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot. A 34 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 1 mg/ttkg tremelimumab adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 34 kg-ot.

e Azoknál a nem laphámsejtes carcinomában szenvedő betegeknél, akik a kezelés platinaalapú kemoterápiás fázisában pemetrexedet és karboplatint/ciszplatint kaptak, fontolja meg a pemetrexed fenntartó kezelést.

f Az adag(ok) beadásának elhalasztása esetén egy ötödik tremelimumab adag is beadható az IMFINZI mellett a 16. hét után.

g Ha a betegek kevesebb, mint 4 ciklus platinaalapú kemoterápiát kapnak, a fennmaradó tremelimumab ciklusokat (legfeljebb 5-öt) az IMFINZI mellett, a platinaalapú kemoterápia utáni szakaszban kell beadni.

h A 30 kg vagy annál kisebb testtömegű ES‑SCLC-ben szenvedő betegek esetében az IMFINZI-t a testtömeg alapján, 20 mg/ttkg dózisban kell adagolni. Kemoterápiával kombinálva 3 hetente (21 naponta) kell beadni, melyet 20 mg/ttkg dózisú monoterápia követ 4 hetente, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.

i A 36 kg vagy annál kisebb testtömegű BTC-ben szenvedő betegek esetében az IMFINZI-t a testtömeg alapján, 20 mg/ttkg dózisban kell adagolni. Kemoterápiával kombinálva 3 hetente (21 naponta) kell beadni, melyet 20 mg/ttkg dózisú monoterápia követ 4 hetente, amíg a testtömeg meg nem haladja a 36 kg-ot.

j A 30 kg vagy kisebb testtömegű, HCC-ben szenvedő betegeknél testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 20 mg/ttkg IMFINZI‑nek megfelelő adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot. A 40 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 4 mg/ttkg tremelimumabnak megfelelő adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 40 kg-ot.

k A 30 kg vagy kisebb testtömegű, endometrium carcinomában szenvedő betegeknél a fenntartó szakaszban testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 20 mg/ttkg IMFINZI-nek megfelelő adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.

A dóziseszkaláció vagy dóziscsökkentés nem javasolt. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján a terápia felfüggesztése vagy leállítása válhat szükségessé, lásd 2. táblázat.

Az immunmediált és nem immunmediált mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.4 pont, ami további kezelésre vonatkozó ajánlásokat, monitorozásra és kiértékelésre vonatkozó információkat tartalmaz).

**2. táblázat: Az IMFINZI-kezelés vagy az egyéb gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott IMFINZI‑kezelés módosítása**

| **Mellékhatások** | **Súlyosság**a | **A kezelés módosítása** |
| --- | --- | --- |
| **Immunmediált mellékhatások** | | |
| Immunmediált pneumonitis/interstitialis tüdőbetegség | 2. fokozatú | A kezelés felfüggesztése |
| 3. vagy 4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Immunmediált hepatitis | GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 3 ‑ ≤ 5 × ULN vagy az összbilirubin > 1,5 ‑ ≤ 3 × ULN | A kezelés felfüggesztése |
| GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT)> 5 - ≤ 10 × ULN | Az IMFINZI‑kezelés felfüggesztése és (adott esetben) a tremelimumab-kezelés leállítása |
| Egyidejűleg GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 3 × ULN és az összbilirubin > 2 × ULNb | A kezelés leállítása |
| GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 10 × ULN vagy az összbilirubin > 3 × ULN |
| Immunmediált hepatitis HCC esetén (vagy a máj abnormális kiindulási értékekkel társuló másodlagos daganatos érintettsége esetén)c | GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 2,5 ‑ ≤ 5 × BLV és ≤ 20 × ULN | A kezelés felfüggesztése |
| GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 5 ‑ 7 × BLV és ≤ 20 × ULN  vagy ezzel egyidejűleg  GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) 2,5 ‑ 5 × BLV és ≤ 20 × ULN és az összbilirubin > 1,5 – < 2 × ULNb | Az IMFINZI‑kezelés felfüggesztése és (adott esetben) a tremelimumab-kezelés leállítása |
| GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 7 × BLV vagy > 20 × ULN, amelyik előbb bekövetkezik, vagy a bilirubin > 3 × ULN | A kezelés leállítása |
| Immunmediált colitis vagy diarrhoea | 2. fokozatú | A kezelés felfüggesztése |
| 3. fokozatú, IMFINZI-monoterápia esetén | A kezelés felfüggesztése |
| 3. fokozatú, IMFINZI + tremelimumab esetén | A tremelimumab-kezelés leállításad |
| 4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Bélperforációe | Bármely fokozatú | A kezelés leállítása |
| Immunmediált hyperthyreosis, thyreoiditis | 2.‑4. fokozatú | A kezelés felfüggesztése, amíg a beteg állapota klinikailag stabil nem lesz |
| Immunmediált hypothyreosis | 2.‑4. fokozatú | Nincs változás |
| Immunmediált mellékvese‑elégtelenség vagy hypophysitis/hypopituitarismus | 2.‑4. fokozatú | A kezelés felfüggesztése, amíg a beteg állapota klinikailag stabil nem lesz |
| Immunmediált 1‑es típusú diabetes mellitus | 2.‑4. fokozatú | Nincs változás |
| Immunmediált nephritis | 2. fokozatú, a szérum kreatininszint > 1,5 ‑ 3 × (ULN vagy a kiindulási érték) | A kezelés felfüggesztése |
| 3. fokozatú, a szérum kreatininszint > 3 × kiindulási érték vagy > 3‑6 × ULN; 4. fokozatú, a szérum kreatininszint > 6 × ULN | A kezelés leállítása |
| Immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot) | 2. fokozatú > 1 hétig | A kezelés felfüggesztése |
| 3. fokozatú |
| 4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Immunmediált myocarditis | 2.-4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Immunmediált myositis/polymyositis/ rhabdomyolysis | 2. vagy 3. fokozatú | A kezelés felfüggesztésef |
| 4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Infúzióval összefüggő reakciók | 1. vagy 2. fokozatú | Az infúzió megszakítása vagy az infúzió sebességének lecsökkentése |
| 3. vagy 4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Fertőzés | 3. vagy 4. fokozatú | A kezelés felfüggesztése, amíg a beteg állapota klinikailag stabil nem lesz |
| Immunmediált myasthenia gravis | 2.‑4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Immunmediált myelitis transversa | Bármely fokozatú | A kezelés leállítása |
| Immunmediált meningitis | 2. fokozatú | A kezelés felfüggesztése |
| 3. vagy 4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Immunmediált encephalitis | 2.‑4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Immunmediált Guillain–Barré-szindróma | 2.‑4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| Egyéb immunmediált mellékhatásokg | 2. vagy 3. fokozatú | A kezelés felfüggesztése |
| 4. fokozatú | A kezelés leállítása |
| **Nem immunmediált mellékhatások** | | |
| Tiszta vörösvértest aplasia (pure red cell aplasia, PRCA)h | Bármely fokozatú | A kezelés leállítása |
| Egyéb nem immunmediált mellékhatások | 2. és 3. fokozatú | A kezelés felfüggesztése, amíg a súlyossági fokozat ≤ 1-re csökken vagy visszatér a kiindulási értékre |
| 4. fokozatú | A kezelés leállításai |

a A Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) 4.03 verzió. GPT: glutamát-piruvát-transzamináz (angolszász nyelvterületen alanin‑aminotranszferáz, ALAT); GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz (angolszász nyelvterületen aszpartát‑aminotranszferáz, ASAT); ULN: a normálérték felső határa (upper limit of normal); BLV: kiindulási érték (baseline value).

b Azon betegeknél, akiknél egyéb ok áll a háttérben, kövesse a GOT vagy GPT szintjének bilirubinszint-emelkedéssel nem társult növekedésére vonatkozó ajánlásokat.

c Azon betegeknél, akiknél a máj érintettsége áll fenn, ha a GOT és GPT kiindulási értéke kisebb vagy egyenlő, mint az ULN, a durvalumab-kezelést a májérintettség nélküli hepatitis kezelésére vonatkozó ajánlások alapján fel kell függeszteni vagy le kell állítani.

d 3. súlyossági fokozat esetén a tremelimumab-kezelést le kell állítani, azonban az esemény megszűnését követően a durvalumab-kezelés újra elkezdhető.

e A mellékhatás kizárólag a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-kezeléshez köthető.

f Végleg abba kell hagyni az IMFINZI adását, amennyiben a mellékhatás 30 napon belül nem rendeződik ≤ 1-es fokozatúra, vagy amennyiben légzési elégtelenség tünetei mutatkoznak.

g Beleértve az immun-thrombocytopeniát, pancreatitist, immunmediált arthritist, uveitist, nem fertőző cystitist és polymyalgia rheumaticát.

h A mellékhatás kizárólag az IMFINZI-vel kombinációban adott platinaalapú kemoterápiát követően alkalmazott, IMFINZI-vel kombinációban adott olaparib fenntartó kezeléshez köthető.

i A 4. fokozatú laboratóriumi eltérések kivételével, melyek esetében a kísérő klinikai jelek/tünetek és klinikai megfontolás alapján kell a kezelés leállításáról dönteni.

A mellékhatás súlyossága alapján az IMFINZI- és/vagy tremelimumab-kezelést fel kell függeszteni és kortikoszteroidokat kell alkalmazni (lásd 4.4 pont). A kezelés felfüggesztése után 12 héten belül az IMFINZI és/vagy tremelimumab adása folytatható, ha a mellékhatások ≤ 1. fokozatúvá javultak, és a kortikoszteroid dózisa napi ≤ 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékűre lett csökkentve. Az IMFINZI és tremelimumab adását végleg abba kell hagyni ismétlődő 3. fokozatú (súlyos) immunmediált mellékhatások esetén és bármely 4. fokozatú (életveszélyes) immunmediált mellékhatás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endokrin betegségeket.

*Különleges betegcsoportok*

*Idősek*

Az idős betegeknél (≥ 65 éves) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.1 pont).

*Vesekárosodás*

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az IMFINZI dózisának módosítása nem javasolt. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.2 pont).

*Májkárosodás*

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az IMFINZI dózisának módosítása nem javasolt. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*

Az NSCLC, SCLC, BTC és HCC kezelésére adott IMFINZI biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI-kezelést az engedélyezett terápiás javallatokon kívül 1 és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél is vizsgálták neuroblastoma, szolid tumor és szarkóma kezelésére, viszont a vizsgálati eredmények nem igazolták, hogy az előnyök meghaladják a kockázatokat. A jelenleg rendelkezésre álló adatok bemutatását lásd az 5.1 és 5.2 pontban.

Az alkalmazás módja

Az IMFINZI intravénásan alkalmazandó. Intravénás infúziós oldatként, 1 óra alatt kerül beadásra (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

*IMFINZI kemoterápiával kombinációban*

Amennyiben az IMFINZI-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák NSCLC, ES-SCLC és BTC kezelésére, az IMFINZI-t a kemoterápiát megelőzően, ugyanazon a napon kell beadni.

*IMFINZI tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban*

Amennyiben az IMFINZI-t tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, a beadás napján elsőként a tremelimumabot, ezt követően az IMFINZI-t, majd a platinaalapú kemoterápiát kell beadni.

Amennyiben az IMFINZI-t a tremelimumab egy ötödik adagjával és a pemetrexed fenntartó kezeléssel kombinációban, a 16. héten adják be, a beadás napján elsőként a tremelimumabot, ezt követően az IMFINZI-t, majd a fenntartó kezelésként adott pemetrexedet kell beadni.

Az IMFINZI-t, a tremelimumabot és a platinaalapú kemoterápiát külön-külön intravénás infúzióként kell beadni. Az IMFINZI‑t és a tremelimumabot egy-egy óra alatt kell beadni. A platinaalapú kemoterápia alkalmazására vonatkozó információkat olvassa el annak alkalmazási előírásában. A pemetrexed fenntartó kezelésre vonatkozó alkalmazási információkat olvassa el annak alkalmazási előírásában. Minden infúzióhoz külön infúziós zsákot és szűrőt kell használni.

Az 1. ciklusban a tremelimumab beadását az IMFINZI-kezelés követi, amelyet körülbelül 1 órával (legfeljebb 2 órával) a tremelimumab infúzió befejezése után kell megkezdeni. A platinaalapú kemoterápiás infúziót körülbelül 1 órával (legfeljebb 2 órával) az IMFINZI infúzió befejezése után kell megkezdeni. Ha az 1. ciklus során nem merülnek fel klinikailag jelentős aggályok, akkor a következő ciklusokban a kezelőorvos dönthet úgy, hogy az IMFINZI-t közvetlenül a tremelimumab után adják be, és az IMFINZI infúzió befejezése és a kemoterápia megkezdése közötti időtartam 30 percre csökkenthető.

*IMFINZI tremelimumabbal kombinációban*

Amennyiben az IMFINZI-t tremelimumabbal kombinációban alkalmazzák nem reszekálható HCC kezelésére, a tremelimumabot az IMFINZI-t megelőzően, ugyanazon a napon kell beadni. Az IMFINZI-t és a tremelimumabot külön-külön intravénás infúzióként kell beadni. A tremelimumab adagolására vonatkozó információkat olvassa el annak alkalmazási előírásában.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az ajánlott, kezelésnél végrehajtandó módosításokat lásd a 4.2 pont 2. táblázatában.

A gyanított immunmediált mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni etiológia megerősítés vagy az egyéb etiológiák kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján az IMFINZI- vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI‑kezelést fel kell függeszteni vagy végleg abba kell hagyni. Kortikoszteroid-kezelést vagy endokrin terápiát kell elkezdeni. Kortikoszteroid-kezelést igénylő eseményeknél és legfeljebb 1. súlyossági fokozatúvá történő javuláskor a kortikoszteroid fokozatos csökkentését kell elkezdeni, és legalább 1 hónapig kell folytatni. Ha állapotromlás következik be, vagy nincs javulás, mérlegelni kell a kortikoszteroidok adagjának növelését és/vagy kiegészítő, szisztémásan adott immunszuppresszánsok alkalmazását.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Immunmediált pneumonitis

Az IMFINZI‑t, a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t, a platinaalapú kemoterápiával, majd ezt követően olaparibbal kombinációban vagy a kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség fordult elő (lásd 4.8 pont). A 2. súlyossági fokozatú eseményeknél a kezelést napi 1‑2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni. A 3. vagy 4. súlyossági fokozatú eseményeknél a kezelést napi 2‑4 mg/ttkg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni.

*Pneumonitis és irradiációs pneumonitis*

Irradiációs pneumonitist gyakran figyeltek meg a tüdő sugárkezelését kapó betegeknél, és a pneumonitis és az irradiációs pneumonitis klinikai megjelenése nagyon hasonló. A PACIFIC vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik 1‑42 nappal a vizsgálati kezelés elkezdése előtt befejezték az egyidejűleg alkalmazott, legalább 2 ciklus kemo‑irradiációs kezelést, pneumonitis vagy irradiációs pneumonitis fordult elő 161 (33,9%) betegnél az IMFINZI‑vel kezelt csoportban, és 58 (24,8%) betegnél a placebocsoportban, köztük 3. fokozatú (3,4% vs 3,0%) és 5. fokozatú (1,1% vs 1,7%) is. Az AEGEAN vizsgálatban a posztoperatív radioterápiában (PORT) részesült betegeknél az IMFINZI-vel kezelt csoportban 10 betegnél (33,3%) jelentkezett pneumonitis és irradiációs pneumonitis, míg a placebocsoportban 3 (11,1%) betegnél, köztük az IMFINZI-vel kezelt csoportban 2 betegnél a legmagasabb, 3. fokozatú (6,7%).

Az ADRIATIC vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik 1‑42 nappal a vizsgálati kezelés elkezdése előtt befejezték a kemo‑irradiációs kezelést, az IMFINZI-vel kezelt csoportban 100 (38,2%) betegnél, a placebocsoportban pedig 80 (30,2%) betegnél fordult elő pneumonitis és irradiációs pneumonitis, köztük 3. fokozatú (3,1% vs 2,3%) és 5. fokozatú (0,4% vs 0,0).

A betegeknél monitorozni kell a pneumonitisre vagy az irradiációs pneumonitisre utaló jeleket és tüneteket. A pneumonitis gyanúját radiológiai képalkotó vizsgálattal kell igazolni, ki kell zárni az egyéb fertőző és a betegséghez köthető kiváltó okokat, és a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált hepatitis

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált hepatitis fordult elő (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt, valamint minden további infúzió beadása előtt ellenőrizni kell a glutamát-piruvát-transzamináz-, a glutamát-oxálacetát-transzamináz-, az összbilirubin- és az alkalikus foszfatáz-szintet. Ezen felül, ha a klinikai állapot értékelése azt megkívánja, további ellenőrzések elvégzését fontolóra kell venni. Az immunmediált hepatitist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1‑2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni minden súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált colitis

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált colitis vagy diarrhoea fordult elő (lásd 4.8 pont). Az IMFINZI‑t tremelimumabbal kombinációban kapó betegeknél gyógyszermellékhatásként bélperforációról és vastagbél-perforációról számoltak be. A betegeket a colitis/hasmenés és a bélperforáció okozta jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében monitorozni kell, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1‑2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2‑4. súlyossági fokozat estén. Bélperforáció BÁRMELY súlyossági fokozatú gyanúja esetén azonnali sebészeti konzultáció szükséges.

Immunmediált endokrin betegségek

*Immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyreoiditis*

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyreoiditis fordult elő, és a hypothyreosist hyperthyreosis követheti (lásd 4.8 pont). A kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredményeket. Az immunmediált hypothyreosist, hyperthyreosist és thyreoiditist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. Immunmediált hypothyreosis esetén kezdje meg a pajzsmirigyhormon-pótlást a klinikai állapot függvényében 2‑4. súlyossági fokozat esetén. Immunmediált hyperthyreosis/thyreoiditis esetén pedig tüneti kezelés hajtható végre 2‑4. súlyossági fokozat esetén.

*Immunmediált mellékvesekéreg‑elégtelenség*

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél immunmediált mellékvesekéreg‑elégtelenség fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a mellékvesekéreg‑elégtelenségre utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó mellékvesekéreg‑elégtelenség esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1‑2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózis fokozatos csökkentése és hormonpótlás szükséges a klinikai állapot függvényében 2‑4. súlyossági fokozat esetén.

*Immunmediált 1‑es típusú diabetes mellitus*

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél immunmediált 1‑es típusú diabetes mellitus fordult elő (lásd 4.8 pont), ami először diabeteses ketoacidosis formájában jelentkezhet, és korai felismerés hiányában fatális kimenetelű is lehet. A betegeknél monitorozni kell az 1‑es típusú diabetes mellitusra utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó 1‑es típusú diabetes mellitus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. Az inzulin-kezelés elkezdhető a klinikai állapot függvényében 2‑4. súlyossági fokozat esetén.

*Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus*

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél immunmediált hypophysitis vagy hypopituitarismus fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hypophysitisre vagy hypopituitarismusra utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó hypophysitis vagy hypopituitarismus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1‑2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózis fokozatos csökkentése és hormonpótlás szükséges a klinikai állapot függvényében 2‑4. súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált nephritis

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált nephritis fordult elő (lásd 4.8 pont). Az IMFINZI‑ vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI‑kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros vesefunkciós vizsgálati eredményeket, és azt a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1‑2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2-4. súlyossági fokozat esetén.

Immunmediált bőrkiütés

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot) fordult elő (lásd 4.8 pont). A PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél Stevens‑Johnson-szindrómás vagy toxikus epidermalis necrolysis eseteket jelentettek. A betegeknél monitorozni kell a bőrkiütés vagy a dermatitis okozta jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1‑2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2. súlyossági fokozatú 1 hétnél tovább tartó vagy 3. és 4. súlyossági fokozatú esemény esetén.

Immunmediált myocarditis

Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél immunmediált myocarditis fordult elő, amely fatális kimenetelű is lehet (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell az immunmediált myocarditisra utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 2‑4 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2‑4. súlyossági fokozat esetén. Amennyiben a kortikoszteroidok ellenére 2-3 nap alatt nincs javulás, haladéktalanul kiegészítő immunszuppresszív terápiát kell kezdeni. A rendeződést követően (0. fokozat) el kell kezdeni a kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentését, amit legalább egy hónapon keresztül kell folytatni.

Immunmediált pancreatitis

Az IMFINZI-t tremelimumabbal és kemoterápiával kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél immunmediált pancreatitis fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell az immunmediált pancreatitis okozta jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Egyéb immunmediált mellékhatások

Az IMFINZI vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI hatásmechanizmusára való tekintettel egyéb, potenciális immunmediált mellékhatások jelentkezhetnek. Az IMFINZI-monoterápiával vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑vel kezelt betegeknél a következő immunrendszeri mellékhatásokat észlelték: myasthenia gravis, myelitis transversa, myositis, polymyositis, rhabdomyolysis, meningitis, encephalitis, Guillain–Barré-szindróma, immun thrombocytopenia, immunmediált arthritis, uveitis, nem fertőző cystitis és polymyalgia rheumatica (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a jelek és tünetek megjelenésére, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. A kortikoszteroid-kezelést napi 1‑2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű készítmény alkalmazásával kell elkezdeni, majd a dózist fokozatosan kell csökkenteni 2-4. súlyossági fokozat esetén.

Infúzióval összefüggő reakciók

A betegeknél monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciókra utaló jeleket és tüneteket. Az IMFINZI‑t vagy a tremelimumabbal kombinációban, vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI‑t kapó betegeknél súlyos, infúzióval összefüggő reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az infúzióval összefüggő reakciókat a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni. 1. vagy 2. súlyossági fokozat esetén a későbbi infúziós reakciók profilaxisára premedikáció mérlegelhető. 3. vagy 4. súlyossági fokozat esetén az infúzióval összefüggő súlyos reakciókat az intézményi standardok, a megfelelő klinikai gyakorlati irányelvek és/vagy a szakmai társaságok irányelvei szerint kell kezelni.

Meglévő autoimmun betegségben szenvedő betegek

Meglévő autoimmun betegségben (AID) szenvedő betegeknél a megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy az immunellenőrzőpont-gátló kezelést követően magasabb az immunrendszeri eredetű mellékhatások kockázata az autoimmun betegségben nem szenvedő betegekhez képest. Továbbá, a meglévő AID fellángolásai gyakoribbak voltak, bár ezek többsége enyhe lefolyású és kezelhető volt.

Betegségspecifikus óvintézkedés (BTC)

*Cholangitis és epeúti fertőzések*

A cholangitis és a biliaris traktus fertőzései nem ritkák az előrehaladott BTC-ben szenvedő betegeknél. A TOPAZ‑1 vizsgálatban mindkét kezelési karban előfordult cholangitis (14,5% [IMFINZI + kemoterápia], illetve 8,2% [placebo + kemoterápia]); etiológiájukat tekintve, ezek többnyire biliaris stentekkel összefüggő, és nem immunmediált esetek voltak. A BTC-ben szenvedő betegeket (különösen, ha biliaris stenttel rendelkeznek) a kezelés megkezdése előtt, illetve azt követően szorosan monitorozni kell, hogy nem alakul-e ki náluk cholangitis vagy epeúti fertőzés.

Kezelésspecifikus óvintézkedés (olaparibbal kombinációban alkalmazott IMFINZI endometrium carcinoma kezelésére)

*Haematologiai toxicitás*

Tiszta vörösvértest aplasiáról (PRCA) (lásd 4.8 pont) számoltak be az IMFINZI-vel kombinációban adott platinaalapú kemoterápiát követően alkalmazott, IMFINZI-vel kombinációban adott olaparib fenntartó kezelés során. Ha a PRCA igazolódik, az IMFINZI- és olaparib-kezelést abba kell hagyni.

Autoimmun haemolyticus anaemiáról (AIHA) számoltak be az IMFINZI-vel kombinációban adott platinaalapú kemoterápiát követően alkalmazott, IMFINZI-vel kombinációban adott olaparib fenntartó kezelés során. Ha az AIHA igazolódik, az IMFINZI- és olaparib-kezelést abba kell hagyni.

*Metasztatikus NSCLC*

A tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-vel és platinaalapú kemoterápiával kezelt idős betegek (75 éves vagy idősebb) kezelésre vonatkozó adatok korlátozottan állnak rendelkezésre (lásd 4.8 és 5.1 pont). A potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése javasolt ennél a kezelésnél.

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Az alábbi betegeket kizárták a klinikai vizsgálatból: akinek az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kiindulási teljesítmény pontszáma ≥ 2; aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegségben szenvedett a vizsgálat megkezdése előtti 2 évben; az anamnézisében immundeficiencia szerepel; az anamnézisében súlyos immunmediált mellékhatások szerepelnek; szisztémás immunszuppressziós kezelést igénylő betegségben szenved, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás dózisát (≤ napi 10 mg prednizon vagy azzal ekvivalens); nem ellenőrzött, interkurrens betegségekben szenved; aktív tuberculosis vagy hepatitis B‑ vagy C‑ vagy HIV‑fertőzésben szenved, vagy az IMFINZI elkezdése előtti 30 napban vagy elkezdés után élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinát kapott. Adatok hiányában a durvalumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után elővigyázatossággal kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az IMFINZI-vel egyidejű profilaktikus koponyabesugárzás (PCI, prophylactic cranial irradiation) biztonságossága kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetében nem ismert.

Az egyes vizsgálatok kizárási kritériumaira vonatkozó további információkért lásd az 5.1 pontot.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

A durvalumab-terápia elkezdése előtt a kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok szisztémás alkalmazása nem javasolt, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás (≤ napi 10 mg prednizon vagy azzal ekvivalens) dózisát, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy zavaró hatással legyenek a durvalumab farmakodinámiás aktivitására és hatásosságára. Ugyanakkor a durvalumab‑kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszánsok (lásd 4.4 pont).

Formális farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatokat nem végeztek a durvalumabbal. Mivel a durvalumab elsődleges eliminációs útvonala a reticuloendothelialis rendszeren vagy a célpont mediálta eloszláson keresztüli fehérje katabolizmus, ezért nem várhatók metabolikus gyógyszerkölcsönhatások. A CASPIAN vizsgálatban értékelték a durvalumab és a kemoterápia közötti farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatásokat, és arra a következtetésre jutottak, hogy a durvalumabbal történő egyidejű kezelés nem befolyásolta az etopozid, a karboplatin és a ciszplatin farmakokinetikáját. Továbbá a populációs farmakokinetikai analízis alapján az egyidejűleg alkalmazott kemoterápia nem befolyásolta jelentősen a durvalumab farmakokinetikáját. A durvalumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatásait a POSEIDON vizsgálatban értékelték, ahol egyidejű kezelés során a tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetrexed, karboplatin vagy ciszplatin között nem mutattak ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatásokat. Továbbá, a DUO-E vizsgálatban a durvalumab-expozíció mindkét kezelési karon hasonló volt, ami arra utal, hogy a durvalumab és az olaparib között nem volt klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatás, bár az olaparib expozícióját a vizsgálat során nem mérték.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A durvalumab‑kezelés alatt és a durvalumab utolsó adagja után legalább 3 hónapig a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a durvalumab tekintetében. Hatásmechanizmusa alapján a durvalumab rendelkezik a terhesség fennmaradására gyakorolt hatással, és egy egér allogén vemhességi modellben kimutatták, hogy a PD‑L1 szignalizáció megszakítása a magzati veszteség növekedését eredményezte. Az állatokon durvalumabbal végzett kísérletek nem jeleztek reprodukciós toxicitást (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG1 átjut a placentalis barrieren, és állatkísérletekben igazolták a durvalumab átjutását a placentán. A durvalumab magzati károsodást okozhat, amikor terhes nőknek adják, és nem javasolt a terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 3 hónapig.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a durvalumab kiválasztódik‑e a humán anyatejbe. A cynomolgus majmok esetén rendelkezésre álló toxikológia adatok 28 nappal az ellés után a durvalumab alacsony szintjét igazolták az anyatejben (lásd 5.3 pont). Embereknél az antitestek átjuthatnak az anyatejbe, de a felszívódás lehetősége és az újszülöttnél kialakuló károsodás nem ismert. Ugyanakkor az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a potenciális kockázatot nem lehet kizárni. Dönteni kell a szoptatás abbahagyásáról, vagy a durvalumabtól való tartózkodásról illetve a terápia abbahagyásáról, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a gyermek, illetve a terápia előnyeit az anya szempontjából.

Termékenység

A durvalumab humán vagy állati fertilitásra gyakorolt potenciális hatásával kapcsolatban nincsenek adatok.

**4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A durvalumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

*IMFINZI, monoterápiaként alkalmazva*

Az IMFINZI biztonságossága monoterápiaként 4642, különböző tumorban szenvedő beteg összesített adatain alapul. Az IMFINZI-t 2 hetenkénti 10 mg/ttkg-os, 4 hetenkénti 20 mg/ttkg-os vagy 4 hetenkénti 1500 mg-os dózisban alkalmazták. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások közé tartoztak a köhögés/produktív köhögés (18,1%), hasmenés (15,1%), bőrkiütés (15,0%), arthralgia (12,4%), láz (12,5%), hasi fájdalom (11,8%), felső légúti fertőzések (11,8%), pruritus (11,1%) és a hypothyreosis (11,6%). A leggyakoribb (> 2%) az Egyesült Államok Onkológiai Intézetének nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI‑CTCAE) szerinti ≥ 3. fokozatú mellékhatások a pneumonia (3,4%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,5%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 3,9%‑ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a pneumonitis (1,1%) és a pneumonia (0,8%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 13,1%‑ánál halasztották el vagy szakították meg a mellékhatások miatt. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek az adagolás elhalasztásához vagy megszakításához vezettek, a pneumonia (2,3%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,0%) voltak.

Az IMFINZI HCC-ben szenvedő betegek kezelésében monoterápiában való alkalmazásának biztonságosságát 492 beteg adatai alapján állapították meg és ez összhangban volt az IMFINZI-monoterápiára vonatkozó összevont adathalmazban (N = 4642) tapasztalt összesített biztonságossági profillal. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások közé tartoztak az emelkedett GOT-szint/emelkedett GPT-szint (20,3%), hasi fájdalom (17,9%), hasmenés (15,9%), pruritus (15,4%) és bőrkiütés (15,2%). A leggyakoribb (> 2%) ≥ 3. fokozatú mellékhatások az emelkedett GOT-szint/GPT-szint (8,1%) és hasi fájdalom (2,2%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 3,7%‑ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások az emelkedett GOT-szint/emelkedett GPT-szint (0,8%) és a hepatitis (0,6%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 11,6%‑ánál halasztották el vagy szakították meg a mellékhatások miatt. A leggyakoribb mellékhatás, amely az adag beadásának elhalasztásához vagy megszakításához vezetett, az emelkedett GOT-szint/emelkedett GPT-szint (5,9%) volt.

*IMFINZI, kemoterápiával kombinációban alkalmazva*

Az IMFINZI kemoterápiával kombinációban történő alkalmazásának biztonságossági profilja 4 vizsgálatba (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E és AEGEAN) bevont 1239 beteg összesített adatain alapul. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások a neutropenia (42,3%), anaemia (41,6%), fáradtság (34,5%), hányinger (34,4%), székrekedés (25,9%), alopecia (24,1%), thrombocytopenia (23,4%), csökkent étvágy (20,3%), bőrkiütés (19,2%), perifériás neuropátia (18%), hasmenés (17,2%), leukopenia (16,5%), hányás (15,8%), hasi fájdalom (15,2%), köhögés/produktív köhögés (12,2%), pruritus (12,1%), arthralgia (12%), hypothyreosis (11,5%), láz (11,1%) és emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (10,9%) voltak. A leggyakoribb (> 2%) NCI‑CTCAE ≥ 3. fokozatú mellékhatások a neutropenia (26,9%), anaemia (13,6%), thrombocytopenia (7,8%), leukopenia (5,5%), fáradtság (3,1%), pneumonia (2,3%) és lázas neutropenia (2,2%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 5%‑ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a pneumonitis (0,8%) és a bőrkiütés (0,7%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 30,8%‑ánál halasztották el vagy szakították meg a mellékhatások miatt. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek az adagolás elhalasztásához vagy megszakításához vezettek, a neutropenia (14,0%), a thrombocytopenia (5,4%), az anaemia (4,7%), a leukopenia (2,4%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,0%), a fáradtság (1,6%), a bőrkiütés (1,5%) és a pneumonitis (1,3%) voltak.

*IMFINZI, 75 mg tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazva*

A 75 mg tremelimumabbal és kemoterápiával kombinációban adott IMFINZI biztonságosságát 330, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteg adatain vizsgálták. A leggyakoribb (> 20%) mellékhatások az anaemia (49,7%), a hányinger (41,5%), a neutropenia (41,2%), a fáradtság (36,1%), a bőrkiütés (25,8%), a thrombocytopenia (24,5%) és a hasmenés (21,5%) voltak. A leggyakoribb (> 2%) NCI‑CTCAE ≥ 3. fokozatú mellékhatások a neutropenia (23,9%), az anaemia (20,6%), a pneumonia (9,4%), a thrombocytopenia (8,2%), a leukopenia (5,5%), a fáradtság (5,2%), az emelkedett lipázszint (3,9%), az emelkedett amilázszint (3,6%), a lázas neutropenia (2,4%), a colitis (2,1%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,1%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 8,5%‑ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a pneumonia (2,1%) és a colitis (1,2%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 49,4%‑ánál szakították meg a mellékhatások miatt. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek az adagolás megszakításához vezettek, a neutropenia (16,1%), az anaemia (10,3%), a thrombocytopenia (7,3%), a leukopenia (5,8%), a pneumonia (5,2%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (4,8%), a colitis (3,3%) és a pneumonitis (3,3%) voltak.

*IMFINZI, 300 mg tremelimumabbal kombinációban alkalmazva*

Az egyszeri 300 mg-os dózisban alkalmazott tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI biztonságossági profilja a HIMALAYA vizsgálatba, valamint egy másik, HCC-poolon végzett vizsgálatba (22-es vizsgálat) bevont 462 HCC-ben szenvedő betegek összevont adatain (HCC-*pool*) alapul. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások a bőrkiütés (32,5%), pruritus (25,5%), hasmenés (25,3%), hasi fájdalom (19,7%), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (18,0%), láz (13,9%), hypothyreosis (13,0%), köhögés/produktív köhögés (10,8%), perifériás oedema (10,4%) és emelkedett lipázszint (10,0%) voltak (lásd 4. táblázat). A leggyakoribb súlyos mellékhatások (NCI-CTCAE ≥3. fokozatú) az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (8,9%), az emelkedett lipázszint (7,1%), az emelkedett amilázszint (4,3%) és a hasmenés (3,9%) voltak.

A leggyakoribb súlyos mellékhatások a colitis (2,6%), a hasmenés (2,4%), a pneumonia (2,2%) és a hepatitis (1,7%) voltak.

A mellékhatások miatti kezelésleállítás gyakorisága 6,5% volt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a hepatitis (1,5%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (1,3%) voltak.

A mellékhatások súlyosságának értékelése a CTCAE szerint történt, ahol az 1. fokozat=enyhe, a 2. fokozat=közepesen súlyos, a 3. fokozat=súlyos, a 4. fokozat=életveszélyes és az 5. fokozat=halálos kimenetelű mellékhatást jelent.

*Platinaalapú kemoterápiával, majd ezt követően napi kétszer 300 mg olaparibbal kombinációban alkalmazott IMFINZI*

A platinaalapú kemoterápiával, majd ezt követően napi kétszer 300 mg olaparibbal kombinációban alkalmazott IMFINZI biztonságossági profilja 238 endometrium carcinomában szenvedő beteg adatain alapul. A leggyakoribb (> 20%) mellékhatások az anaemia (61,8%), hányinger (54,6%), fáradtság (54,2%), perifériás neuropátia (51,7%), alopecia (50,8%), neutropenia (39,5%), székrekedés (32,8%), thrombocytopenia (29,8%), hasmenés (28,2%), hányás (25,6%), arthralgia (24,4%), bőrkiütés (23,5%), hasi fájdalom (23,5%), csökkent étvágy (23,1%) és leukopenia (20,2%) voltak.

A leggyakoribb (> 2%) NCI‑CTCAE ≥ 3. fokozatú mellékhatások a neutropenia (25,2%), az anaemia (23,5%), a leukopenia (6,7%), a thrombocytopenia (5,9%), a fáradtság (5,5%), a lázas neutropenia (3,4%), a hányinger (2,9%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,9%) és a perifériás neuropátia (2,5%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 4,6%‑ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatás a pneumonitis (1,7%) volt.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 38,2%‑ánál szakították meg. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek az adagolás megszakításához vezettek, az anaemia (13,4%), a thrombocytopenia (11,8%), a neutropenia (10,1%), a leukopenia (2,9%), a hypothyreosis (2,1%) és a felső légúti fertőzés (2,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatállományában lévő (N=4642), a kemoterápiával kombinált IMFINZI-vel kezelt betegeknél (N=1239), valamint a platinaalapú kemoterápiával kombinációban, majd ezt követően olaparibbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-vel (platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib) kezelt betegeknél (N=238) jelentkező mellékhatások incidenciáját sorolja fel. Ha nincs másként jelezve, a 4. táblázatban azon betegeknél tapasztalt mellékhatások incidenciája szerepel, akiket a POSEIDON vizsgálatban 75 mg tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált IMFINZI-vel kezeltek (N=330), illetve amelyeket azon HCC-poolba tartozó betegeknél tapasztaltak, akiket egyszeri 300 mg dózisban alkalmazott tremelimumabbal kombinált IMFINZI-vel kezeltek (N=462). A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek megadásra. Minden egyes gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória meghatározása az alábbi: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 ‑ < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 ‑ < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 ‑ < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**3. táblázat Az IMFINZI‑vel kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások**

|  | **IMFINZI monoterápia** | **Kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI** | **Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib**\* |
| --- | --- | --- | --- |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | | | |
| Nagyon gyakori | Felső légúti fertőzéseka |  | Felső légúti fertőzésa |
| Gyakori | Pneumoniab,c, influenza, oralis candidiasis,  dentalis és oralis lágyrészfertőzésekd | Pneumoniab,c, felső légúti fertőzéseka, dentalis és oralis lágyrészfertőzésekd | Pneumonia, oralis candidiasis, dentalis és oralis lágyrészfertőzésekd |
| Nem gyakori |  | Oralis candidiasis, influenza | Influenza |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| Nagyon gyakori |  | Anaemia, leukopeniae, neutropeniaf, thrombocytopeniag | Anaemiah, leukopeniah neutropeniah, thrombocytopeniah |
| Gyakori |  | Lázas neutropenia | Tiszta vörösvértest aplasia, lázas neutropeniah, lymphopeniai |
| Nem gyakori | Immun thrombocytopeniac | Pancytopeniac | Pancytopeniah |
| Ritka |  | Immun thrombocytopenia |  |
| **Immunrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| Gyakori |  |  | Túlérzékenységi,j |
| **Endokrin betegségek és tünetek** | | | |
| Nagyon gyakori | Hypothyreosisk | Hypothyreosisk | Hypothyreosis |
| Gyakori | Hyperthyreosisl | Hyperthyreosisl | Hyperthyreosis, thyreoiditis |
| Nem gyakori | Thyreoiditism, mellékvesekéreg-elégtelenség, hypophysitis/ hypopituitarismus, 1‑es típusú diabetes mellitus | Mellékvesekéreg-elégtelenség, 1‑es típusú diabetes mellitus, hypophysitis/ hypopituitarismus, thyreoiditism |  |
| Ritka | Diabetes insipidus |  |  |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | |  |
| Nem gyakori |  | Uveitis | Uveitis |
| Ritka | Uveitis |  |  |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | | | |
| Nagyon gyakori |  | Csökkent étvágy | Csökkent étvágyh |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| Nagyon gyakori |  | Perifériás neuropátian | Perifériás neuropátia, szédülési, fejfájási, dysgeusiai,o |
| Nem gyakori | Myasthenia gravis, encephalitisc,p | Myasthenia gravis |  |
| Ritka | Meningitis | Nem fertőző encephalitisp |  |
| Nem ismert | Guillain–Barré-szindróma, myelitis transversaq |  |  |
| **Érbetegségek és tünetek** | | | |
| Gyakori |  |  | Vénás thromboemboliás eseményeki,r |
| **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek** | | | |
| Nem gyakori | Myocarditis |  |  |
| Ritka |  | Myocarditisc |  |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | | | |
| Nagyon gyakori | Köhögés/produktív köhögés | Köhögés/produktív köhögés | Köhögés/produktív köhögés, dyspnoei,s |
| Gyakori | Pneumonitisc,t, dysphonia | Pneumonitisc,t, dysphonia | Pneumonitis, dysphonia |
| Nem gyakori | Interstitialis tüdőbetegség | Interstitialis tüdőbetegségc | Interstitialis tüdőbetegség |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | | |
| Nagyon gyakori | Hasmenés, hasi fájdalomu | Hasmenés, hasi fájdalomu, székrekedés, hányinger, hányás | Hasmenés, hasi fájdalomu, székrekedésh, hányingerh, hányásh, stomatitish |
| Gyakori |  | Stomatitisv, colitisw | Dyspepsiai, colitisw |
| Nem gyakori | Colitisc,w, pancreatitisx | Pancreatitisx |  |
| Ritka | Coeliakiaq | Coeliakiaq |  |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | | | |
| Nagyon gyakori |  | Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint vagy emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszinty | Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint vagy emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint |
| Gyakori | Hepatitisc,z, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint vagy emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszintc,y | Hepatitisc,z |  |
| Nem gyakori |  |  | Hepatitisz |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | | |
| Nagyon gyakori | Bőrkiütésaa, pruritus | Bőrkiütésaa, alopecia, pruritus | Bőrkiütésaa, alopeciah, pruritus |
| Gyakori | Éjszakai verejtékezés | Dermatitis | Dermatitisbb |
| Nem gyakori | Dermatitis, psoriasis, pemphigoidcc | Pemphigoidcc, éjszakai verejtékezés, psoriasis | Éjszakai verejtékezés |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | | |
| Nagyon gyakori | Arthralgia | Arthralgia | Arthralgiah, myalgia |
| Gyakori | Myalgia | Myalgia |  |
| Nem gyakori | Myositisdd, immunmediált arthritisee | Immunmediált arthritisee, myositis | Myositis |
| Ritka | Polymyositisff, polymyalgia rheumatica | Polymyalgia rheumaticagg | Polymyalgia rheumaticagg |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | | | |
| Nagyon gyakori |  |  | Emelkedett kreatininszint a vérben |
| Gyakori | Emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria | Emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria | Dysuria |
| Nem gyakori | Nephritishh, nem fertőző cystitis | Nem fertőző cystitis, nephritishh | Nem fertőző cystitish |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | | |
| Nagyon gyakori | Láz | Láz, fáradtságii | Láz, fáradtságh, perifériás oedemajj |
| Gyakori | Perifériás oedemajj | Perifériás oedemajj |  |
| **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények** | | | |
| Gyakori | Infúzióval összefüggő reakciókk | Infúzióval összefüggő reakciókk | Infúzióval összefüggő reakció |

A mellékhatások gyakorisága nem kizárólagosan a durvalumab-kezelés jellemzője, hanem az alapbetegség vagy a kombinációban adott egyéb gyógyszerek hatását is tükrözheti.

\* legfeljebb hat, 21 napos ciklusból álló, platinaalapú kemoterápiával kombinációban, majd ezt követően olaparibbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-kezelés átfogó vizsgálata.

a beleértve: laryngitis, nasopharyngitis, peritonsillaris abscessus, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis és felső légúti fertőzés.

b beleértve: pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, adenovirus pneumonia, bakteriális pneumonia, cytomegalovírus pneumonia, haemophilus pneumonia, pneumococcus pneumonia, streptococcus pneumonia, candida pneumonia és legionella pneumonia.

c beleértve a fatális kimenetelt is.

d beleértve: gingivitis, oralis fertőzés, periodontitis, dentalis pulpitis, fogtályog és fogfertőzés.

e beleértve: leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.

f beleértve: neutropenia és csökkent neutrophilszám.

g beleértve: thrombocytopenia és csökkent vérlemezkeszám.

h a mellékhatás kizárólag a DUO-E vizsgálatban alkalmazott kemoterápia mellékhatásaira vonatkozik.

i a mellékhatás kizárólag a DUO-E vizsgálatban alkalmazott olaparib mellékhatásaira vonatkozik.

j  beleértve: gyógyszer túlérzékenység és túlérzékenység.

k beleértve: autoimmun hypothyreosis, hypothyreosis, immunmediált hypothyreosis, emelkedett vér thyreoidea‑stimuláló hormonszint.

l beleértve: hyperthyreosis, Basedow-kór, immunmediált hyperthyreosis és csökkent thyreoidea‑stimuláló hormonszint.

m beleértve: autoimmun thyreoiditis, immunmediált thyreoiditis, thyreoiditis, szubakut thyreoiditis.

n beleértve: perifériás neuropathia, paraesthesia és perifériás szenzoros neuropathia.

o beleértve: dysgeusia és ízérzékelési zavar.

p beleértve: encephalitis, autoimmun encephalitis, immunmediált encephalitis és nem fertőző encephalitis.

q az eseményekről a forgalomba hozatal utáni adatok alapján számoltak be.

r beleértve: mélyvénás thrombosis, embolia, vénás embolia, kismedencei vénás thrombosis, felületi vénás thrombosis és thrombosis.

s beleértve: dyspnoe és terheléses dyspnoe.

t beleértve: pneumonitis és immunmediált tüdőbetegség.

u beleértve: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és lágyéki fájdalom.

v beleértve: stomatitis és nyálkahártya-gyulladás.

w beleértve: colitis, enteritis, enterocolitis, immunmediált enterocolitis és proctitis.

x beleértve: pancreatitis, akut pancreatitis és immunmediált pancreatitis.

y beleértve: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett májenzimszint és emelkedett transzaminázszint.

z beleértve: hepatitis, autoimmun hepatitis, toxikus hepatitis, akut hepatitis, hepatotoxicitás, immunmediált hepatitis és hepaticus cytolysis.

aa beleértve: erythematosus bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustulosus bőrkiütés, erythema, ekcéma és bőrkiütés.

bb beleértve: dermatitis és immunmediált dermatitis.

cc beleértve: pemphigoid, bullosus dermatitis és pemphigus. A befejezett és a folyamatban lévő vizsgálatokban jelentett gyakorisága: nem gyakori.

dd beleértve: myositis és rhabdomyolysis.

ee beleértve: autoimmun arthritis, immunmediált arthritis, polyarthritis és rheumatoid arthritis.

ff polymyositist (fatális) egyetlen IMFINZI-vel kezelt betegnél figyeltek meg az egyik folyamatban lévő, szponzorált klinikai vizsgálatban, az összevont adathalmazon kívül.

gg nem megfigyelt az IMFINZI + kemoterápia adathalmazban vagy a platinaalapú kemoterápia+IMFINZI+olaparib adathalmazban, de megfigyelt más AstraZeneca által szponzorált klinikai vizsgálatokban.

hh beleértve: autoimmun nephritis, tubulointerstitialis nephritis, nephritis, glomerulonephritis, membranosus glomerulonephritis és immunmediált nephritis.

ii beleértve: fáradtság és asthenia.

jj beleértve: perifériás oedema és perifériás duzzanat.

kk beleértve: infúzióval összefüggő reakció és az adagolás napján vagy 1 nappal az adagolás után megjelenő urticaria.

**4. táblázat A tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI‑vel kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI 75 mg tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban** | **IMFINZI 300 mg tremelimumabbal kombinációban** |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | | |
| Nagyon gyakori | Felső légúti fertőzéseka, pneumoniab |  |
| Gyakori | Influenza, oralis candidiasis | Felső légúti fertőzéseka, pneumoniab, influenza, dentalis és oralis lágyrészfertőzésekc |
| Nem gyakori | Dentalis és oralis lágyrészfertőzésekc | Oralis candidiasis |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | | |
| Nagyon gyakori | Anaemiad, neutropeniad,e, thrombocytopeniad,f, leukopeniad,g |  |
| Gyakori | Lázas neutropeniad, pancytopeniad |  |
| Nem gyakori | Immun thrombocytopenia |  |
| Nem ismert |  | Immun thrombocytopeniah |
| **Endokrin betegségek és tünetek** | | |
| Nagyon gyakori | Hypothyreosisi | Hypothyreosisi |
| Gyakori | Hyperthyreosisj, mellékvesekéreg-elégtelenség, hypopituitarismus/hypophysitis, thyreoiditisk | Hyperthyreosisj, thyreoiditisk, mellékvesekéreg-elégtelenség |
| Nem gyakori | Diabetes insipidus, 1‑es típusú diabetes mellitus | Hypopituitarismus/Hypophysitis |
| Nem ismert |  | Diabetes insipidush, 1‑es típusú diabetes mellitush |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | | |
| Nem gyakori | Uveitis |  |
| Ritka |  | Uveitish |
| **Anyagcsere‑ és táplálkozási betegségek és tünetek** | | |
| Nagyon gyakori | Csökkent étvágyd |  |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | | |
| Gyakori | Perifériás neuropathiad,l |  |
| Nem gyakori | Encephalitism | Myasthenia gravis, meningitis |
| Nem ismert | Myasthenia gravisn, Guillain–Barré-szindróman, meningitisn, myelitis transversao | Guillain–Barré-szindrómah, encephalitish, myelitis transversao |
| **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek** | | |
| Nem gyakori | Myocarditisp | Myocarditis |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | | |
| Nagyon gyakori | Köhögés/produktív köhögés | Köhögés/produktív köhögés |
| Gyakori | Pneumonitisq, dysphonia | Pneumonitisq |
| Nem gyakori | Interstitialis tüdőbetegség | Dysphonia, interstitialis tüdőbetegség |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | | |
| Nagyon gyakori | Hányingerd, hasmenés, székrekedésd, hányásd | Hasmenés, hasi fájdalomr |
| Gyakori | Stomatitisd,s, emelkedett amilázszint, hasi fájdalomr, emelkedett lipázszint, colitist, pancreatitist | Emelkedett lipázszint, emelkedett amilázszint, colitist, pancreatitisu |
| Ritka | Coeliakian | Coeliakiah |
| Nem ismert | Bélperforáción, vastagbél-perforáción | Bélperforációh, vastagbél-perforációh |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | | |
| Nagyon gyakori | Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszintv | Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszintv |
| Gyakori | Hepatitisw | Hepatitisw |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | | |
| Nagyon gyakori | Alopeciad, bőrkiütésw, pruritus | Bőrkiütésx, pruritus |
| Gyakori |  | Dermatitisy, éjszakai verejtékezés |
| Nem gyakori | Dermatitis, éjszakai verejtékezés, pemphigoid | Pemphigoid |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | | |
| Nagyon gyakori | Arthralgia |  |
| Gyakori | Myalgia | Myalgia |
| Nem gyakori | Myositisz, polymyositisz, immunmediált arthritisn | Myositisz, polymyositisz, immunmediált arthritis, polymyalgia rheumatica |
| Nem ismert | Polymyalgia rheumatican |  |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | | |
| Gyakori | Emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria | Emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria |
| Nem gyakori | Nephritis, nem fertőző cystitis | Nephritisaa |
| Nem ismert |  | Nem fertőző cystitish |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | | |
| Nagyon gyakori | Fáradtságd, láz | Láz, perifériás oedemabb |
| Gyakori | Perifériás oedemabb |  |
| **Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények** | | |
| Gyakori | Infúzióval összefüggő reakciócc | Infúzióval összefüggő reakciócc |

a Beleértve: laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis és felső légúti fertőzés.

b Beleértve: pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia és bakteriális pneumonia.

c Beleértve: periodontitis, dentalis pulpitis, fogtályog és fogfertőzés.

d Kizárólag a POSEIDON vizsgálatban kemoterápia mellett megfigyelt mellékhatások.

e Beleértve: neutropenia és csökkent neutrophilszám.

f Beleértve: csökkent vérlemezkeszám és thrombocytopenia.

g Beleértve: leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.

h A mellékhatást a HCC-poolban nem észlelték, de jelentették az AstraZeneca által szponzorált klinikai vizsgálatokban az IMFINZI-vel vagy az IMFINZI + tremelimumabbal kezelt betegeknél.

i Beleértve: megnövekedett vér thyreoidea-stimuláló hormonszint, hypothyreosis és immunmediált hypothyreosis.

j Beleértve: csökkent vér thyreoidea-stimuláló hormonszint és hyperthyreosis.

k Beleértve: autoimmun thyreoiditis, immunmediált thyreoiditis, thyreoiditis és szubakut thyreoiditis.

l Beleértve: Perifériás neuropathia, paraesthesia és perifériás szenzoros neuropathia.

m Beleértve: encephalitis és autoimmun encephalitis.

n A POSEIDON vizsgálatban nem észlelt, de az IMFINZI-vel vagy IMFINZI + tremelimumabbal a POSEIDON vizsgálat adathalmazán kívüli klinikai vizsgálatokban kezelt betegeknél jelentett mellékhatás.

o A POSEIDON-vizsgálat és a HCC-betegcsoport adathalmazán kívül jelentették

p Beleértve: autoimmun myocarditis.

q Beleértve: immunmediált pneumonitis és pneumonitis.

r Beleértve: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és lágyéki fájdalom.

s Beleértve: nyálkahártya-gyulladás és stomatitis.

t Beleértve: colitis, enteritis és enterocolitis.

u Beleértve: autoimmun pancreatitis, pancreatitis és akut pancreatitis.

v Beleértve: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett májenzimszint és emelkedett transzaminázszint.

w Beleértve: autoimmun hepatitis, hepatitis, hepatocellularis károsodás, hepatotoxicitás, akut hepatitis és immunmediált hepatitis.

x Beleértve: eczema, erythema, bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és pustulosus bőrkiütés.

y Beleértve: dermatitis és immunmediált dermatitis.

z Beleértve: rhabdomyolysis, myositis és polymyositis.

aa Beleértve: autoimmun nephritis és immunmediált nephritis.

bb Beleértve: perifériás oedema és perifériás duzzanat.

cc Beleértve: infúzióval összefüggő reakció és urticaria.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az IMFINZI immunmediált mellékhatásokkal társul. Ezek többsége, köztük a súlyos reakciók is a megfelelő gyógyszeres kezelés elkezdése és/vagy a kezelés módosítása után megszűntek. Az alábbi, immunmediált mellékhatásokra vonatkozó adatok az IMFINZI-monoterápiával kezelt 4642 beteg összevont biztonságossági adatbázisának adatait tükrözik, mely tartalmazza a PACIFIC, a HIMALAYA és az ADRIATIC vizsgálatot és további vizsgálatokat, melyeket különböző szolid tumorokban szenvedő betegekkel végeztek, olyan javallatokra, melyekre a durvalumab nem engedélyezett. Az IMFINZI‑t az összes vizsgálatban 2 hetenkénti 10 mg/ttkg‑os, 4 hetenkénti 20 mg/ttkg-os vagy 3 vagy 4 hetenkénti 1500 mg-os dózisban alkalmazták. Az IMFINZI kemoterápiával kombinált alkalmazása esetén jelentkező jelentős mellékhatásokra vonatkozó információk akkor kerülnek bemutatásra, ha klinikailag releváns különbségek mutatkoztak az IMFINZI-monoterápiához képest.

Az alábbi immunmediált mellékhatásokra vonatkozó adatok azon a 2280 betegen is alapulnak, akiknél a 4 hetente 20 mg/ttkg IMFINZI-t 1 mg/ttkg tremelimumabbal, vagy a 4 hetente 1500 mg IMFINZI-t 75 mg tremelimumabbal kombinációban alkalmazták. Az IMFINZI tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazása esetén jelentkező jelentős mellékhatásokra vonatkozó információk akkor kerülnek bemutatásra, ha klinikailag releváns különbségek mutatkoztak a tremelimumabbal kombinált IMFINZI-terápiához képest.

Az immunmediált mellékhatásokra vonatkozó alábbi adatok a 300 mg tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI‑vel kezelt 462 HCC-ben szenvedő betegek összevont adatait (HCC-pool) is tükrözik. Ebben a két vizsgálatban az IMFINZI-t 1500 mg-os dózisban, 300 mg tremelimumabbal kombinációban, 4 hetente adagolták.

Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.2 és 4.4 pontban kerültek leírásra.

*Immunmediált pneumonitis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában (n=4642, többféle tumortípus), immunmediált pneumonitis 147 (3,2%) betegnél fordult elő, beleértve 3. fokozatút is 37 (0,8%) betegnél, 4. fokozatút 2 (< 0,1%) betegnél, és 5. fokozatút is 10 (0,2%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 56 nap volt (tartomány: 1–1308 nap). A 147 beteg közül 114 kapott nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) és 4 beteg egyéb immunszuppresszánsokat, ezen belül infliximabot és ciklosporint is kapott. Az IMFINZI adását 60 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 85 beteg esetében rendeződött.

Az immunmediált pneumonitis gyakrabban fordult elő a PACIFIC vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik az egyidejű kemo‑irradiációs kezelést a vizsgálati kezelés elkezdése előtt 1‑42 nappal fejezték be (10,7%), mint az összevont biztonságossági adatbázis egyéb betegeinél (1,0%).

A PACIFIC vizsgálatban (n=475 az IMFINZI‑karon és n=234 a placebokaron) immunmediált pneumonitis 47 (9,9%) betegnél fordult elő az IMFINZI‑vel kezelt csoportban, és 14 (6,0%) betegnél a placebocsoportban, beleértve 3. fokozatút is kilenc (1,9%) betegnél az IMFINZI‑t, illetve hat (2,6%) betegnél a placebót, és 5. fokozatút is (fatális) négy (0,8%) betegnél az IMFINZI‑t, illetve három (1,3%) betegnél a placebót kapóknál. A megjelenésig eltelt medián időtartam az IMFINZI-vel kezelt csoportban 46 nap volt (tartomány: 2–342 nap), míg a placebocsoportban 57 nap (tartomány: 26–253 nap). Az IMFINZI‑vel kezelt csoportban, az összes beteg kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat, beleértve 30 olyan beteget, akik nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést kaptak (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), és két olyan beteget is, akik infliximabot is kaptak. A placebocsoportban az összes beteg kapott szisztémás kortikoszteroidokat, beleértve tizenkét olyan beteget is, akik nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést kaptak és 1 beteg kapott ciklofoszfamidot és takrolimuszt is. A mellékhatás 29 beteg esetében rendeződött az IMFINZI‑vel kezelt csoportban, illetve hatnál a placebocsoportban.

Az ADRIATIC vizsgálatban LS-SCLC-ben szenvedő betegek körében (n=262 az IMFINZI‑karon és n=265 a placebokaron) immunmediált pneumonitis 31 (11,8%) betegnél fordult elő az IMFINZI-vel kezelt csoportban, és 8 (3,0%) betegnél a placebocsoportban, beleértve 3. fokozatút is 5 (1,9%) betegnél az IMFINZI-t, illetve 1 (0,4%) betegnél a placebót kapóknál, és 5. fokozatút is (fatális) 1 (0,4%) betegnél az IMFINZI-vel kezeltek között. A megjelenésig eltelt medián időtartam az IMFINZI-vel kezelt csoportban 55 nap volt (tartomány: 1-375 nap), míg a placebocsoportban 65,5 nap (tartmány: 24‑124 nap). Az IMFINZI-vel kezelt csoportban az összes beteg kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat, beleértve 25 olyan beteget, akik nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést kaptak (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), és 1 olyan beteget is, aki infliximabot is kapott. A placebocsoportban az összes beteg kapott szisztémás kortikoszteroidokat, beleértve 7 olyan beteget is, akik nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést kaptak. A mellékhatás 18 beteg esetében rendeződött az IMFINZI‑vel kezelt csoportban, illetve 3-nál a placebocsoportban.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 86 (3,8%) betegnél fordult elő immunmediált pneumonitis, köztük 30 (1,3%) 3. fokozatú, 1 (< 0,1%) 4. fokozatú és 7 (0,3%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 8–912 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 86 betegből 79 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Hét beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 39 betegnél került sor. A mellékhatás 51 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolban (n=462) 6 (1,3%) betegnél fordult elő immunmediált pneumonitis, köztük 1 (0,2%) 3. fokozatú és 1 (0,2%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 29 nap volt (tartomány: 5–774 nap). Hat beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 6 betegből 5 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Egy beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 2 betegnél került sor. A mellékhatás 3 beteg esetében rendeződött.

A DUO-E vizsgálatban, a platinaalapú kemoterápiával kombinációban, majd ezt követően olaparibbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-vel (platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-kar) kezelt 238 betegből 5 (2,1%) betegnél fordult elő immunmediált pneumonitis, beleértve 3 (1,3%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 85 nap volt (tartomány: 65-321 nap). Öt beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot, közülük 4 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). A mellékhatás mind az 5 beteg esetében rendeződött.

*Immunmediált hepatitis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált hepatitis 120 (2,6%) betegnél fordult elő, beleértve 3. fokozatút 70 (1,5%) betegnél, 4. fokozatút 9 (0,2%) betegnél és 5. fokozatút is (fatális) 6 (0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 36 nap volt (tartomány: 1–644 nap). A 120 beteg közül 94 kapott nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Kilenc beteg egyéb immunszuppresszánsokat, ezen belül mikofenolát‑kezelést is kapott. Az IMFINZI adását 30 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 56 beteg esetében rendeződött.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 80 (3,5%) betegnél fordult elő immunmediált hepatitis, köztük 48 (2,1%) 3. fokozatú, 8 (0,4%) 4. fokozatú és 2 (< 0,1%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 36 nap volt (tartomány: 1–533 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 80 betegből 68 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Nyolc beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 27 betegnél került sor. A mellékhatás 47 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolban (n=462) 34 (7,4%) betegnél fordult elő immunmediált hepatitis, köztük 20 (4,3%) 3. fokozatú, 1 (0,2%) 4. fokozatú és 3 (0,6%) 5. fokozatú (halálos) esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 29 nap volt (tartomány: 13–313 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 34 betegből 32 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Kilenc beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 10 betegnél került sor. A mellékhatás 13 beteg esetében rendeződött.

*Immunmediált colitis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált colitis vagy hasmenés 79 (1,7%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatút 15 (0,3%) betegnél, és 4. fokozatút is kettő (< 0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 72 nap volt (tartomány: 1–920 nap). A 79 beteg közül 55 kapott nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Öt beteg egyéb immunszuppresszánsokat, ezen belül infliximabot és mikofenolátot is kapott. Az IMFINZI adását 15 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 54 beteg esetében rendeződött.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 167 (7,3%) betegnél fordult elő immunmediált colitis vagy diarrhoea, köztük 76 (3,3%) 3. fokozatú és 3 (0,1%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 3–906 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 167 betegből 151 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Huszonkét beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 54 betegnél került sor. A mellékhatás 141 beteg esetében rendeződött.

Bélperforációt és vastagbél‑perforációt nem gyakori előfordulással jelentettek az IMFINZI-t tremelimumabbal kombinációban kapó betegeknél.

A HCC-poolban (n=462) 31 (6,7%) betegnél fordult elő immunmediált colitis vagy diarrhoea, köztük 17 (3,7%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 23 nap volt (tartomány: 2–479 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 31 betegből 28 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Négy beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 5 betegnél került sor. A mellékhatás 29 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolon kívüli vizsgálatok során bélperforációt és vastagbél‑perforációt (ritka előfordulással) figyeltek meg az IMFINZI-t tremelimumabbal kombinációban kapó betegeknél.

*Immunmediált endokrin betegségek*

*Immunmediált hypothyreosis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált hypothyreosis 384 (8,3%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú is 7 ( 0,2%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 90,5 nap volt (tartomány: 1–951 nap). A 384 beteg közül 379 beteg kapott hormonpótló kezelést, és 7 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) immunmediált hypothyreosis miatt. Egy beteg esetében kellett megszakítani az IMFINZI-kezelést immunmediált hypothyreosis miatt. A mellékhatás 79 beteg esetében rendeződött.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 209 (9,2%) betegnél fordult elő immunmediált hypothyreosis, köztük 6 (0,3%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 85 nap volt (tartomány: 1–624 nap). Tizenhárom beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 13 betegből 8 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 3 betegnél került sor. A mellékhatás 52 beteg esetében rendeződött. Az immunmediált hypothyreosist 25 betegnél immunmediált hyperthyreosis, 2 betegnél pedig immunmediált thyreoiditis előzte meg.

A HCC-poolban (n=462) 46 (10,0%) betegnél fordult elő immunmediált hypothyreosis. A megjelenésig eltelt medián időtartam 85 nap volt (tartomány: 26–763 nap). Egy beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Minden betegnek szüksége volt egyéb gyógyszeres kezelésre, beleértve a hormonpótló kezelést. A mellékhatás 6 beteg esetében rendeződött. Az immunmediált hypothyreosist 4 betegnél immunmediált hyperthyreosis előzte meg.

*Immunmediált hyperthyreosis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált hyperthyreosis 76 (1,6%) betegnél fordult elő. A megjelenésig eltelt medián időtartam 43 nap volt (tartomány: 1–253 nap). A 76 beteg közül 71 kapott gyógyszeres kezelést (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorát, kalciumcsatorna-blokkoló, vagy béta‑blokkoló), 15 beteg kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat, és a 15 beteg közül 8 kapott nagy dózisú, szisztémás kortikoszteroid‑kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Egy betegnél abba kellett hagyni az IMFINZI-kezelést immunmediált hyperthyreosis miatt. A mellékhatás 62 beteg esetében rendeződött. Harmincegy betegnél tapasztaltak hypothyreosist a hyperthyreosist követően.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 62 (2,7%) betegnél fordult elő immunmediált hyperthyreosis, köztük 5 (0,2%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 33 nap volt (tartomány: 4–176 nap). Tizennyolc beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 18 betegből 11 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Ötvenhárom betegnek volt szüksége egyéb gyógyszeres kezelésre (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorát, kalciumcsatorna-blokkoló vagy béta-blokkoló). A kezelés leállítására a hyperthyreosis okán 1 betegnél került sor. A mellékhatás 47 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolban (n=462) 21 (4,5%) betegnél fordult elő immunmediált hyperthyreosis, köztük 1 (0,2%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 30 nap volt (tartomány: 13–60 nap). Négy beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és mind a négyen nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést kaptak. Húsz betegnek volt szüksége egyéb gyógyszeres kezelésre (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorát, kalciumcsatorna-blokkoló vagy béta-blokkoló). A kezelés leállítására a hyperthyreosis okán 1 betegnél került sor. A mellékhatás 17 beteg esetében rendeződött.

*Immunmediált thyreoiditis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált thyreoiditis 21 (0,5%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú 2 (< 0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 14–217 nap). A 21 beteg közül 18 beteg kapott hormonpótló kezelést, és 3 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Egy betegnél abba kellett hagyni az IMFINZI-kezelést immunmediált thyreoiditis miatt. A mellékhatás 8 beteg esetében rendeződött. Öt betegnél tapasztaltak hypothyreosist a thyreoiditist követően.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 15 (0,7%) betegnél fordult elő immunmediált thyreoiditis, köztük egy (< 0,1%) 3. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 22–141 nap). Öt beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és az 5 betegből 2 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Tizenhárom betegnek volt szüksége egyéb gyógyszeres kezelésre, beleértve a hormonpótló kezelést, tiamazolt, karbimazolt, propiltiouracilt, perklorátot, kalciumcsatorna-blokkolót vagy béta-blokkolót. A kezelés leállítására az immunmediált thyreoiditis okán egyetlen esetben sem volt szükség. A mellékhatás 5 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolban (n=462) 6 (1,3%) betegnél fordult elő immunmediált thyreoiditis. A megjelenésig eltelt medián időtartam 56 nap volt (tartomány: 7–84 nap). Két beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 2 betegből 1 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Minden betegnek szüksége volt egyéb gyógyszeres kezelésre, beleértve a hormonpótló kezelést. A mellékhatás 2 beteg esetében rendeződött.

*Immunmediált mellékvesekéreg‑elégtelenség*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált mellékvesekéreg‑elégtelenség 24 (0,5%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú is 8 (0,2%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 157,5 nap volt (tartomány: 20–547 nap). Mind a 24 beteg kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat; a 24 beteg közül 8 kapott nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Egy beteg esetében kellett megszakítani az IMFINZI-kezelést immunmediált mellékvesekéreg‑elégtelenség miatt. A mellékhatás 6 beteg esetében rendeződött.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 33 (1,4%) betegnél fordult elő immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség, köztük 16 (0,7%) 3. fokozatú és egy (< 0,1%) 4. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt medián időtartam 105 nap volt (tartomány: 20–428 nap). Harminckét beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 32 betegből 10 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására egy beteg esetében volt szükség. A mellékhatás 11 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolban (n=462) 6 (1,3%) betegnél fordult elő immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség, köztük egy (0,2%) 3. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt medián időtartam 64 nap volt (tartomány: 43–504 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 6 betegből 1 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A mellékhatás 2 beteg esetében rendeződött.

*Immunmediált 1‑es típusú diabetes mellitus*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus 5 (< 0,1%) betegnél fordult elő, köztük három (< 0,1%) 3. fokozatú és egy (< 0,1%) 4. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt időtartam 43 nap volt (tartomány: 29–631 nap). Mind az öt betegnek inzulin-kezelésre volt szüksége. Egy betegnél véglegesen abba kellett hagyni az IMFINZI-kezelést. Egy betegnél a mellékhatás rendeződött, és egy beteg pedig szövődményekkel gyógyult.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 6 (0,3%) betegnél fordult elő immunmediált 1‑es típusú diabetes mellitus, köztük egy (< 0,1%) 3. fokozatú és két (< 0,1%) 4. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt medián időtartam 58 nap volt (tartomány: 7–220 nap). Minden betegnek szüksége volt inzulinra. A kezelés leállítására 1 beteg esetében volt szükség. A mellékhatás 1 beteg esetében rendeződött.

*Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus*

Az IMFINZI-monoterápia mellett az összevont biztonságossági adatbázisban immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus 6 (0,1%) betegnél fordult elő, köztük öt (< 0,1%) 3. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt időtartam 85 nap volt (tartomány: 44–225 nap). Három beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), három beteg immunmediált hypophysitis/hypopituitarizmus következtében abbahagyta az IMFINZI-terápiát és 1 beteg esetében pedig a mellékhatás rendeződött.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 16 (0,7%) betegnél fordult elő immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus, köztük nyolc (0,4%) 3. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt medián időtartam 123 nap volt (tartomány: 63–388 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 16 betegből 8 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Négy betegnek endokrin terápiára is szüksége volt. A kezelés leállítására 2 betegnél került sor. A mellékhatás 7 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolban (n=462) 5 (1,1%) betegnél fordult elő immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus. A megjelenésig eltelt medián időtartam 149 nap volt (tartomány: 27–242 nap). Négy beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 4 betegből 1 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Három betegnek endokrin terápiára is szüksége volt. A mellékhatás 2 beteg esetében rendeződött.

*Immunmediált nephritis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált nephritis 17 (0,4%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú 4 betegnél (0,1%) és 4. fokozatú 1 betegnél (< 0,1%). A megjelenésig eltelt medián időtartam 84 nap volt (tartomány: 4–393 nap). Tizenkét beteg nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), egy beteg pedig mikofenolátot is kapott. Az IMFINZI-t 7 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 8 beteg esetében rendeződött.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 9 (0,4%) betegnél fordult elő immunmediált nephritis, köztük egy (< 0,1%) 3. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt medián időtartam 79 nap volt (tartomány: 39–183 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és 7 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 3 betegnél került sor. A mellékhatás 5 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolban (n=462) 4 (0,9%) betegnél fordult elő immunmediált nephritis, köztük két (0,4%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 53 nap volt (tartomány: 26–242 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 4 betegből 3 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 2 betegnél került sor. A mellékhatás 3 beteg esetében rendeződött.

*Immunmediált bőrkiütés*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot) 74 (1,6%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú 20 (0,4%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 56 nap volt (tartomány: 4–600 nap). A 74 beteg közül 37 kapott nagy dózisú kortikoszteroid‑kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Az IMFINZI adását 5 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 46 beteg esetében rendeződött.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 112 (4,9%) betegnél fordult elő immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (pemphigoidot is beleértve), melyek közül 17 (0,7%) eset volt 3. fokozatú. A megjelenésig eltelt medián időtartam 35 nap volt (tartomány: 1–778 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 112 betegből 57 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. A kezelés leállítására 10 betegnél került sor. A mellékhatás 65 beteg esetében rendeződött.

A HCC-poolban (n=462) 26 (5,6%) betegnél fordult elő immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (pemphigoidot is beleértve), köztük kilenc (1,9%) 3. fokozatú és 1 (0,2%) 4. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 25 nap volt (tartomány: 2–933 nap). Minden beteg kapott szisztémás kortikoszteroidot és a 26 betegből 14 kapott nagy dózisú kortikoszteroid (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kezelést. Egy beteg egyéb immunszuppresszánst is kapott. A kezelés leállítására 3 betegnél került sor. A mellékhatás 19 beteg esetében rendeződött.

A DUO-E vizsgálatban, a platinaalapú kemoterápiával kombinációban, majd ezt követően olaparibbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-vel (platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-kar) kezelt 238 betegből 8 (3,4%) betegnél fordult elő immunmediált bőrkiütés, beleértve 2 (0,8%) 3. fokozatú esetet. A megjelenésig eltelt medián időtartam 155 nap volt (tartomány: 2-308 nap). Minden beteg nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) kapott. A mellékhatás mind a 8 beteg esetében rendeződött.

*Infúzióval összefüggő reakciók*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában infúzióval összefüggő reakciók 70 (1,5%) betegnél fordultak elő, köztük 3. fokozatú is 6 (0,1%) betegnél. Nem volt 4. vagy 5. fokozatú esemény.

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI összevont biztonságossági adatbázisában (n=2280) 45 (2,0%) betegnél fordult elő infúzióval összefüggő reakció, köztük két (< 0,1%) 3. fokozatú esetet. 4. vagy 5. fokozatú esetet nem jelentettek.

A DUO-E vizsgálatban, a platinaalapú kemoterápiával kombinációban, majd ezt követően olaparibbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-vel (platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-kar) kezelt 238 betegből 13 (5,5%) betegnél fordult elő infúzióval összefüggő reakció, beleértve 1 (0,4%) 3. fokozatú esetet. 4. vagy 5. fokozatú esetet nem jelentettek.

*Tiszta vörösvértest aplasia*

Az IMFINZI olaparibbal kombinációban történő alkalmazásakor tiszta vörösvértest aplasiáról (PRCA) számoltak be. Egy endometrium carcinomában szenvedő betegeknél IMFINZI-vel kombinációban alkalmazott olaparibbal végzett klinikai vizsgálatban a PRCA előfordulási gyakorisága 1,6% volt. Minden esemény CTCAE 3. vagy 4. fokozatú volt. Az IMFINZI, valamint az olaparib-kezelés abbahagyását követően az események kezelhetőek voltak. Az események többségét vérátömlesztéssel és immunszuppresszióval kezelték és a betegek felépültek; halálos kimenetelű esemény nem volt. A kezelést lásd a 4.4 pontban.

*Laboratóriumi eltérések*

A durvalumab-monoterápiával kezelt betegeknél azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási értékhez képest a laboratóriumi eltérések 3. vagy 4. fokozatú romlását észlelték, az alábbi volt: 3,7%‑nál glutamát-piruvát-transzaminázszint emelkedése, 5,7%-nál glutamát-oxálacetát-transzaminázszint emelkedése, 0,9%-nál emelkedett kreatininszint a vérben, 4,8%-nál amilázszint emelkedése és 8,2%-nál lipázszint emelkedése. Azon betegek aránya, akiknél a TSH a kiindulási értékről (≤ ULN) bármely fokozatúra változott (>ULN) 20% volt, és akiknél a TSH a kiindulási értékről (≥ LLN [lower limit of normal – a normálérték alsó határa]) bármely fokozatúra változott (< LLN) 18,2% volt.

A kemoterápiával kombinált durvalumab-kezelést kapó betegek esetén, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási értékhez képest a laboratóriumi eltérések 3. vagy 4. fokozatú romlását észlelték, az alábbi volt: 5,6%-nál glutamát-piruvát-transzaminázszint emelkedése, 4,9%-nál glutamát-oxálacetát-transzaminázszint emelkedése, 2,5%-nál emelkedett kreatininszint a vérben, 4,9%-nál amilázszint emelkedése és 8,5%-nál lipázszint emelkedése. Azon betegek aránya, akiknél a TSH a kiindulási értékről (≤ ULN) bármely fokozatúra változott (>ULN) 23,9% volt, és akiknél a TSH a kiindulási értékről (≥ LLN) bármely fokozatúra változott (< LLN) 22,7% volt.

A tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban IMFINZI-t kapó betegek közül, a kiindulási értékhez képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérést mutató betegek aránya a következőképpen alakult: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint 6,2%-uknál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 5,2%-uknál, emelkedett kreatininszint a vérben 4,0%-uknál, emelkedett amilázszint 9,4%-uknál, emelkedett lipázszint pedig 13,6%-uknál volt tapasztalható. A kiindulási értékhez képest a TSH-szint ≤ ULN-ről > ULN-re történő változása a betegek 24,8%-ánál, ≥ LLN-ről < LLN-re történő változása pedig a betegek 32,9%-ánál volt tapasztalható.

A tremelimumabbal kombinált IMFINZI-t kapó betegek közül a kiindulási értékhez képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérést mutató betegek aránya a következőképpen alakult: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint 5,1%-uknál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 5,8%-uknál, emelkedett kreatininszint a vérben 1,0%-uknál, emelkedett amilázszint 5,9%-uknál, emelkedett lipázszint pedig 11,3%-uknál volt tapasztalható. A kiindulási értékhez képest a TSH-szint ≤ ULN-ről > ULN-re történő változása a betegek 4,2%-ánál, ≥ LLN-ről < LLN-re történő változása pedig a betegek 17,2%-ánál volt tapasztalható.

Az IMFINZI-vel kombinált platinaalapú kemoterápiával, majd ezt követően IMFINZI-monoterápiában (platinaalapú kemoterápia + IMFINZI-kar) vagy olaparibbal kombinációban (platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-kar) adott IMFINZI-vel kezelt betegek a kiindulási értékhez képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésként a következőket tapasztalták: a platinaalapú kemoterápia + IMFINZI-karon: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint 3,5%-uknál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 3,0%-uknál és emelkedett kreatininszint a vérben 0,4%-uknál, illetve a platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-karon: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint 3,8%-uknál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 3,4%-uknál és emelkedett kreatininszint a vérben 1,7%-uknál. A platinaalapú kemoterápia + IMFINZI-karon, a kiindulási értékhez képest a TSH-szint ≤ ULN-ről > ULN-re történő változása a betegek 27,2%-ánál, ≥ LLN-ről < LLN-re történő változása pedig a betegek 24,3%-ánál volt tapasztalható; és a platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-karon, a kiindulási értékhez képest a TSH-szint ≤ ULN-ről > ULN-re történő változása a betegek 28,6%-ánál, ≥ LLN-ről < LLN-re történő változása pedig a betegek 20,1% volt tapasztalható.

Az immunellenőrzőpont-gátlók csoportjára jellemző hatások

Más immunellenőrzőpont-gátlókkal végzett kezelések során a következő mellékhatásokról számoltak be, amelyek a durvalumab-kezelés során is előfordulhatnak: exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség.

Immunogenitás

A monoterápiaként alkalmazott IMFINZI immunogenitása 3069 beteg összevont adatain alapszik, akik 2 hetente 10 mg/ttkg IMFINZI-kezelést kaptak, vagy 4 hetente 20 mg/ttkg-ot monoterápiaként, és alkalmasak voltak a gyógyszerellenes antitestek (ADA, anti-drug antibody) jelenlétének vizsgálatára. Nyolcvannégy beteg (2,7%) eredménye lett pozitív a kezelés során kialakuló ADA-ra. A durvalumab elleni neutralizáló antitesteket (*neutralizing antibodies* – nAbs) a betegek 0,5%‑ánál (16/3069) mutattak ki. A gyógyszerellenes antitestek jelenlétének nem volt klinikailag jelentős hatása a farmakokinetikára vagy a biztonságosságra. A gyógyszerellenes antitestek hatásosságra gyakorolt befolyásának meghatározásához nincs elegendő számú beteg.

Több III. fázisú vizsgálat adatai alapján, az egyéb terápiás készítményekkel kombinációban adott IMFINZI-vel kezelt betegek 0‑10,1%‑ánál alakult ki gyógyszerellenes antitest a kezelés után. Az egyéb terápiás készítményekkel kombinált IMFINZI-vel kezelt betegek 0‑1,7%‑ánál mutattak ki durvalumab elleni neutralizáló antitesteket. A gyógyszerellenes antitestek jelenlétének nem volt kimutatható hatása a farmakokinetikára vagy a biztonságosságra.

Idősek

Általánosságban az idős (≥ 65 év) és fiatalabb betegek között nem jelentettek a biztonságosságban megmutatkozó különbségeket.

A PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1 és HIMALAYA vizsgálatokból származó, a 75 éves és idősebb betegekre vonatkozó biztonságosságra vonatkozó adatok túlságosan korlátozottak ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

A POSEIDON vizsgálat adatai alapján a metasztatikus NSCLC első vonalbeli kezelése során az idős (≥ 65 év) és fiatalabb betegek biztonságossági profilja között néhány esetben jelentettek biztonságosságban megmutatkozó különbséget. A 75 éves vagy idősebb betegeknél a biztonságosságra vonatkozó adatok korlátozottak, összesen 74 betegtől származnak. A 75 éves vagy idősebb, az IMFINZI‑t tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban kapó 35 betegnél a súlyos mellékhatások és valamely vizsgálati kezelés mellékhatások miatt történő leállítása nagyobb gyakorisággal fordult elő (45,7%, illetve 28,6%), mint ugyanebben a korcsoportban a kizárólag platinaalapú kemoterápiát kapó 39 betegnél (35,9%, illetve 20,5%).

Az AEGEAN vizsgálatban a reszekálható NSCLC-ben szenvedő betegeknél a biztonságossággal kapcsolatban beszámoltak néhány különbségről az idős (≥ 65 éves) és a fiatalabb betegek között. A 75 éves vagy idősebb betegektől származó biztonságossági adatok mindkét kezelési karban 86 betegre korlátozódnak. A kemoterápiával kombinációban adott IMFINZI-vel kezelt, 75 éves vagy idősebb betegek körében magasabb volt a súlyos mellékhatások gyakorisága, mint a csak kemoterápiával kezeltek esetében (26,5%, illetve 10,8%). A kemoterápiával kombinációban adott IMFINZI-vel kezelt, 75 éves vagy idősebb betegeknél nagyobb gyakorisággal állították le bármely vizsgálati kezelést mellékhatások miatt, mint azoknál, akik csak kemoterápiát kaptak (16,3%, illetve 8,1%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A durvalumab túladagolására vonatkozóan nincs információ. Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jelet és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok. PD-1/PDL-1 (Programozott sejthalál protein‑1/ sejthalál ligand‑1) inhibitorok. ATC kód: L01FF03.

Hatásmechanizmus

A programozott sejthalál ligand‑1 (PD‑L1) protein expressziója egy adaptív immunválasz, ami segíti, hogy a daganatok elkerüljék az immunrendszer általi detektálást és eliminációt. A PD‑L1‑et indukálhatják a gyulladásos szignálok (pl. az IFN‑gamma), és tumoros mikrokörnyezetben egyaránt expresszálódhat a daganatsejteken és a daganat‑asszociált immunsejteken. A PD‑L1 a PD‑1 és CD80 (B7.1) interakción keresztül blokkolja a T‑sejt funkciót és aktivációt. Receptorjaihoz való kötődésével a PD‑L1 csökkenti a cytotoxicus T‑sejt aktivitást, proliferációt és cytokin termelődést.

A durvalumab egy teljes egészében humán, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonális antitest, ami szelektíven blokkolja a PD‑L1‑gyel, PD‑1‑gyel és CD80‑nal (B7.1) való kölcsönhatást. A durvalumab nem indukál antitest‑dependens, sejtmediált cytotoxicitást (*antibody dependent cell‑mediated cytotoxicity* – ADCC). A PD‑L1/PD‑1 és a PD‑L1/CD80 kölcsönhatások szelektív blokádja fokozza a daganatellenes immunválaszokat és növeli a T-sejt aktivációt.

A CTLA‑4-gátló tremelimumab és a PD-L1-gátló durvalumab kombinációja az immunválasz több szakaszában serkenti a daganatellenes T-sejtek aktiválódását és működését, ami fokozott daganatellenes választ eredményez. Szingenikus tumormodellekben rágcsálóknál a PD‑L1 és a CTLA‑4 duális gátlása fokozott daganatellenes aktivitást eredményezett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A durvalumab 10 mg/ttkg kéthetenkénti, 1120 mg háromhetenkénti, illetve 1500 mg négyhetenkénti adagolását NSCLC, ES‑SCLC és endometrium carcinoma vonatkozású klinikai vizsgálatokban tanulmányozták. Az expozíció modellezésének és szimulációjának alapján, valamint az expozíció és a biztonságosság közötti összefüggések és az expozíció és a hatásossági adatok összehasonlítása alapján nem várható klinikailag szignifikáns különbség a hatásosságban és a biztonságosságban a durvalumab 2 hetente 10 mg/ttkg, 3 hetente 1120 mg, illetve 4 hetente 1500 mg adagolásai között.

*Reszekálható NSCLC – AEGEAN vizsgálat*

Az AEGEAN egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálat volt, amelyet reszekálható NSCLC-ben szenvedő betegeknél a neoadjuváns kezelésként platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott IMFINZI-terápia, ezt követően pedig a műtét után folytatódó IMFINZI-monoterápia hatásosságának értékelésére terveztek.

Az alábbi kiválasztási kritériumok határozzák meg azokat a kiújulás nagy kockázatának kitett betegeket, akik a terápiás javallatban szerepelnek, és akik az AJCC/UICC stádium meghatározó rendszer 8. kiadása szerint reprezentálják a IIA. stádiumú és bizonyos IIIB. stádiumú betegek populációját:

* bármely beteg, akinél a tumor mérete ≥ 4 cm;
* bármely beteg, akinél N1 vagy N2 betegség áll fenn (a primer tumor méretétől függetlenül), beleértve a több nyirokcsomó-állomást érintő N2 betegséget is;
* olyan betegek, akiknél ugyanabban a lebenyben több daganatos csomó van, vagy a daganatok a főhörgőt érintik, vagy a daganatok infiltrálják a pleura visceralist, a mellkasfalat (ezen belül a pleura parietalis és a a sulcus superior daganatai), a nervus phrenicust vagy a pericardium parietalét; vagy a daganatok atelectasiát vagy obstruktív pneumonitist okoznak, amely kiterjed a hilusok régiójára, vagy a tüdő egy részét vagy egészét érinti.

A vizsgálatba korábban nem kezelt betegeket vontak be, akiknél dokumentált laphámsejtes vagy nem laphámsejtes NSCLC állt fenn, és korábban nem kaptak immunmediált terápiát, WHO/ECOG teljesítménystátuszuk 0 vagy 1 volt, és legalább egy RECIST 1.1 szerinti céllézióval rendelkeztek. A randomizálás előtt a betegek tumor PD-L1 expressziós státuszát a VENTANA PD-L1 (SP263) teszttel igazolták.

A klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegsége volt, vagy a durvalumab első dózisa előtti 14 napban immunszuppresszív gyógyszert kaptak. A hatásossági elemzés alapját képező (módosított kezelési szándék szerinti, modified intent-to-treat [mITT]) vizsgálati populációból kizárták azokat a betegeket, akiknél ismert EGFR-mutációk vagy ALK-átrendeződések álltak fenn. A vizsgálati terv módosítását követően kötelező volt a helyi ALK-teszt (kivéve laphámsejtes szövettani típus esetén) és a központi EGFR-teszt. A vizsgálatban 51, EGFR-mutációval rendelkező beteget és 11, ALK-átrendeződéssel rendelkező beteget randomizáltak és kezeltek; ezeket a betegeket azonban nem szerepeltették az mITT hatásossági elemzésben, és az EGFR-mutációval vagy ALK-átrendeződéssel rendelkező betegekről nem vonhatók le megalapozott következtetések.

A randomizálást a betegség stádiuma (II. stádium vs III. stádium) és a PD-L1 expresszió (TC < 1% vs TC ≥ 1%) státusza alapján stratifikálták.

A posztoperatív radioterápia (PORT) megengedett volt azoknál a betegeknél, akik számára a helyi ajánlás alapján javallott volt. A PORT-ot a műtéttől számítva 8 héten belül kellett megkezdeni, majd az adjuváns durvalumab-/placebokezelést a PORT befejeződésétől számítva 3 héten belül kellett indítani.

Az AEGEAN vizsgálatban 802 beteget randomizáltak 1:1 arányban neoadjuváns kemoterápiával kombinációban adott, perioperatív IMFINZI- (1. kar) vagy placebokezelésre (2. kar). A vizsgálati karok közötti keresztezés nem volt megengedett.

* 1. kar: 1500 mg IMFINZI + kemoterápia 3 hetente, legfeljebb 4 ciklusban a műtét előtt, majd a műtét után 1500 mg IMFINZI 4 hetente, legfeljebb 12 ciklusban.
* 2. kar: Placebo + kemoterápia 3 hetente, legfeljebb 4 ciklusban a műtét előtt, majd a műtét után placebo 4 hetente, legfeljebb 12 ciklusban.

A 2. kezelési karban a betegek az egyiket kapták az alábbi, szövettani típuson alapuló kemoterápiás sémák közül:

* Laphámsejtes NSCLC
  + Karboplatin + paklitaxel: AUC 6 karboplatin és 200 mg/m2 paklitaxel iv. infúzióban minden 3 hetes ciklus 1. napján, 4 ciklusban.
* Laphámsejtes NSCLC
  + Ciszplatin + gemcitabin: 75 mg/m2 ciszplatin iv. infúzióban minden 3 hetes ciklus 1. napján, 4 ciklusban és 1250 mg/m2 gemcitabin minden 3 hetes ciklus 1. és 8. napján, 4 ciklusban.
* Nem laphámsejtes NSCLC
  + Pemetrexed + ciszplatin: 500 mg/m2 pemetrexed és 75 mg/m2 ciszplatin iv. infúzióban minden 3 hetes ciklus 1. napján, 4 ciklusban.
* Nem laphámsejtes NSCLC
  + Pemetrexed + karboplatin: 500 mg/m2 pemetrexed és AUC 5 karboplatin iv. infúzióban minden 3 hetes ciklus 1. napján, 4 ciklusban.

Kedvezőtlen tolerálhatóság esetén a betegek bármely időpontban karboplatinra válthattak a ciszplatinról, és azoknál a betegeknél, akiknél komorbiditások álltak fenn, vagy a vizsgáló véleménye szerint nem tolerálták a ciszplatint, az 1. ciklustól kezdve karboplatint lehetett alkalmazni, AUC 5 dózisban.

A RECIST 1.1 szerinti tumorértékelést a kiinduláskor és a neoadjuváns időszak befejeződésekor (a műtét előtt) végezték el. A műtét utáni első mellkasi és hasi (a teljes májat és mindkét mellékvesét magában foglaló) CT/MR-vizsgálat a műtét után 5 ± 2 héttel készült, az adjuváns kezelés indítása előtt, de ahhoz a lehető legközelebbi időpontban. Ezután a 48. hétig 12 hetente (a műtét dátumától számítva), a 192. hétig 24 hetente (a műtét dátumától számítva), majd a RECIST 1.1 szerint meghatározott radiológiai PD-ig, a beleegyezés visszavonásáig vagy a beteg haláláig 48 hetente (a műtét dátumától számítva) került sor tumorértékelésekre. A túlélés értékelése 2, 3 és 4 hónappal a kezelés leállítása után, a 12. hónapig 2 havonta, ezután pedig 3 havonta zajlott.

A vizsgálat két elsődleges végpontja az alkalmazott kezelést nem ismerő, központi patológiai értékelésen alapuló patológiai teljes remisszió (pathological complete response, pCR) és az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelésen (blinded independent central review, BICR) alapuló eseménymentes túlélés (*event-free survival*, ESF) volt. Az OS fő másodlagos végpont volt.

A hatásossági elemzést 740 betegen végezték el az mITT populációban: 366 beteg az 1. karba, 374 beteg pedig a 2. karba tartozott. A populáció kiindulási demográfiai és betegségjellemzői az alábbiak voltak: férfi (71,6%), nő (28,4%), életkor ≥ 65 év (51,6%), medián életkor 65 év (tartomány: 30–88), WHO/ECOG PS 0 (68,4%), WHO/ECOG PS 1 (31,6), fehér bőrű (53,6%), ázsiai (41,5%), fekete bőrű vagy afroamerikai (0,9%), amerikai indián vagy alaszkai őslakos (1,4%), egyéb rassz (2,6%), spanyol vagy latin-amerikai (16,1%), nem spanyol vagy latin-amerikai (83,9%), jelenleg dohányzó vagy korábban dohányzott (85,5%), sosem dohányzott (14,5%), laphámsejtes szövettani típusú (48,6%) és nem laphámsejtes szövettani típusú (50,7%), II. stádiumú (28,4%), III. stádiumú (71,6%), PD-L1 expresszió státusza TC ≥1% (66,6%), PD-L1 expresszió státusza TC <1% (33,4%).

Az mITT populációban az 1. karban 295 (80,6%) betegnél végeztek kuratív műtétet, míg a 2. karban 302 (80,7%) betegnél. A PORT-ban részesült betegek száma az 1. karban 26 (7,1%), a 2. karban 24 (6,4%) volt.

Az elsődleges (előre meghatározott) EFS elemzéskor (adatok lezárása [data cut off, DCO]: 2022. november 10.) – amelynél az adatok érettsége 31,9%, a cenzorált betegeknél pedig az EFS utánkövetésének mediánja 11,7 hónap volt – a vizsgálat az IMFINZI-karban statisztikailag szignifikáns javulást igazolt a placebokarhoz képest (HR=0,68 [95%-os CI: 0,53; 0,88], p=0,003902].

A frissített adatokkal végzett (előre meghatározott) EFS elemzéskor (DCO: 2024. május 10.) a cenzorált betegeknél az EFS utánkövetésének mediánja 25,9 hónap volt. Ennél az elemzésnél nem vizsgálták hivatalosan az OS statisztikai szignifikanciáját; az OS-re vonatkozó HR 0,89 (95%-os CI: 0,70; 1,14) volt az IMFINZI-karra nézve a placebokarhoz viszonyítva.

**5. táblázat Az AEGEAN vizsgálat hatásossági eredményei (mITT)**

|  | **IMFINZI + kemoterápia (N=366)** | **Placebo + kemoterápia (N=374)** |
| --- | --- | --- |
| **EFSa,c** | | |
| Események száma, n (%) | 124 (33,9) | 165 (44,1) |
| Medián EFS (95%-os CI) (hónap) | NR (42,3; NR) | 30 (20,6; NR) |
| Relatív hazárd (95%-os CI) | 0,69 (0,55; 0,88) | |
| **pCRa,b,c** | | |
| Remissziót mutató betegek száma | 63 | 16 |
| Válaszarány, % (95%-os CI) | 17,21 (13,49; 21,48) | 4,28 (2,46; 6,85) |
| Arányok közötti különbség, % (95%-os CI) | 12,96 (8,67; 17,57) | |

a Az eredmények a frissített adatokkal végzett (előre meghatározott) EFS elemzésen (DCO: 2024. május 10.) és a pCR végső elemzésén (DCO: 2022. november 10.) alapulnak.

b Egy n=402 elemszámú, előre meghatározott pCR interim analízis (DCO: 2022. január 14.) szerint a pCR aránya statisztikailag szignifikáns volt (p=0.000036) a 0,0082%-os szignifikanciaszinttel összehasonlítva.

c A pCR-re vonatkozó, kétoldalú p-értéket stratifikált CMH-próbával számították. Az EFS-re vonatkozó, kétoldalú p-értéket stratifikált log-rank teszttel határozták meg. A stratifikációs tényezők között szerepelt a kiindulási PD-L1 és a betegség stádiuma. Az egyes hatásossági végpontokra vonatkozó statisztikai szignifikancia megállapításának határértékét az O’Brien-Fleming módszert közelítő Lan-DeMets alfa-elosztású függvény alapján határozták meg (EFS=0,9899%, pCR=0,0082%, 2 oldalú).

**1. ábra: A frissített adatokkal végzett EFS elemzés Kaplan–Meier‑féle görbéje (DCO: 2024. május 10.)**

A graph showing a number of numbers

AI-generated content may be incorrect.

Az eseménymentes túlélés valószínűsége

Medián EFS, hónap (95%-os CI)

IMFINZI + SoC NR (42,3; NR)

Placebo + SoC 30 (20,6; NR)

HR (95%-os CI): 0,69 (0,55; 0,88)

IMFINZI + SoC

Placebo + SoC

Kockázatnak kitett betegek száma

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

IMFINZI + SoC

Placebo + SoC

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

*NSCLC – PACIFIC vizsgálat*

Az IMFINZI hatásosságát a PACIFIC vizsgálatban értékelték, ami 713, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő beteg randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálata volt. A betegek a vizsgálat elkezdése előtt 1 – 42 nappal legalább 2 ciklus, definitív platina alapú kemoterápiát fejeztek be, sugárkezeléssel együtt, és ECOG teljesítmény státuszuk 0 vagy 1 volt. A betegek 92%‑a kapott 54–66 Gy összdózisú sugárkezelést. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a betegsége a kemo‑irradiációt követően progrediált; azokat a betegeket, akik korábban bármilyen PD‑1‑ellenes vagy PD‑L1‑ellenes antitestet kaptak; akiknek aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegsége volt a vizsgálat megkezdése előtti 2 évben; akiknek az anamnézisben immundeficiencia szerepelt; akiknek az anamnézisben súlyos immunmediált mellékhatások szerepeltek; a szisztémás immunszuppressziót, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás dózisát igénylő betegségekben szenvedő betegeket; az aktív tuberculosis vagy hepatitis B‑ vagy C‑ vagy HIV‑fertőzésben szenvedő betegeket, vagy az IMFINZI elkezdése előtt 30 nappal vagy az elkezdése után élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinát kapó betegeket. A betegeket 2:1 arányban randomizálták, hogy 2 hetente 10 mg/ttkg IMFINZI‑t (n=476) vagy 10 mg/ttkg placebót (n=237) kapjanak intravénás infúzióban, legfeljebb 12 hónapig, vagy elfogadhatatlan toxicitásig, vagy a betegség igazolt progressziójáig. A randomizációt nemi hovatartozás, életkor (< 65 év, illetve ≥ 65 év) és dohányzási státusz (dohányzó vagy nem dohányzó) szerint stratifikálták. Azoknak a betegeknek, akiknek a betegsége a 12. hónapban kontroll alatt volt, megadták a lehetőséget, hogy a betegség progressziójáig ismét kezelést kaphassanak. A daganat vizsgálatát az első 12 hónapban 8 hetente, majd azt követően 12 hetente végezték.

A betegeket a daganatuk PD-L1‑expressziós szintjétől függetlenül vették be a klinikai vizsgálatba. Ahol rendelkezésre állt, a kemo-irradiáció előtt levett és eltárolt daganatszövet mintákban (TC) VENTANA PD-L1 (SP263) IHC módszerrel visszamenőleg megvizsgálták daganatsejtek PD-L1‑expresszióját. A 713 randomizált betegből a betegek 63%-a szolgáltatott elégséges minőségű és mennyiségű szövetmintát a PD-L1‑expresszió meghatározásához és 37% ismeretlen volt.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a két vizsgálati kar között. A teljes vizsgálati populáció kiindulási demográfiai jellemzői az alábbiak voltak: férfi (70%), életkor ≥ 65 év (45%), életkor ≥ 75 év (8%), fehér bőrű (69%), ázsiai (27%), egyéb (4%), aktuálisan dohányzó (16%), korábban dohányzó (75%), soha nem dohányzó (9%), ECOG teljesítmény státusz 0 (49%), ECOG-teljesítmény státusz 1 (51%). A betegség jellemző tulajdonságai az alábbiak voltak: IIIA stádium (53%), IIIB stádium (45%), laphám szövettani alcsoport (46%), nem laphám (54%). A 451 PD-L1 expresszáló beteg közül 67%-nál TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)] és 33%-nál TC < 1% volt.

A vizsgálat két elsődleges végpontja az IMFINZI, illetve a placebo melletti progressziómentes túlélés (progression‑free survival – PFS) és a teljes túlélés (overall survival – OS) voltak. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a randomizációtól számított 12. hónapban észlelt PFS (PFS 12) és a 18. hónapban észlelt PFS (PFS 18), valamint a randomizációtól a második progresszióig (Second Progression – PFS2) eltelt idő. A PSF elemzését az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelési (Blinded Independent Central Review, BICR) módszer segítségével, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelték.

A vizsgálat a progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta az IMFINZI‑vel kezelt csoportban, szemben a placebocsoporttal [relatív hazárd (HR) = 0,52 (95%-os CI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. A vizsgálat a teljes túlélés szignifikáns javulását igazolta az IMFINZI-vel kezelt csoportban a placebocsoporthoz képest [HR = 0,68 (95%-os CI: 0,53, 0,87), p = 0,00251].

Az 5 éves utánkövetési vizsgálat során, amelyben a medián követési idő 34,2 hónap volt, az IMFINZI továbbra is jobb OS-t és PFS-t mutatott a placebóhoz képest. Az elsődleges elemzés és az utánkövetési vizsgálat OS és PFS eredményeit a 6. táblázat foglalja össze.

**6. táblázat: A PACIFIC vizsgálat hatásossági eredményei**

|  | **Elsődleges elemzésa** | | **5 éves utánkövetési vizsgálatb** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI**  **(n=476)** | **Placebo**  **(n=237)** | **IMFINZI**  **(n=476)** | **Placebo**  **(n=237)** |
| **OS** | | | | |
| Halálozások száma (%) | 183 (38,4%) | 116 (48,9%) | 264 (55,5%) | 155 (65,4%) |
| **Medián (hónap)**  **(95%-os CI)** | NR  (34,7; NR) | 28,7  (22,9; NR) | 47,5  (38,1; 52,9) | 29,1  (22,1; 35,1) |
| HR (95%-os CI) | 0,68 (0,53; 0,87) | | 0,72 (0,59; 0,89) | |
| 2-oldali p-érték | 0,00251 | |  | |
| **OS a 24.hónapban (%)**  **(95%-os 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-érték | 0,005 | |  | |
| **OS a 48. hónapban (%)**  **(95%-os CI)** |  |  | 49,7%  (45,0%; 54,2%) | 36,3%  (30,1%; 42,6%) |
| **OS a 60. hónapban (%)**  **(95%-os CI)** |  |  | 42,9%  (38,2%; 47,4%) | 33,4%  (27,3%; 39,6%) |
| **PFS** | | | | |
| Események száma (%) | 214 (45,0%) | 157 (66,2%) | 268 (56,3%) | 175 (73,8%) |
| **Medián PFS (hónap)**  **(95%‑os 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%‑os CI) | 0,52 (0,42; 0,65) | | 0,55 (0,45; 0,68) | |
| p‑érték | p < 0,0001 | |  | |
| **PFS a 12. hónapban (%)**  **(95%‑os 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 a 18. hónapban (%)**  **(95%‑os 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 a 48.** **hónapban (%)**  **(95%‑os CI)** |  |  | 35,0%  (29,9%; 40,1%) | 19,9%  (14,4%; 26,1%) |
| **PFS a 60.** **hónapban (%)**  **(95%‑os CI)** |  |  | 33,1%  (28,0%; 38,2%) | 19,0%  (13,6%, 25,2%) |
| **PFS2c** | | |  |  |
| **Medián PFS2 (hónap)**  **(95%-os CI)** | 28,3  (25,1; 34,7) | 17,1  (14,5; 20,7) |  |  |
| HR (95%-os CI) | 0,58 (0,46; 0,73) | |  |  |
| p-érték | p < 0,0001 | |  |  |

a A PFS elsődleges elemzésének eredményei a 2017. február 13-ai adat lezárásig. Az OS és a PFS2 elsődleges elemzésének eredményei a 2018. március 22-ei adat lezárásig.

b Az utánkövetési OS és PFS vizsgálat adatai 2021. január 11-ei adat lezárásig.

c A randomizációtól a második progresszióig eltelt időt (PFS2) a randomizáció dátumától a második progresszióig (amelyet a helyi standard klinikai gyakorlat határoz meg) vagy a halálozás dátumáig eltelt idővel definiálták.

NR: Nem került elérésre

Az 5 éves utánkövetési vizsgálat OS és PFS Kaplan–Meier‑féle görbéi a 2. és 3. ábrán láthatóak.

**2. ábra: A teljes túlélés Kaplan**–**Meier‑féle görbéje**

Chart, line chart

Description automatically generated

Medián OS (95%-os CI)

IMFINZI 47,5 (38,1; 52,9) Placebo 29,1 (22,1; 35,1)

Relatív hazárd (95%-os CI) 0,72 (0,59; 0,89)

A PFS valószínűsége

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kockázatnak kitett betegek száma | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hónap | 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 |

**3. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan**–**Meier‑féle görbéje**

Chart

Description automatically generated with low confidence

A PFS valószínűsége

Medián PFS (95%‑os CI)

IMFINZI 16,9 (13,0; 23,9)

Placebo 5,6 (4,8; 7,7)

Relatív hazárd (95%‑os CI): 0,55 (0,45; 0,68)

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| A kockázatnak kitett betegek száma | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Hónap | 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 |

Az IMFINZI‑t kapó betegeknél a progressziómentes túlélésben és a teljes túlélésben a placebót kapókhoz képest megmutatkozó kedvező hatás következetesen megfigyelhető volt az összes elemzett, előre meghatározott alcsoportban, beleértve az etnikai hovatartozást, az életkort, a nemi hovatartozást, a dohányzásra vonatkozó anamnézist, az EGFR‑mutáció státuszt és a szövettant is.

*Post-hoc alcsoport elemzés PD-L1‑expresszió szerint*

További alcsoport elemzéseket végeztek, hogy a hatásosság a tumor PD-L1‑expressziója alapján értékeljék (≥ 25%, 1–24%, ≥ 1%, < 1%), valamint azoknál a betegeknél, akiknek PD-L1 státusza nem volt meghatározható (PD-L1 ismeretlen). Az 5 éves utánkövetési vizsgálat PFS és OS eredményeket a 4., 5., 6. és 7. ábrák összegzik.

**4. ábra: A teljes túlélés Kaplan‑Meier-féle görbéje PD-L1 szerint, TC ≥** **1%**

Medián OS (95%-os CI)

IMFINZI 63,1 (43,7; NR)

Placebo 29,6 (17,7; 44,7)

Relatív hazárd (95%-os CI): 0,61 (0,44; 0,85)

Chart, line chart

Description automatically generated

Az OS valószínűsége

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| A kockázatnak kitett betegek száma | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | | | |
| Hónap | 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 |

**5. ábra:A progressziómentes túlélés Kaplan**–**Meier-féle görbéje PD-L1 szerint, TC ≥** **1%**

**Chart, line chart

Description automatically generated**

Medián PFS (95%‑os CI)

IMFINZI 24,9 (16,9; 38,7)

Placebo 5,5 (3,6; 10,3)

Relatív hazárd (95%-os CI): 0,47 (0,35; 0,64)

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

A PFS valószínűsége

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| A kockázatnak kitett betegek száma | | | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | | | | |
| Hónap | 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 |

**6. ábra: A teljes túlélés PD-L1‑expresszió szerinti fasor ábrája**

**Események/N (%)**

**IMFINZI Placebo**

264/476 (55,5%) 155/237 (65,4%)

103/212 (48,6%) 56/91 (61,5%)

51/115 (44,3%) 27/44 (61,4%)

52/97 (53,6%) 29/47 (61,7%)

59/90 (65,6%) 35/58 (60,3%)

102/174 (58,6%) 64/88 (72,7%)

Table

Description automatically generated

Összes beteg

PD-L1 TC ≥ 1%

PD-L1 TC ≥ 25%

PD-L1 TC 1-24%

PD-L1 TC < 1%

PD-L1 Ismeretlen

**7. ábra: A progressziómentes túlélés PD-L1‑expresszió szerinti fasor ábrája**

**Események/N (%)**

**IMFINZI Placebo**

268/476 (56,3%) 175/237 (73,8%)

111/212 (52,4%) 69/91 (75,8%)

61/115 (53,0%) 33/44 (75,0%)

50/97 (51,5%) 36/47 (76,6%)

55/90 (61,1%) 41/58 (70,7%)

102/174 (58,6%) 65/88 (73,9%)

Table

Description automatically generated

Összes beteg

PD-L1 TC ≥ 1%

PD-L1 TC ≥ 25%

PD-L1 TC 1-24%

PD-L1 TC < 1%

PD-L1 Ismeretlen

Összességében a durvalumab biztonságossági profilja a PD-L1 TC ≥ 1% alcsoportban összhangban volt a populáció kezelésére irányuló szándékkal, ahogyan a PD-L1 TC < 1% alcsoport is.

*Beteg által jelentett eredmények (Patient-reported outcomes, PRO)*

A betegek által jelentett tüneteket, funkciókat és az egészségi állapottal összefüggő életminőséget (health‑related quality of life – HRQL) az EORTC QLQ‑C30 és annak tüdőrák modulja (EORTC QLQ‑LC13) alkalmazásával gyűjtötték össze. Az LC13‑at és a C30‑at a vizsgálat megkezdésekor értékelték, majd az első 8 hétben 4 hetenként, amit 8 hetenkénti értékelés követett a kezelési időszak befejezéséig vagy az IMFINZI toxicitás vagy a betegség progressziója miatti abbahagyásáig. A betegek compliance‑e hasonló volt az IMFINZI‑ és a placebo terápiás csoportok között (83%, illetve 85,1%, az összes kitöltött és értékelhető kérdőív esetén).

A vizsgálat megkezdésekor nem észleltek a betegek által jelentett tünetekben, funkcióban és az egészségi állapottal összefüggő életminőségben mutatkozó különbséget az IMFINZI‑ és a placebocsoport között. A vizsgálat 48 hetes teljes időtartama alatt nem volt klinikailag jelentős különbség a tünetekben, a funkciókban és az egészségi állapottal összefüggő életminőségben az IMFINZI‑ és a placebocsoport között (10 pontnyi vagy nagyobb különbséggel mérve).

*NSCLC – POSEIDON vizsgálat*

A POSEIDON vizsgálat célja a platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI hatásosságának értékelése volt tremelimumabbal vagy anélkül történő együttes adagolást követően. A POSEIDON egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 1013 olyan, metasztatikus NSCLC‑ben szenvedő beteget vontak be, akik nem hordozták az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) érzékenyítő mutációját vagy az anaplasztikus limfóma kináz (ALK) tumoros genomikai aberrációt. A vizsgálatba szövettanilag vagy citológiailag dokumentált metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeket vontak be. A vizsgálatba történő beválasztást megelőzően ezek a metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek nem részesültek kemoterápiában vagy más szisztémás kezelésben. A randomizálás előtt a betegek tumor PD-L1 státuszát a Ventana PD-L1 (SP263) teszttel igazolták. A beválaszáskor a betegeknek az Egészségügyi Világszervezet (WHO, World Health Organization)/Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) szerinti teljesítmény státusza 0 vagy 1 volt.

A klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegsége volt; akiknek aktív és/vagy nem kezelt agyi metasztázisuk volt; akiknek az anamnézisében immundeficiencia szerepelt; akik az IMFINZI‑, vagy tremelimumab‑kezelés megkezdése előtti 14 napos időszakban szisztémás immunszuppresszív kezelést kaptak, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás dózisát; akik aktív tuberculosis vagy hepatitis B‑ vagy C‑ vagy HIV‑fertőzésben szenvedtek; vagy az IMFINZI- és/vagy tremelimumab-kezelés megkezdése előtti vagy utáni 30 napos időszakban élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinát kaptak (lásd 4.4 pont).

A randomizálást a PD-L1 fehérjét expresszáló tumorsejtek (TC) aránya (TC ≥ 50% vs. TC < 50%), a betegség stádiuma [IVA stádium vs. IVB stádium, az Amerikai Egyesült Rákbizottság (American Joint Committee on Cancer) 8. kiadása szerint] és a szövettan (nem laphámsejtes vs. laphámsejtes) szerinti stratifikáció alapján végezték.

A betegek randomizálása 1:1:1 arányban történt a következőképpen csoportosítva őket:

* 1. kar: 1500 mg IMFINZI, 75 mg tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban 3 hetente, 4 cikluson át, majd 1500 mg IMFINZI 4 hetente monoterápiában. A 16. héten a 75 mg-os tremelimumabból egy ötödik adagot is adtak az IMFINZI 6. adagja mellett.
* 2. kar: 1500 mg IMFINZI és platinaalapú kemoterápia 3 hetente, 4 cikluson át, majd 1500 mg IMFINZI 4 hetente monoterápiában.
* 3. kar: platinaalapú kemoterápia 3 hetente, 4 cikluson át. A vizsgálatvezető döntése alapján a betegek, amennyiben ezt klinikai státuszuk indokolta, további 2 ciklust kaphattak (a randomizálás után összesen 6 ciklust).

A 3 kezelési karban a betegek a következő, szövettani eredményen alapuló kemoterápiás kezelések egyikét kapták:

* Nem laphámsejtes NSCLC
  + pemetrexed (500 mg/m2) karboplatinnal (AUC 5‑6) vagy ciszplatinnal (75 mg/m2) kombinációban, 3 hetente. Hacsak a vizsgálatvezető nem tartja ellenjavalltnak, a pemetrexed fenntartó kezelésként tovább adható.
* Laphámsejtes NSCLC
  + 1000 vagy 1250 mg/m2 gemcitabin az 1. és 8. napon, az 1. napon ciszplatinnal (75 mg/m2) vagy karboplatinnal (AUC 5-6) együtt adva, 3 hetente.
* Nem laphámsejtes vagy laphámsejtes NSCLC
  + nab-paklitaxel (100 mg/m2) az 1., 8. és 15. napon, az 1. napon karboplatinnal (AUC 5‑6) együtt adva, 3 hetente.

A tremelimumabból legfeljebb a maximálisan alkalmazható 5 dózist adták, hacsak a betegség nem progrediált vagy a toxicitás mértéke nem volt elfogadhatatlan. Az IMFINZI‑kezelést és adott esetben a szövettani eredményen alapuló fenntartó pemetrexed-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

A tumor változását a randomizálás napjától számított 6. és 12. héten, majd ezt követően 8 hetente értékelték addig, amíg nem igazolták a betegség objektív progresszóját. A túlélést a kezelés leállítását követően 2 havonta vizsgálták.

Az IMFINZI + platinaalapú kemoterápiát az önmagában adott platinaalapú kemoterápiával összehasonlító vizsgálat két elsődleges végpontjai a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. Az IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápiát az önmagában adott platinaalapú kemoterápiával összehasonlító vizsgálat kulcsfontosságú másodlagos végpontjai a PFS és az OS voltak. A másodlagos végpontok közé tartozott az objektív válaszarány (ORR, objective response rate) és a terápiás válasz időtartama (DoR, duration of response). A PFS, ORR és DoR értékelése az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) szerint történt a szolid tumorokra vonatkozó válaszértékelési kritériumok (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1 verziója alapján.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a vizsgálati karok között. A teljes vizsgálati populációban a kiindulási demográfiai jellemzők a következők voltak: férfi (76,0%), ≥ 65 éves életkor (47,1%), ≥ 75 éves életkor (11,3%), medián életkor 64 év (tartomány: 27–87 év), fehér bőrű (55,9%), ázsiai (34,6%), fekete bőrű vagy afroamerikai (2,0%), egyéb (7,6%), nem spanyol vagy latin-amerikai (84,2%), jelenleg dohányzó vagy korábban dohányzott (78,0%), 0-s (33,4%) WHO/ECOG teljesítmény státusz, 1-es (66,5%) WHO/ECOG teljesítmény státusz. A betegség jellemzői a következők voltak: IV.A stádium (50,0%), IV.B stádium (49,6%), szövettani alcsoportok: laphámsejtes (36,9%), nem laphámsejtes (62,9%), agyi metasztázis (10,5%), PD-L1 fehérjét expresszáló TC ≥ 50% (28,8%), PD-L1 fehérjét expresszáló TC < 50% (71,1%).

A vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns növekedését mutatta az IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia mellett, a platinaalapú kemoterápiához képest. Az IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia a PFS-t is statisztikailag szignifikánsan növelte a platinaalapú kemoterápiához képest. Az eredményeket alább összesítjük.

**7. táblázat A POSEIDON vizsgálat hatásossági eredményei**

|  | **1. kar: IMFINZI+tremelimumab +platinaalapú kemoterápia**  **(n=338)** | **3. kar: platinaalapú kemoterápia**  **(n=337)** |
| --- | --- | --- |
| **OS**a | | |
| Halálozások száma (%) | 251 (74,3) | 285 (84,6) |
| Medián OS (hónap)  (95%‑os CI) | 14,0  (11,7; 16,1) | 11,7  (10,5; 13,1) |
| HR (95%‑os CI) b | 0,77 (0,650; 0,916) | |
| p-értékc | 0,00304 | |
| **PFS**a | | |
| Események száma (%) | 238 (70,4) | 258 (76,6) |
| Medián PFS (hónap)  (95%‑os CI) | 6,2  (5,0; 6,5) | 4,8  (4,6; 5,8) |
| HR (95%‑os CI)b | 0,72 (0,600; 0,860) | |
| p-értékc | 0,00031 | |
| **ORR n (%)d,e** | 130 (38,8) | 81 (24,4) |
| Komplett válasz n (%) | 2 (0,6) | 0 |
| Részleges válasz n (%) | 128 (38,2) | 81 (24,4) |
| **Medián DoR (hónap)**  **(95%‑os CI)** d,e | 9,5  (7,2; NR) | 5,1  (4,4; 6,0) |

a PFS elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2019. július 24-én (medián követési idő: 10,15 hónap). OS elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2021. március 12-én (medián követési idő: 34,86 hónap). A hatásosságot (1. kar vs. 3. kar: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2‑oldalú) egy, az O'Brien–Fleming-féle eljárást megközelítő, Lan-DeMets alfa-elosztású függvény segítségével meghatározott határértékek figyelembevételével értékelték. A PFS értékelése BICR szerint történt a RECIST v1.1 alapján.

b A HR meghatározása a PD-L1 expresszió, szövettani jellemzők és a betegség stádiuma szerint stratifikált Cox pH modell segítségével történt.

c 2-oldali p-érték, a PD-L1 expresszió, szövettani jellemzők és a betegség stádiuma szerint stratifikált log-rank teszt alapján.

d Megerősített objektív válasz.

e Post-hoc elemzés

NR = Nem elért, CI = konfidenciaintervallum

**8. ábra Az OS Kaplan–Meier‑féle görbéje**

Chart, line chart

Description automatically generated

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Medián OS | (95%-os CI |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia** | 14,0 | (11,7; 16,1) |
| **Platinaalapú kemoterápia** | 11,7 | (10,5; 13,1) |
| Relatív hazárd (95%-os CI) |  |  |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia** | 0,77 | (0,650; 0,916) |

**IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia**

**Platinaalapú kemoterápia**

Az OS valószínűsége

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kockázatnak kitett betegek száma | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hónap | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
| IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 338 | 298 | 256 | 217 | 183 | 159 | 137 | 120 | 109 | 95 | 88 | 64 | 41 | 20 | 9 | 0 |
| Platinaalapú kemoterápia | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 337 | 284 | 236 | 204 | 160 | 132 | 111 | 91 | 72 | 62 | 52 | 38 | 21 | 13 | 6 | 0 |

**9. ábra A PFS Kaplan–Meier‑féle görbéje**

Chart, line chart

Description automatically generated

**IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia**

**Platinaalapú kemoterápia**

A PFS valószínűsége

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Medián PFS | 95%-os CI |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia** | 6,2 | (5,0; 6,5) |
| **Platinaalapú kemoterápia** | 4,8 | (4,6; 5,8) |
| **Relatív hazárd (95%-os CI)** |  |  |
| **IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia** | 0,72 | (0,600; 0,860) |

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kockázatnak kitett betegek száma | | | | | | | | | |
| Hónap | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
| IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápia | | | | | | | | | |
|  | 338 | 243 | 161 | 94 | 56 | 32 | 13 | 5 | 0 |
| Platinaalapú kemoterápia | | | | | | | | | |
|  | 337 | 219 | 121 | 43 | 23 | 12 | 3 | 2 | 0 |

A 10. ábra az előre meghatározott alcsoportelemzések PD-L1 tumorexpressziója szerinti OS hatásossági eredményeit mutatja be.

**10. ábra. Az OS PD-L1 fehérjeexpresszió szerinti fasor ábrája az IMFINZI+tremelimumab+platinaalapú kemoterápiát a platinaalapú kemoterápiával összehasonlítva**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Események/betegek száma (%)** | |  |
| **IMFINZI+tremelimumab+platinaalapú kemoterápia** | **Platinaalapú kemoterápia** | **HR (95%‑os CI)** |
|  |  |  |
| 251/338 (74,3%) | 285/337 (84,6%) | 0,77 (0,65; 0,92) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 69/101 (68,3%) | 80/97 (82,5%) | 0,65 (0,47; 0,89) |
|  |  |  |
| 182/237 (76,8%) | 205/240 (85,4%) | 0,82 (0,67; 1,00) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 151/213 (70,9%) | 170/207 (82,1%) | 0,76 (0,61; 0,95) |
|  |  |  |
| 100/125 (80,0%) | 115/130 (88,5%) | 0,77 (0,58; 1,00) |

**Chart, box and whisker chart

Description automatically generated**

Relatív hazárd (95%‑os CI)

Összes beteg

PD-L1 ≥ 50%

PD-L1 < 50%

PD-L1 ≥ 1%

PD-L1 < 1%

*Idősek*

Összesen 75, 75 éves vagy idősebb beteget vontak be a POSEIDON vizsgálatban az IMFINZI-t tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban kapó (n=35) karba vagy a kizárólag platinaalapú kemoterápiát kapó (n=40) karba. Ebben a vizsgálati alcsoportban a tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI-kezelés esetében az OS vonatkozásában megfigyelt feltáró HR a platinaalapú kemoterápiával összehasonlítva 1,05 (95%‑os CI: 0,64; 1,71) volt. Az alcsoportelemzés feltáró jellegéből adódóan nem lehet végleges következtetéseket levonni, de megfontoltnak kell lenni, amennyiben ez a kezelési mód idős betegek esetében felmerül.

*SCLC – ADRIATIC vizsgálat*

Az ADRIATIC vizsgálat célja az volt, hogy értékelje az IMFINZI tremelimumabbal kombinált vagy a nélküli hatásosságát. Az ADRIATIC egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat, melyben 730, szövettanilag vagy citológiailag igazolt LS-SCLC-ben (az AJCC szerint I–III. stádium)szenvedő beteg vett részt, akiknek betegsége egyidejű kemoirradiáció után nem progrediált. Az I. vagy II. stádiumú betegeknek a vizsgáló megítélése alapján inoperábilisnak kellett lenniük. A betegek a vizsgálati kezelés első dózisa előtt 1–42 napon belül legalább 4 ciklus, definitív platinaalapú kemoirradiációt fejeztek be, 6 hét alatt naponta egyszer 60-66 Gy dózissal vagy 3 hét alatt naponta kétszer 45 Gy dózissal. A kemoirradiáció után és a vizsgálati kezelés első dózisa előtti 1–42 napon belül alkalmazható volt profilaktikus koponyabesugárzás (PCI) a vizsgáló döntése szerint. A betegek WHO/ECOG teljesítmény státusza 0 vagy 1 volt a bevonáskor.

A klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegsége volt a vizsgálat megkezdése előtti 5 évben; akiknek az anamnézisében aktív primer immundeficiencia szerepelt; akiknek anamnézisében ≥ 2. fokozatú pneumonitis vagy aktív tuberculosis, vagy hepatitis B‑ vagy C‑ vagy HIV‑fertőzés szerepelt, valamint azokat a betegeket, akiknél aktív interstitialis tüdőbetegség állt fenn. A kevert SCLC és NSCLC hisztológiai típusú betegeket szintén kizárták.

A randomizálást a stádium (I/II vs. III) és a PCI alkalmazása (igen vs. nem) alapján stratifikálták. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták az alábbi kezelésekre:

* 1. kar: 1500 mg IMFINZI + placebo 4 hetente, 4 cikluson át, majd 1500 mg IMFINZI 4 hetente.
* 2. kar: Placebo + egy második placebo 4 hetente, 4 cikluson át, majd egyetlen placebo 4 hetente.
* 3. kar: 1500 mg IMFINZI + 75 mg tremelimumab 4 hetente, 4 cikluson át, majd 1500 mg IMFINZI 4 hetente.

Amikor a három karban megtörtént összesen 600 beteg randomizálása, a 3. karba történő randomizálás befejeződött, és a következő 130 beteget 1:1 arányban az 1. vagy a 2. karba randomizálták, és vagy 4 hetente 1500 mg IMFINZI-t, vagy 4 hetente placebót kaptak.

A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatódott .Tumorértékelések az első 72 hétben 8 hetente, ezután a 96. hétig 12 hetente, majd 24 hetente történtek.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a vizsgálati karok között. Az IMFINZI és a placebo karban a kiinduláskor a demográfiai jellemzők és a betegség jellegzetességei a következők voltak: férfi (69,1%), ≥ 65 éves életkor (39,2%), fehér bőrű (50,4%), fekete bőrű vagy afroamerikai (0,8%), ázsiai (47,5%), egyéb (1,3%), spanyol vagy latin-amerikai (4,2%), jelenleg dohányzik (22,3%), korábban dohányzott (68,5%), sosem dohányzott (9,2%), WHO/ECOG PS 0 (48,7%), WHO/ECOG PS 1 (51,3%), I. stádium (3,6%), II. stádium (9.1%), III. stádium (87,4%).

A randomizálás előtt minden beteg platinaalapú kemoterápiát kapott (66,2% ciszplatin + etopozid, 33,8% karboplatin + etopozid); a betegek 72,1%-a kapott naponta egyszer irradiációt (közülük 92,4% naponta egyszer ≥ 60‑≤ 66 Gy dózissal); 27,9% kapott naponta kétszer irradiációt (közülük 96,6% naponta kétszer 45 Gy dózissal) és a betegek 53,8%-a részesült PCI-ben. A kemoirradiációra adott válasz a következő volt: komplett válasz (12,3%), részleges válasz (73,8%), stabil betegség (14,0%).

A vizsgálat két elsődleges végpontja az IMFINZI, illetve a placebo melletti OS és PFS volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott az IMFINZI, illetve a placebo melletti ORR. A PSF és az ORR elemzését a BICR módszer segítségével, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelték.

Egy tervezett interim elemzésnél a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS-ben és a PFS-ben az IMFINZI esetén, szemben a placebóval. Lásd a 8. táblázatot, valamint a 11. és 12. ábrát.

**8. táblázat Az ADRIATIC vizsgálat hatásossági eredményei**

|  | **1. kar: IMFINZI (n=264)** | **2. kar: Placebo (n=266)** |
| --- | --- | --- |
| **OSa** | | |
| Halálozások száma (%) | 115 (43,6) | 146 (54,9) |
| Medián OS (hónap) (95%-os CI)b | 55,9 (37,3; NR) | 33,4 (25,5; 39,9) |
| HR (95%-os CI)c | 0,73 (0,569; 0,928) | |
| p‑értékd | 0,01042 | |
| **PFSe** | | |
| Események száma (%) | 139 (52,7) | 169 (63,5) |
| Medián PFS (hónap) (95%-os CI)b | 16,6 (10,2; 28,2) | 9,2 (7,4; 12,9) |
| HR (95%-os CI)f | 0,76 (0,606; 0,950) | |
| p‑értékd | 0,01608 | |

a Az OS utánkövetésének medián időtartama a cenzorált betegeknél 37,19 hónap volt az IMFINZI karon és 37,24 hónap a placebokaron.

b Kaplan–Meier-féle módszer szerint meghatározva. A medián érték esetében Brookmeyer–Crowley-módszer alapján meghatározott CI.

c A HR értékelése stratifikált Cox-féle arányos hazárd modell alapján történt; a 2-oldali p‑értéket stratifikált log-rank teszt alapján határozták meg; mindkét értéket a PCI alkalmazása szerint korrigálták.

d A p‑érték az előre tervezett interim elemzés eredményein alapul. A Lan-DeMets alfa-eloszlású függvény, az O'Brien–Fleming-féle határérték és a megfigyelt események tényleges száma alapján az OS-re vonatkozó statisztikai szignifikancia megállapításának határértéke 0,01679 a 4,5% összesített alfaérték mellet, míg a PFS-re vonatkozóan 0,02805 az 5%-os általános alfaérték mellett (Lan◦and◦DeMets 1983).

e BICR módszerrel értékelve a RECIST v1.1 szerint.

f A HR elemzése stratifikált Cox-féle arányos hazárd modell alapján történt, és a 2-oldali p-érték stratifikált log-rank teszten alapul, mindkettőt TNM stádium és PCI alkalmazása szerint korrigálva.

**11. ábra Az OS Kaplan‑Meier‑féle görbéje**

A graph showing a number of lines

Description automatically generated with medium confidence

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

IMFINZI

Placebo

Az OS valószínűsége

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kockázatnak kitett betegek száma | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 |
| IMFINZI | 264 | 261 | 248 | 236 | 223 | 207 | 189 | 183 | 172 | 162 | 141 | 110 | 90 | 68 | 51 | 39 | 27 | 19 | 11 | 5 | 1 | 0 |
| Placebo | 266 | 260 | 247 | 231 | 214 | 195 | 175 | 164 | 151 | 143 | 123 | 97 | 80 | 62 | 44 | 31 | 23 | 19 | 8 | 5 | 1 | 0 |

**12. ábra A PFS Kaplan‑Meier‑féle görbéje**

A black and white line drawing

Description automatically generated

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

Az OS valószínűsége

IMFINZI

Placebo

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

*SCLC – CASPIAN vizsgálat*

A CASPIAN vizsgálat célja az volt, hogy értékelje az IMFINZI tremelimumabbal kombinált vagy anélküli hatásosságát etopoziddal és karboplatinnal vagy ciszplatinnal kombinálva. A CASPIAN egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat, melyben 805, korábban kezelésben nem részesült, ES‑SCLC-ben szenvedő beteg vett részt, akik WHO/ECOG teljesítménystátusza 0 vagy 1 volt, testtömegük >30 kg, alkalmasak voltak egy platinaalapú kemoterápiás kezelésre az SCLC-re alkalmazott első vonalbeli terápiaként, várható élettartamuk ≥12 hét volt, a RECIST 1.1 alapján legalább 1 céllézióval, valamint megfelelő szerv- és csontvelőfunkcióval rendelkeztek. A tünetmentes vagy kezelt agyi áttétekkel rendelkező betegek beválaszthatóak voltak. Az alábbi betegeket kizárták a vizsgálatból: kórtörténetükben mellkasi sugárkezelés szerepelt; kórtörténetükben aktív primer immunhiány szerepelt; autoimmun betegségben szenvedtek, beleértve a paraneopláziás szindrómát (PNS); aktív vagy korábban dokumentált autoimmun vagy gyulladásos rendellenességben szenvednek; a kezelés első dózisát megelőző 14 napban szisztémás immunszupresszánst alkalmaztak, kivéve a fiziológiás dózisban alkalmazott szisztémás kortikoszteroidokat; aktív tuberculosisban, hepatitis B-, C- vagy HIV-fertőzésben szenvedtek; vagy az IMFINZI-kezelés megkezdése előtti 30 napon belül vagy azt követően élő, attenuált kórokozókat tartalmazó vakcinát kaptak.

A randomizáció rétegezése a tervezett platinaalapú (karboplatin vagy ciszplatin) terápia alapján történt az 1. ciklusban.

A betegek randomizálása 1:1:1 arányban történt a következőképpen csoportosítva őket:

* 1. kar: 1500 mg IMFINZI + 75 mg tremelimumab + etopozid és karboplatin vagy ciszplatin.
* 2. kar: 1500 mg IMFINZI + etopozid és karboplatin vagy ciszplatin.
* 3. kar: Karboplatin (AUC 5 vagy 6 mg/ml/perc) vagy ciszplatin (75-80 mg/m2) az 1. napon, és etopozid (80-100 mg/m2) intravénásan minden egyes 21 napos ciklus 1., 2. és 3. napján, 4‑6 cikluson át alkalmazva.

Az 1. és a 2. karba randomizált betegek esetén az etopozid és a karboplatin vagy a ciszplatin 3 hetente 4 ciklusra volt korlátozva a randomizálást követően. Az IMFINZI-monoterápia 4 hetente folytatódott a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. Az IMFINZI-monoterápia alkalmazása akkor volt folytatható a betegség progresszióját követően is, ha a beteg klinikailag stabil volt és a vizsgáló szerint klinikai előny származott a terápia folytatásából.

A 3. karba randomizált betegek legfeljebb összesen 6 ciklus etopozid- és karboplatin- vagy ciszplatin-kezelésben részesülhettek. Az etopozid + platinakezelés teljesítését követően PCI csak a 3. karban volt megengedett a vizsgáló mérlegelése alapján.

A randomizációtól számított 6. és 12. hétben tumorértékelés történt, majd ezt követően minden 8. héten a betegség objektív progressziójának megerősítéséig. A kezelés befejezése után minden második hónapban a túlélés értékelésére került sor.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS) az IMFINZI + etopozid + platina (2. kar) kezelés esetén, összehasonlítva azt a csak etopozid + platina kezeléssel (3. kar), illetve az IMFINZI + tremelimumab + etopozid + platina kezelést (1. kar) összehasonlítva a csak etopozid + platina kezeléssel (3. kar). A legfontosabb másodlagos végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt. Egyéb másodlagos végpontok az objektív válaszarány (ORR), a teljes túlélés (OS), valamint a progressziómentes túlélés jelentős pontjai és a beteg által jelentett eredmények (PRO) voltak. A PFS és az ORR értékelése a vizsgáló által, a RECIST 1.1 verziója szerint történt.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a két vizsgálati kar között (268 beteg a 2. karon és 269 beteg a 3. karon). A teljes vizsgálati populációban a kiindulási demográfiai jellemzők a következők voltak: férfi (69,6%), 65 év feletti (39,6%), átlagéletkor 63 év (28 és 82 év közötti tartomány), fehér bőrű (83,8%), ázsiai (14,5%), fekete bőrű vagy afroamerikai (0,9%), egyéb (0,6%), nem spanyol vagy latin-amerikai (96,1%), jelenleg dohányzik vagy korábban dohányzott (93,1%), sosem dohányzott (6,9%), WHO/ECOG PS 0 (35,2%), WHO/ECOG PS 1 (64,8%), IV. stádium 90,3%, a betegek 24,6%-a kapott ciszplatint, 74,1%-uk karboplatint. A 3. karban a betegek 56,8%-a kapott 6 ciklus etopozid + platina kezelést, 7,8%-ukat pedig profilaktikus koponyabesugárzással (PCI) kezelték.

Egy tervezett interim (elsődleges) elemzésnél a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS-ben az IMFINZI + etopozid + platina terápia (2. kar) esetén, szemben a csak etopozid + platina kezelést (3. kar) kapó betegek esetével [HR=0,73 (95%-os CI: 0,591–0,909), p=0,0047]. Bár a szignifikanciát hivatalosan nem vizsgálták, az IMFINZI + etopozid + platina kezelés javulást mutatott a PFS-ben, a csak etopozid + platina kezeléshez képest [HR=0,78 (95%-os CI: 0,645–0,936)].

A tervezett végső elemzésből származó PFS, ORR és a terápiás válasz időtartama (DoR, Duration of Response) eredményeinek összefoglalása (adatgyűjtés lezárása: 2020. január 27.) a 9. táblázatban található, a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbe pedig a 14. ábrán látható.

A teljes túlélés (OS) eredményeit a tervezett hosszú távú OS utánkövetési elemzéssel (medián utánkövetés: 39,3 hónap) (adatgyűjtés lezárása: 2021. március 22.) a 9. táblázat mutatja be. Az IMFINZI + etopozid + platina (2. kar) kezeléssel szemben az etopozid + platina (3. kar) kezelés továbbra is tartós javulást mutatott a teljes túlélésben (OS). Az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbe a 13. ábrán látható.

**9. táblázat A CASPIAN vizsgálat hatásossági eredményei**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Végső elemzésa** | | **Hosszú távú utánkövetési elemzésb** | |
|  | **2. kar: IMFINZI + etopozid és karboplatin vagy ciszplatin**  **(n=268)** | **3. kar: etopozid + karboplatin vagy ciszplatin**  **(n=269)** | **2. kar: IMFINZI + etopozid és karboplatin vagy ciszplatin**  **(n=268)** | **3. kar: etopozid + karboplatin vagy ciszplatin**  **(n=269)** |
| **OS** |  | | | |
| Halálozások száma (%) | 210 (78,4) | 231 (85,9) | 221 (82,5) | 248 (92,2) |
| **Medián OS (hónap)**  **(95%-os 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%-os CI)b,c | 0,75 (0,625; 0,910) | | 0,71 (0,595; 0,858) | |
| p-értékd | 0,0032 | | 0,0003 | |
| **OS a 18. hónapban (%) (95%-os 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 a 36. hónapban (%) (95%-os CI)** |  |  | 17,6 (13,3; 22,4) | 5,8 (3,4; 9,1) |
| **PFS** |  | | | |
| Események száma (%) | 234 (87,3) | 236 (87,7) |  |  |
| **Medián PFS (hónap)**  **(95%-os CI)** | 5,1  (4,7; 6,2) | 5,4  (4,8; 6,2) |  |  |
| HR (95%-os CI)c | 0,80 (0,665; 0,959) | |  |  |
| **PFS a 6. hónapban (%)**  **(95%-os CI)** | 45,4 (39,3; 51,3) | 45,8 (39,5; 51,9) |  |  |
| **PFS a 12. hónapban (%) (95%-os CI)** | 17,9 (13,5; 22,8) | 5,3 (2,9; 8,8) |  |  |
| **ORR, n (%)**  **(95%-os CI)e** | 182 (67,9)  (62,0; 73,5) | 156 (58,0)  (51,8; 64,0) |  |  |
| Komplett válasz n (%) | 7 (2,6) | 2 (0,7) |  |  |
| Részleges válasz n (%) | 175 (65,3) | 154 (57,2) |  |  |
| **Medián DoR (hónap)**  **(95%-os CI)e,f** | 5,1  (4,9; 5,3) | 5,1  (4,8; 5,3) |  |  |

a Végső PFS, ORR és DoR elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2020. január 27-én.

b A hosszú távú utánkövetési OS elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2021. március 22-én.

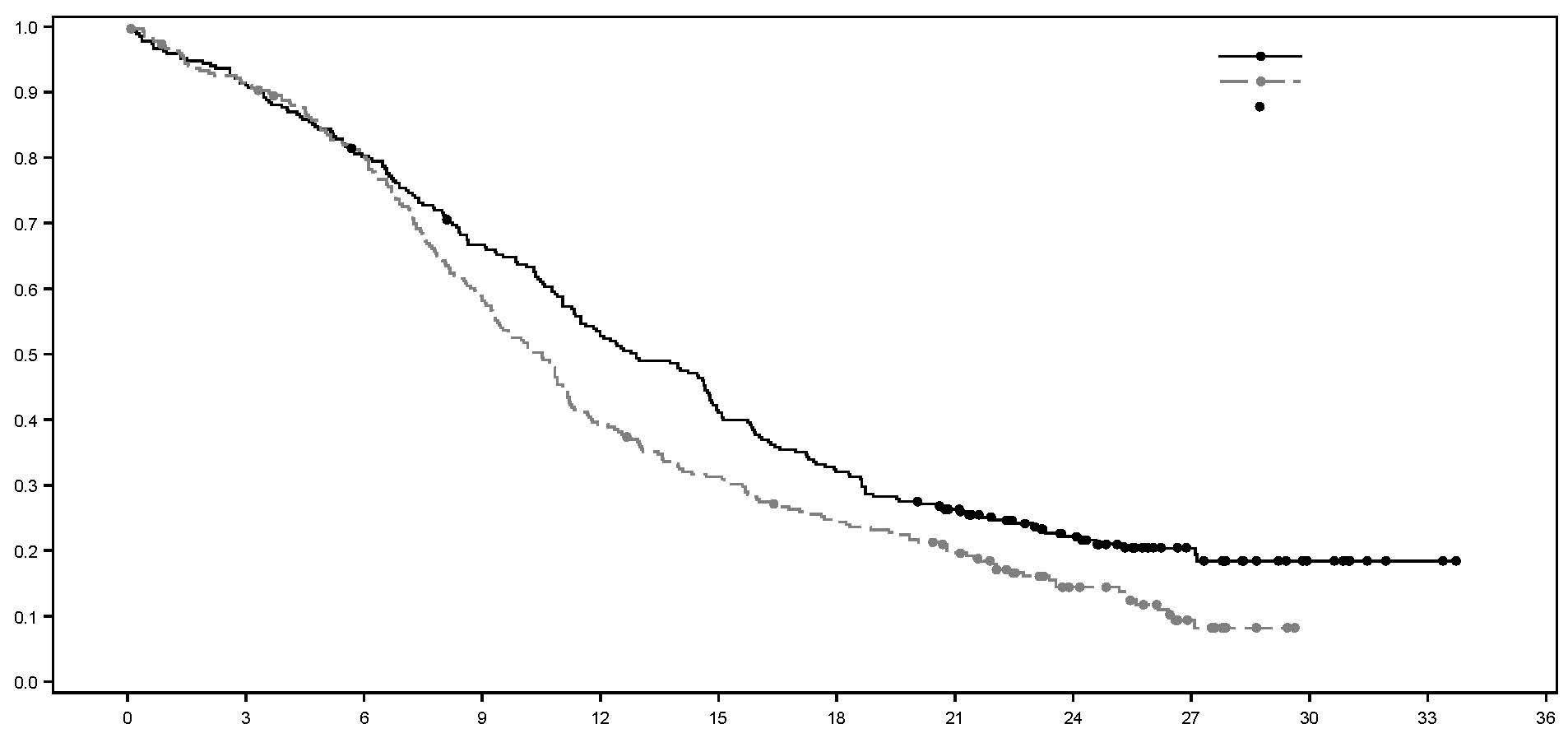
c A stratifikált log-rang-próba alkalmazásával történt elemzés, korrigálva a tervezett platinaterápiához az 1. ciklusban (karboplatin vagy ciszplatin), az asszociációs megközelítés rang-próbáit alkalmazva.

d Az adatok időközi elemzésekor (2019. március 11-ei adatátvitel) az OS p-érték 0,0047 volt, mely a Lan-DeMets alfa elosztásos függvény alapján az O’Brien Fleming-féle határértékkel számolva a megfigyelt események tényleges számával teljesítette a 0,0178 statisztikai szignifikancia megállapításának 4%-os határtértékét a kétoldalas teljes alfa esetén.

e Megerősített objektív válasz.

f Post-hoc analízis.

**13. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier‑féle görbéje**



cenzúrázott

|  |
| --- |
| Relatív hazárd (95%-os CI) |
| IMFINZI + etopozid + platina vs. etopozid + platina: 0,71 (0,595; 0,858) |

|  | Medián OS | (95%-os CI) |
| --- | --- | --- |
| IMFINZI + etopozid + platina | 12,9 | (11,3; 14,7) |
| etopozid + platina | 10,5 | (9,3; 11,2) |

IMFINZI+etopozid+platina

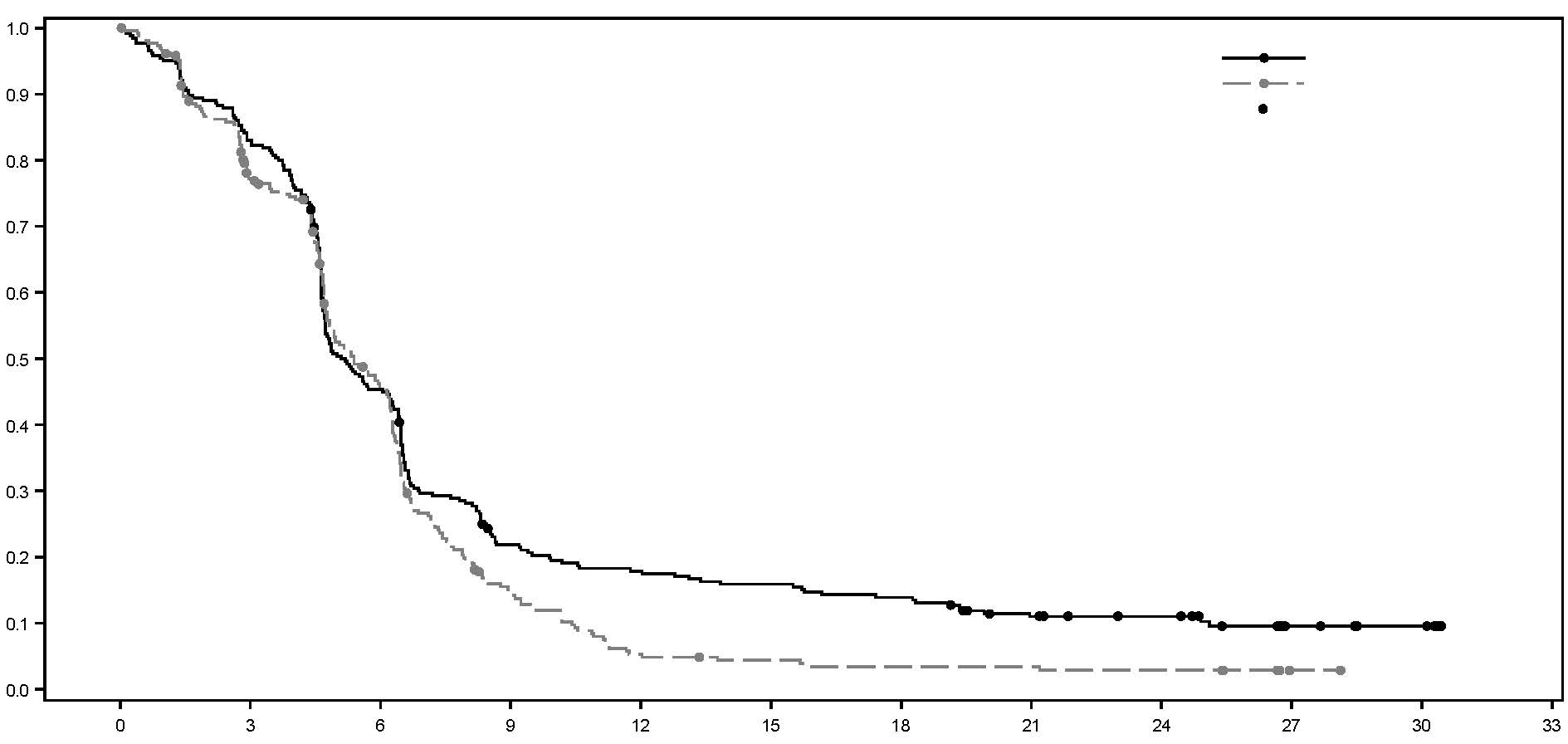
Az OS valószínűsége

etopozid+platina

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

| A kockázatnak kitett betegek száma | 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 |

**14. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje**

****

etopozid+platina

cenzúrázott

|  |
| --- |
| Relatív hazárd (95%-os CI) |
| IMFINZI + etopozid + platina vs. etopozid + platina 0,80 (0,665; 0,959) |

|  | Medián PFS | (95%-os CI) |
| --- | --- | --- |
| IMFINZI + etopozid + platina | 5,1 | (4,7; 6,2) |
| etopozid + platina | 5,4 | (4,8; 6,2) |

IMFINZI+etopozid+platina

A PFS valószínűsége

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

| A kockázatnak kitettt betegek száma | 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 |

*Alcsoportelemzés:*

A teljes túlélés (OS, overall survival) javulása az IMFINZI + etopozid + platina terápiában részesülő betegek esetén nagyobb volt, mint a csak etopozid + platina terápiát kapó betegeknél, mely következetesen megfigyelhető volt a demográfia, a földrajzi régió, a karboplatin vagy ciszplatin alkalmazása és a betegség jellemzői alapján előre meghatározott alcsoportokban.

*BTC – TOPAZ-1 vizsgálat*

A TOPAZ-1 vizsgálat célja a gemcitabinnal és ciszplatinnal kombinációban alkalmazott IMFINZI hatásosságának értékelése volt. A TOPAZ-1 egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 685, nem reszekálható vagy metasztatikus biliaris traktus carcinomában (beleértve az intrahepaticus és extrahepaticus cholangiocarcinomát és epehólyagcarcinomát) szenvedő, 0 vagy 1 ECOG teljesítmény státuszú beteget vontak be. A betegek az előrehaladott/nem reszekálható tumorukra előzetesen nem kaptak kezelést. Bevonták azokat a betegeket is, akiknél több mint 6 hónappal a műtét és/vagy az adjuváns terápia befejezését követően recidív betegség alakult ki. A betegeknek megfelelő szerv- és csontvelőfunkcióval, valamint elfogadható szérum bilirubinszinttel (≤ 2,0 × ULN) kellett rendelkezniük, továbbá bármely jelentős biliaris obstrukciót a randomizálás előtt meg kellett szűntetni.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek ampulláris carcinomájuk, agyi metasztázisuk, aktív vagy korábban dokumentált autoimmun vagy gyulladásos betegségük volt, továbbá, ha HIV‑fertőzésük vagy aktív fertőzésük volt, beleértve a tuberkulózist vagy a hepatitis C-t, illetve ha az IMFINZI első adagjának beadását megelőző 14 napon belül immunszuppresszív gyógyszeres kezelést kaptak. Aktív hepatitis B-vírusfertőzésben szenvedő betegek részt vehettek a vizsgálatban, ha antivirális kezelést kaptak.

A randomizálást a betegség állapota (elsődlegesen nem reszekálható vs. rekurrens) és az elsődleges tumor elhelyezkedése (intrahepaticus cholangiocarcinoma vs. extrahepaticus cholangiocarcinoma vs. epehólyagcarcinoma) szerinti stratifikáció alapján végezték.

A betegek randomizálása 1:1 arányban történt a következőképpen csoportosítva őket:

* 1. kar: 1500 mg IMFINZI-t kaptak az 1. napon + 1000 mg/m2 gemcitabint és 25 mg/m2 ciszplatint (mindkettőt az 1. és a 8. napon) 3 hetente (21 naponta), legfeljebb 8 cikluson keresztül, majd 1500 mg IMFINZI-t 4 hetente a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig, vagy
* 2. kar: Placebót kaptak az 1. napon + 1000 mg/m2 gemcitabint és 25 mg/m2 ciszplatint (mindkettőt az 1. és a 8. napon) 3 hetente (21 naponta), legfeljebb 8 cikluson keresztül, majd placebót 4 hetente a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.

A tumor változását a randomizálás napjától számított első 24 hétben 6 hetente, majd ezt követően 8 hetente értékelték addig, amíg nem igazolták a betegség objektív progresszóját.

A vizsgálat elsődleges végpontja az OS, a legfontosabb másodlagos végpontja a PFS volt. További másodlagos végpontok az ORR, a DoR és a PRO voltak. A PFS, az ORR és a DoR értékelését a vizsgálók végezték, a RECIST v1.1 szerint.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a két vizsgálati kar között (341 beteg az 1. karban és 344 beteg a 2. karban). A teljes vizsgálati populációban a kiindulási demográfiai jellemzők a következők voltak: férfi (50,4%), < 65 év (53,3%), fehér bőrű (37,2%), ázsiai (56,4%), fekete bőrű vagy afroamerikai (2,0%), egyéb (4,2%), nem spanyol vagy latin-amerikai (93,1%), ECOG teljesítmény státusz 0 (49,1%) vs. teljesítmény státusz 1 (50,9%), elsődleges tumor elhelyezkedése (intrahepaticus epevezeték 55,9%, extrahepaticus epevezeték 19,1% és epehólyag 25,0%), betegség státusz [recidiváló (19,1%) vs. nem reszekálható (80,7%), metasztatikus (86,0%) vs. helyileg előrehaladott (13,9%)]. A PD-L1 expressziót tumor- és immunsejteken vizsgálták a Ventana PD-L1 (SP263) teszt és a TAP (tumorterület pozitivitás) algoritmus segítségével: a betegek 58,7%-ánál a TAP ≥ 1%, 30,1%-ánál pedig < 1% volt.

Az OS és a PFS célzott értékelésére 9,8 hónapos medián követési idő után, egy előre megtervezett interim analízisben (adatgyűjtés lezárása: 2021. augusztus 11.) került sor. A hatásossági eredményeket a 10. táblázat és a 16. ábra mutatja. Az OS értékelése 62%-os feldolgozottsági szinten, a PFS értékelése pedig 84%-os feldolgozottsági szinten történt. A OS és PFS értékek az 1. karban (IMFINZI + kemoterápia) statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a 2. karhoz (placebo + kemoterápia) képest.

**10. táblázat A TOPAZ-1 vizsgálat hatásossági eredményeia**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI + gemcitabin és ciszplatin**  **(n=341)** | **Placebo + gemcitabin és ciszplatin**  **(n=344)** |
| **OS** |  |  |
| Halálozások száma (%) | 198 (58,1) | 226 (65,7) |
| **Medián OS (hónap)  (95%‑os CI)b** | 12,8 (11,1; 14,0) | 11,5 (10,1; 12,5) |
| HR (95%‑os CI)c | 0,80 (0,66; 0,97) | |
| p-értékc,d | 0,021 | |
| Medián követési idő az összes betegnél (hónap) | 10,2 | 9,5 |
| **PFS** |  |  |
| Események száma (%) | 276 (80,9) | 297 (86,3) |
| **Medián PFS (hónap) (95%‑os CI)b** | 7,2 (6,7; 7,4) | 5,7 (5,6; 6,7) |
| HR (95%‑os CI)c | 0,75 (0,63; 0,89) | |
| p-értékc,e | 0,001 | |
| Medián követési idő az összes betegnél (hónap) | 7,2 | 5,6 |
| **ORRf** | 91 (26,7) | 64 (18,7) |
| Komplett válasz n (%) | 7 (2,1) | 2 (0,6) |
| Részleges válasz n (%) | 84 (24,6) | 62 (18,1) |
| **DoR** |  | |
| **Medián DoR (hónap)**  **(95%‑os CI)b** | 6,4 (5,9; 8,1) | 6,2 (4,4; 7,3) |

a Elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2021. augusztus 11-én.

b Kaplan–Meier-módszer szerint meghatározva. A medián értékek esetében: Brookmeyer–Crowley-módszer alapján meghatározott konfidenciaintervallumok.

c A HR értékelése stratifikált Cox-féle arányos hazárd modell alapján történt; a 2-oldali p‑értéket stratifikált log-rank teszt alapján határozták meg; mindkét értéket a betegség státusza és az elsődleges tumor elhelyezkedése szerint korrigálták.

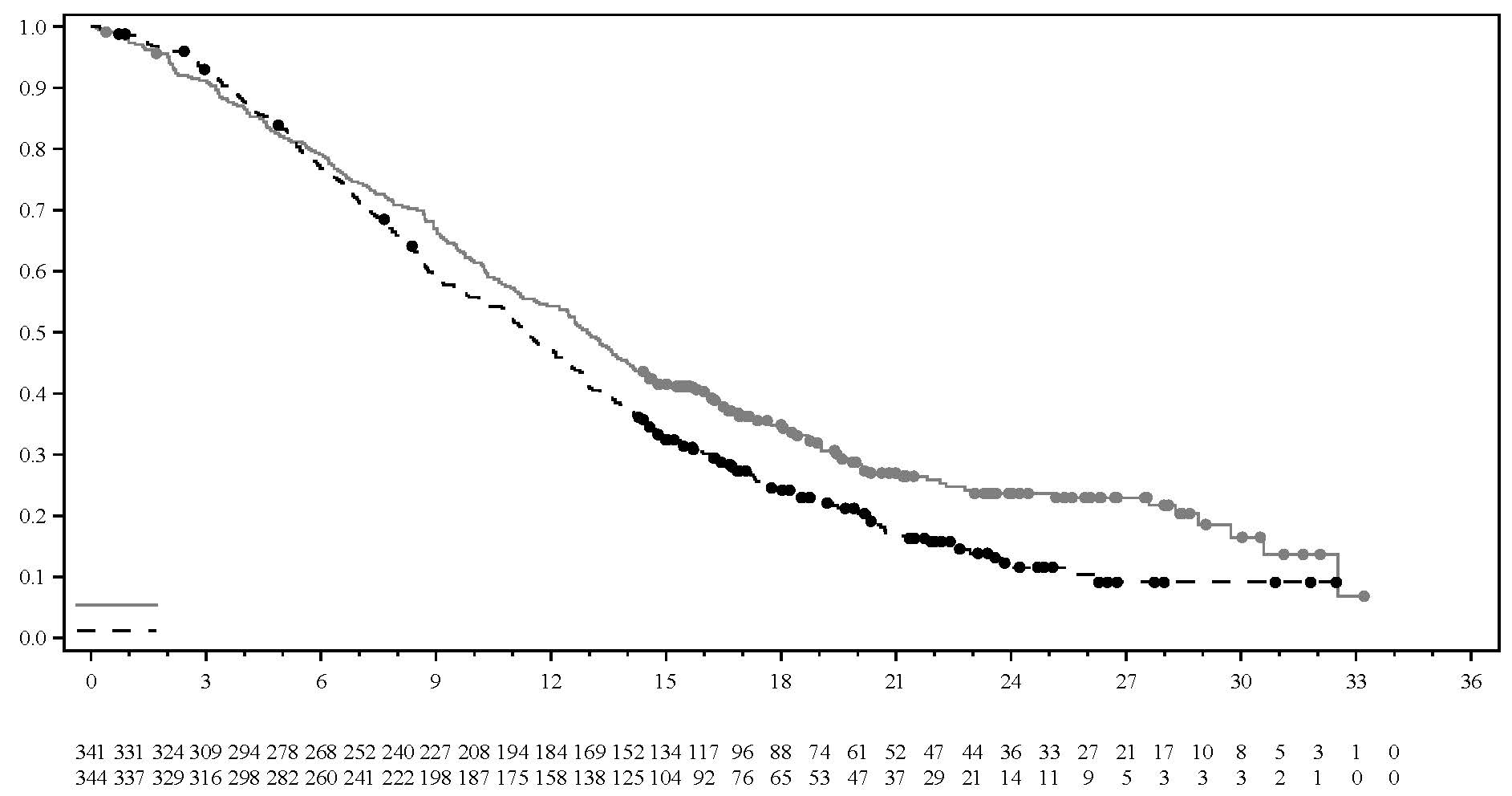
d Az interim analízisben (adatgyűjtés lezárása: 2021. augusztus 11.) az OS p‑értéke 0,021 volt, amely az O'Brien–Fleming-féle határérték, illetve a megfigyelt események számának figyelembe vételével alkalmazott Lan-DeMets alfa-eloszlású függvény szerint, elérte az összesített 4,9%-os 2-oldali alfa hibaértékhez tartozó statisztikai szignifikancia megállapításának 0,03-as határétékét.

e Az interim analízisben (adatgyűjtés lezárása: 2021. augusztus 11.) a PFS p‑értéke 0,001 volt, amely a Pocock-féle határérték, illetve a megfigyelt események számának figyelembe vételével alkalmazott Lan-DeMets alfa-eloszlású függvény szerint elérte az összesített 4,9%-os 2-oldali alfa hibaértékhez tartozó statisztikai szignifikancia megállapításának 0,0481-es határétékét.

f Megerősített objektív válasz.

Az OS esetében egy újabb, tervezett, követő elemzést (adatgyűjtés lezárása: 2022. február 25.) is végeztek az interim analízis után 6,5 hónappal, 77%‑os feldolgozottsági szinten. Az OS javulása az IMFINZI + kemoterápia-karban a kemoterápiával szemben a 12 hónaposra növekedett medián követési idő után is igazolható volt [HR=0,76 (95%‑os CI: 0,64; 0,91)].

**15. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier‑féle görbéje, OS követő elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2022. február 25-én**



A kockázatnak kitettt betegek száma IMFINZI + kemoterápia:

Kemoterápia:

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

Medián OS hónapokban (95%-os CI)

IMFINZI + kemoterápia 12,9 (11,6; 14,1)

Placebo + kemoterápia 11,3 (10,1; 12,5)

Relatív hazárd (95%‑os CI)

IMFINZI + kemoterápia vs kemoterápia 0,76 (0,64; 0,91)

IMFINZI + kemoterápia (N=341)

Kemoterápia (N=344)

A teljes túlélés valószínűsége

**16. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier‑féle görbéje, deduktív (elsődleges) elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2021. augusztus 11-én**

**Chart

Description automatically generated**

Medián PFS hónapokban (95%-os CI)

IMFINZI + kemoterápia 7,2 (6,7; 7,4)

Placebo + kemoterápia 5,7 (5,6; 6,7)

Relatív hazárd (95%-os CI):

IMFINZI + kemoterápia vs kemoterápia 0,75 (0,63; 0,89)

IMFINZI + kemoterápia (N=341)

Kemoterápia (N=344)

A kockázatnak kitettt betegek száma IMFINZI + kemoterápia:

Kemoterápia:

A progressziómentes túlélés valószínűsége

A randomizálástól eltelt idő (hónapok)

*HCC – HIMALAYA vizsgálat*

A monoterápiaként, valamint egyszeri 300 mg-os dózisban adott tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI hatásosságát a HIMALAYA vizsgálatban értékelték, amely egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, melybe olyan, igazoltan uHCC-ben szenvedő betegeket vontak be, akik a HCC kezelésére korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A vizsgálatba a barcelonai klinika stádiumbesorolási rendszere (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) szerint C vagy B stádiumba (lokoregionális kezelésre nem alkalmas) és Child–Pugh A stádiumba sorolható betegeket vontak be.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a beválasztáskor vagy a kórtörténetükben agyi metasztázis szerepelt, akiknél vírusos hepatitis B és hepatitis C koinfekció állt fenn; akiknél aktív vagy a megelőző 12 hónapban dokumentált gastrointestinalis (GI) vérzés; a megelőző 6 hónapban gyógyszeres kezelést nem igénylő ascites; a kezelés megkezdését megelőző 12 hónapban hepaticus encephalopathia; illetve, aktív vagy korábban dokumentált autoimmun vagy gyulladásos rendellenesség fordult elő.

Oesophagus varixszal rendelkező betegek részt vehettek a vizsgálatban, kivéve, ha aktív vagy a beválasztást megelőző 12 hónapban dokumentált GI vérzésük volt.

A randomizálást a macrovascularis invázió (MVI) (igen vs. nem), a májbetegség etiológiája (igazolt hepatitis B-vírus vs. igazolt hepatitis C-vírus vs. egyéb) és az ECOG teljesítmény státusz (0 vs. 1) szerinti stratifikáció alapján végezték. A HIMALAYA vizsgálatban résztvevő 1171 beteget 1:1:1 arányban a következő kezelési karokba randomizálták:

* IMFINZI: 1500 mg durvalumab 4 hetente.
* egyszeri 300 mg-os dózisban alkalmazott tremelimumab + 1500 mg IMFINZI; ezt követően 1500 mg IMFINZI 4 hetente.
* 400 mg szorafenib naponta kétszer.

A tumor változását az első 12 hónapban 8 hetente, majd ezt követően 12 hetente értékelték. A túlélést a kezelés befejezését követő első 3 hónapban havonta, majd 2 havonta értékelték.

Az elsődleges végpont az OS szuperioritása volt az egyszeri dózisban adott tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI és szorafenib összehasonlításakor. Kulcsfontosságú másodlagos végpontokként az IMFINZI-kezelést követő OS non‑inferioritását, illetve szuperioritását a szorafenib-kezeléshez viszonyítva értékelték. A további másodlagos végpontok közé tartozott a PFS, a vizsgálatvezető által a RECIST 1.1 verziója szerint értékelt ORR és DoR.

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a vizsgálati karok között. A teljes vizsgálati populációban a kiindulási demográfiai jellemzők a következők voltak: férfi (83,7%), életkor < 65 év (50,4%), fehér bőrű (44,6%), ázsiai (50,7%), fekete bűrű vagy afroamerikai (1,7%), egyéb (2,3%), 0-s ECOG teljesítmény státusz (62,6%); Child–Pugh A stádium (99,5%), macrovascularis invázió (25,2%), extrahepaticus terjedés (53,4%), < 400 ng/ml-es kiindulási AFP (63,7%), ≥ 400 ng/ml-es kiindulási AFP (34,5%), vírusos etiológia: hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), nem fertőzött (42,2%), értékelhető PD-L1 adat (86,3%), tumorterület PD-L1 pozitivitása (TAP, tumor area positivity) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [Ventana PD-L1 (SP263) teszt].

Az eredményeket a 11. táblázat, a 17. ábra és a 18. ábra mutatja be.

**11. táblázat A HIMALAYA vizsgálat hatásossági eredményei az egyszeri 300 mg-os dózisban adott tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-kezelést és a monoterápiaként alkalmazott IMFINZI-kezelést a szorafenib-kezeléssel összehasonlítva**

|  | **IMFINZI + 300 mg tremelimumab**  **(n=393)** | **Szorafenib**  **(n=389)** | **IMFINZI**  **(n=389)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Követés időtartama** | | | |
| Medián követési idő (hónap)a | 33,2 | 32,2 | 32,6 |
| **OS** | | | |
| Halálozások száma (%) | 262 (66,7) | 293 (75,3) | 280 (72,0) |
| **Medián OS (hónap)**  **(95%-os CI)** | **16,4**  **(14,2; 19,6)** | **13,8**  **(12,3; 16,1)** | **16,6**  **(14,1; 19,1)** |
| HR (95%-os CI)b,c | 0,78 (0,66; 0,92) | | - |
| p-értékd | 0,0035 | | - |
| HR (95%-os CI)b,c,e | - | 0,86 (0,73; 1,03) | |
| **PFS** | | | |
| Események száma (%) | 335 (85,2) | 327 (84,1) | 345 (88,7) |
| **Medián PFS (hónap)**  **(95%-os CI)** | 3,78  (3,68; 5,32) | 4,07  (3,75; 5,49) | 3,65  (3,19; 3,75) |
| HR (95%-os CI) | 0,90 (0,77; 1,05) | | **-** |
| HR (95%-os CI) | - | 1,02 (0,88; 1,19) | |
| **ORR** | | | |
| **ORR n (%)f** | 79 (20,1) | 20 (5,1) | 66 (17,0) |
| Teljes válasz n (%) | 12 (3,1) | 0 | 6 (1,5) |
| Részleges válasz n (%) | 67 (17,0) | 20 (5,1) | 60 (15,4) |
| **DoR** | | | |
| **Medián DoR (hónap)** | 22,3 | 18,4 | 16,8 |

a Fordított Kaplan–Meier-féle módszerrel számolva (cenzorálási indikátor megfordításával).

b Stratifikált Cox-féle modell alapján, kezelés, májbetegség etiológiája (HBV, HCV vagy egyéb) és ECOG státusz (0 vagy 1) szerinti adjusztálást követően.

c Stratifikált log-rank próba alapján, kezelés, májbetegség etiológiája (HBV, HCV vagy egyéb), ECOG státusz (0 vagy 1) és makro-vascularis invázió (igen vagy nem) szerinti adjusztálást követően.

d A Lan-DeMets alfa-elosztású függvény alapján az O'Brien–Fleming-féle határérték figyelembevételével, illetve a megfigyelt események száma alapján, az IMFINZI + 300 mg tremelimumab és szorafenib kezelési karok közötti statisztikai szignifikancia határértékét 0,0398-nak határozták meg (Lan and DeMets 1983).

e A HR (IMFINZI vs. szorafenib), Lan-DeMets alfa-elosztású függvény alapján az O'Brien–Fleming-féle határérték, illetve a megfigyelt események száma alapján (Lan and DeMets 1983) 95,67%-os konfidenciaintervallum alkalmazásával meghatározott non-inferioritási küszöbértéke 1,08 volt. Az IMFINZI vs. szorafenib-kezeléssel szembeni szuperioritásának vizsgálata során a P-érték 0,0674 volt, és nem érte el a statisztikai szignifikancia-szintet.

f Megerősített teljes válasz.

CI=konfidenciaintervallum

**17. ábra Az OS Kaplan–Meier‑féle görbéje az egyszeri 300 mg-os dózisban adott tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-kezelés esetén**

**Chart, line chart

Description automatically generated**

Szorafenib

Szorafenib

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Medián OS | (95%-os CI) |
| IMFINZI + 300 mg T | 16,4 | (14,2; 19,6) |
| Szorafenib | 13,8 | (12,3; 16,1) |
| Relatív hazárd (95%-os CI) | | 0,78 (0,66; 0,92) |

S

IMFINZI + T300

IMFINZI + 300 mg T

A teljes túlélés valószínűsége

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

Cenzorált

**18. ábra Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje a monoterápiaként alkalmazott IMFINZI-kezelés esetén**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Medián OS | (95%-os CI) |
| IMFINZI | 16,6 | (14,1; 19,1) |
| Szorafenib | 13,8 | (12,3; 16,1) |
| Relatív hazárd (95%-os CI) | | 0,86 (0,73; 1,02) |

S

**Chart, line chart

Description automatically generated**

Szorafenib

IMFINZI

Szorafenib

IMFINZI

A teljes túlélés valószínűsége

Cenzorált

A randomizálástól eltelt idő (hónap)

*Endometrium carcinoma – DUO-E vizsgálat*

A DUO-E egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amelyben IMFINZI-vel kombinált első vonalbeli platinaalapú kemoterápiát követően IMFINZI-t olaparibbal vagy anélkül alkalmaztak előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinomában szenvedő betegeknél. A betegek az endometrium carcinoma következő formáiban szenvedtek: újonnan diagnosztizált III. stádiumú betegség (sebészeti beavatkozás vagy diagnosztikus biopszia után a RECIST 1.1 szerint mérhető elváltozás), újonnan diagnosztizált IV. stádiumú betegség (sebészeti beavatkozás vagy diagnosztikus biopszia után mérhető vagy nem mérhető elváltozás), vagy kiújuló betegség (a RECIST 1.1 szerint mérhető vagy nem mérhető elváltozás), amelynél az önálló vagy kombinált sebészeti kezelés mellett a gyógyulás esélye alacsony. A kiújuló betegségben szenvedő betegeknél az előzetes kemoterápia alkalmazása csak akkor volt megengedett, ha azt adjuváns kezelésként alkalmazták és a kemoterápia utolsó dózisának időpontja a relapszust legalább 12 hónappal megelőzte. A vizsgálatba bármely hisztológiával jellemzett epiteliális endometrium carcinomában szenvedő beteget bevontak, beleértve a carcinosarcomát is. Az endometriális sarcomában szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból.

A randomizációt a tumorszövet mismatch repair (MMR) státusza (proficiens vs. deficiens), a betegség státusza (kiújuló vs. újonnan diagnosztizált) és a földrajzi régió (Ázsia vs. egyéb) szerint stratifikálták. A betegeket 1:1:1 arányban a következő karokba randomizálták:

* 1. kar (Platinaalapú kemoterápia): platinaalapú kemoterápia (paklitaxel és karboplatin) 3 hetente, legfeljebb 6 ciklusban, 3 hetente durvalumabot helyettesítő placebóval. A kemoterápia befejezését követően, a betegség objektív progressziója hiányában a betegek fenntartó kezelésként 4 hetente durvalumabot helyettesítő placebót és naponta kétszer olaparibot helyettesítő placebo tablettát kaptak a betegség progressziójáig.
* 2. kar (Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI): platinaalapú kemoterápia (paklitaxel és karboplatin) 3 hetente, legfeljebb 6 ciklusban, 3 hetente 1120 mg durvalumabbal. A kemoterápia befejezését követően, a betegség objektív progressziója hiányában a betegek fenntartó kezelésként 4 hetente 1500 mg durvalumabot és naponta kétszer olaparibot helyettesítő placebo tablettát kaptak a betegség progressziójáig.
* 3. kar (Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib): platinaalapú kemoterápia (paklitaxel és karboplatin) 3 hetente, legfeljebb 6 ciklusban, 3 hetente 1120 mg durvalumabbal. A kemoterápia befejezését követően, a betegség objektív progressziója hiányában a betegek fenntartó kezelésként 4 hetente 1500 mg durvalumabot és naponta kétszer 300 mg olaparib tablettát kaptak a betegség progressziójáig.

Azok a betegek, akik bármely készítmény alkalmazását (IMFINZI/placebo vagy olaparib/placebo) a betegség progressziójától eltérő okból abbahagyták, a kezelést a másik készítménnyel folytathatták, ha a toxicitási megfontolások és a vizsgáló döntése szerint erre volt lehetőség.

A kezelést a betegség RECIST 1.1 szerint meghatározott progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták. A tumorstátusz értékelését a randomizációt követő első 18 hétben 9 hetente, majd ezt követően 12 hetente végezték el.

Az elsődleges végpont a vizsgáló által a RECIST 1.1 alapján értékelt PFS volt. Az OS-t, ORR-t és DoR-t másodlagos végpontokként értékelték.

A vizsgálat igazolta a PFS statisztikailag szignifikáns javulását az ITT populáció platinaalapú kemoterápiát + IMFINZI-t + olaparibot kapó betegeinél a platinaalapú kemoterápiához képest [HR: 0,55, ( 95%-os CI: 0,43; 0,69), p=<0,0001] és platinaalapú kemoterápiát + IMFINZI-t kapó betegeinél a platinaalapú kemoterápiához képest [HR: 0,71, (95%-os CI: 0,57; 0,89), p=0,003]. A PFS elemzés időpontjában végzett interim analízis során az OS adatok feldolgozottsága 28%-os volt, a 718 beteg közül 199 eseménnyel.

A mismatch repair (MMR) státuszt egy MMR immunhisztokémiai panel alapján központilag határozták meg. A vizsgálatba bevont 718 beteg közül 575 (80%) beteg tumorstátusza volt MMR-proficiens (pMMR) és 143 (20%) beteg tumorstátusza volt MMR-deficiens (dMMR).

*MMR-deficiens (dMMR) endometrium carcinomában szenvedő betegek*

A dMMR tumorstátuszú betegek alcsoportjában a demográfiai és kiindulási jellemzők a kezelési karok között általánosságban kiegyensúlyozottak voltak. A három kezelési kar összesített kiindulási demográfiai jellemzői a következők voltak: medián életkor 62 év (tartomány: 34-85 év); 65 éves vagy idősebb betegek aránya 41%; 75 éves vagy idősebb betegek aránya 1,5%; 62% fehér, 29% ázsiai és 2% fekete vagy afroamerikai. A betegségjellemzők a következők voltak: ECOG teljesítménystátusz 0 (58%) vagy 1 (42%); 46%-ban újonnan diagnosztizált és 54%-ban kiújuló betegség. Hisztológiai altípus szerint a tumor típusa endometrioid (83%), kevert epiteliális (5%), serosus (3%), carcinosarcoma (3%), nem differenciált (2%) vagy egyéb (3%) volt.

A dMMR státuszú betegek eredményeit a 12. táblázat és a 19. ábra foglalja össze. A dMMR státuszú cenzorált betegek medián követési ideje a platinaalapú kemoterápia + IMFINZI-karon 15,5 hónap, a platinaalapú kemoterápia-karon pedig 10,2 hónap volt. A PFS elemzés időpontjában végzett interim analízis során az OS adatok feldolgozottsága 26%-os volt, a platinaalapú kemoterápiát + IMFINZI-t és platinaalapú kemoterápiát kapó 95 beteg közül 25 eseménnyel.

**12. táblázat A DUO-E vizsgálat hatásossági eredményei (dMMR tumorstátuszú betegek)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI**  **N=46** | **Platinaalapú kemoterápia**  **N=49** |
| **PFSa,**b | | |
| Események száma (%) | 15 (32,6) | 25 (51,0) |
| **Medián PFS (hónapok) (95%-os CI)c** | NR (NR; NR) | 7,0 (6,7; 14,8) |
| HR (95%-os CI) | 0,42 (0,22; 0,80) | - |
| **OS**b | | |
| Események száma (%) | 7 (15,2) | 18 (36,7) |
| **Medián OS (hónapok) (95%-os CI)c** | NR (NR; NR) | 23,7 (16,9; NR) |
| HR (95%-os CI) | 0,34 (0,13; 0,79) | - |
| **ORR**b | | |
| ORRd n (%) | 30 (71,4) | 17 (40,5) |
| **DoR**b | | |
| **Medián DoR (hónapok) (95%-os CI)c** | NR (NR; NR) | 10,5 (4,3; NR) |

a Vizsgáló értékelése alapján.

b Az eredmények az első interim analízisen alapulnak (adatok lezárása – *data cut off*, DCO: 2023. április 12).

c Kaplan–Meier-féle módszer szerint meghatározva.

d Válasz: a legjobb objektív válasz, azaz megerősített teljes válasz vagy részleges válasz. A vizsgálat megkezdésekor mérhető elváltozásban szenvedő betegek száma (N=42 a platinaalapú kemoterápia + IMFINZI-karon, N=42 a platinaalapú kemoterápia-karon) alapján.

CI: konfidenciaintervallum; HR: relatív hazárd; NR: nem került elérésre

**19. ábra A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje a DUO-E vizsgálatban (dMMR tumorstátuszú betegek)**

A graph of a number

Description automatically generated with medium confidence

A kockázatnak kitett betegek száma:

Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI

Platinaalapú kemoterápia

A randomizálástól eltelt idő (hónapok)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Medián PFS | (95%-os CI) |  |  |
| Kemoterápia + IMFINZI | NR | (NR-NR) |  |  |
| Kemoterápia | 7,0 | (6,7-14,8) |  |  |
|  | Relatív Hazárd | (95%-os CI) |  |  |
| Kemoterápia + IMFINZI vs. Kemoterápia | 0,42 | (0,22; 0,80) |  |  |

Az eseménymentes betegek aránya

Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI  
Platinaalapú kemoterápia

*MMR-proficiens (pMMR) endometrium carcinomában szenvedő betegek*

A pMMR tumorstátuszú betegek alcsoportjában a demográfiai és kiindulási jellemzők a kezelési karok között általánosságban kiegyensúlyozottak voltak. A három kezelési kar összesített kiindulási demográfiai jellemzői a következők voltak: medián életkor 64 év (tartomány: 22-86 év); 65 éves vagy idősebb betegek aránya 48%; 75 éves vagy idősebb betegek aránya 8,1%; 56% fehér, 30% ázsiai és 6% fekete vagy afroamerikai. A betegségjellemzők a következők voltak: ECOG teljesítménystátusz 0 (69%) vagy 1 (31%); 47%-ban újonnan diagnosztizált és 53%-ban kiújuló betegség. Hisztológiai altípus szerint a tumor típusa endometrioid (54%), serosus (26%), carcinosarcoma (8%), kevert epiteliális (4%), tisztasejtes (3%), nem differenciált (2%), mucinosus (<1%) vagy egyéb (3%) volt.

A pMMR státuszú betegek eredményeit a 13. táblázat és a 20. ábra foglalja össze. A pMMR státuszú cenzorált betegek medián követési ideje a platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-karon 15,2 hónap, a platinaalapú kemoterápia-karon pedig 12,8 hónap volt.

A PFS elemzés időpontjában végzett interim analízis során az OS adatok feldolgozottsága 29%-os volt, a platinaalapú kemoterápiát + IMFINZI-t + olaparibot és platinaalapú kemoterápiát kapó 383 beteg közül 110 eseménnyel.

**13. táblázat A DUO-E vizsgálat hatásossági eredményei (pMMR tumorstátuszú betegek)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib**  **N=191** | | **Platinaalapú kemoterápia**  **N=192** |
| **PFSa,**b | | | |
| Események száma (%) | 108 (56,5) | | 148 (77,1) |
| **Medián PFS (hónapok) (95%-os CI)c** | 15,0 (12,4; 18,0) | | 9,7 (9,2; 10,1) |
| HR (95%-os CI) | 0,57 (0,44; 0,73) | | - |
| **OS**b | | | |
| Események száma (%) | 46 (24,1) | | 64 (33,3) |
| **Medián OS (hónapok) (95%-os CI)c** | NR (NR; NR) | | 25,9 (25,1; NR) |
| HR (95%-os CI) | 0,69 (0,47; 1,00) | | - |
| **ORR**b | | | |
| ORRd n (%) | | 90 (61,2) | 92 (59,0) |
| **DoR**b | | | |
| **Medián DoR (hónapok) (95%-os CI)c** | | 18,7 (10,5; NR) | 7,6 (7,1; 10,2) |

a Vizsgáló értékelése alapján.

b Az eredmények az első interim analízisen alapulnak (DCO: 2023. április 12).

c Kaplan–Meier-féle módszer szerint meghatározva.

d Válasz: a legjobb objektív válasz, azaz megerősített teljes válasz vagy részleges válasz. A vizsgálat megkezdésekor mérhető elváltozásban szenvedő betegek száma (N=147 a platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-karon, N=156 a platinaalapú kemoterápia-karon) alapján.

CI: konfidenciaintervallum; HR: relatív hazárd; NR: nem került elérésre

**20. ábra A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje a DUO-E vizsgálatban (pMMR tumorstátuszú betegek)**

Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib  
Platinaalapú kemoterápia

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Medián PFS | (95%-os CI) |  |  |
| Kemoterápia + IMFINZI + olaparib | 15,0 | (12,4-18,0) |  |  |
| Kemoterápia | 9,7 | (9,2-10,1) |  |  |
|  | Relatív Hazárd | (95%-os CI) |  |  |
| Kemoterápia + IMFINZI + olaparib vs. Kemoterápia | 0,57 | (0,44; 0,73) |  |  |

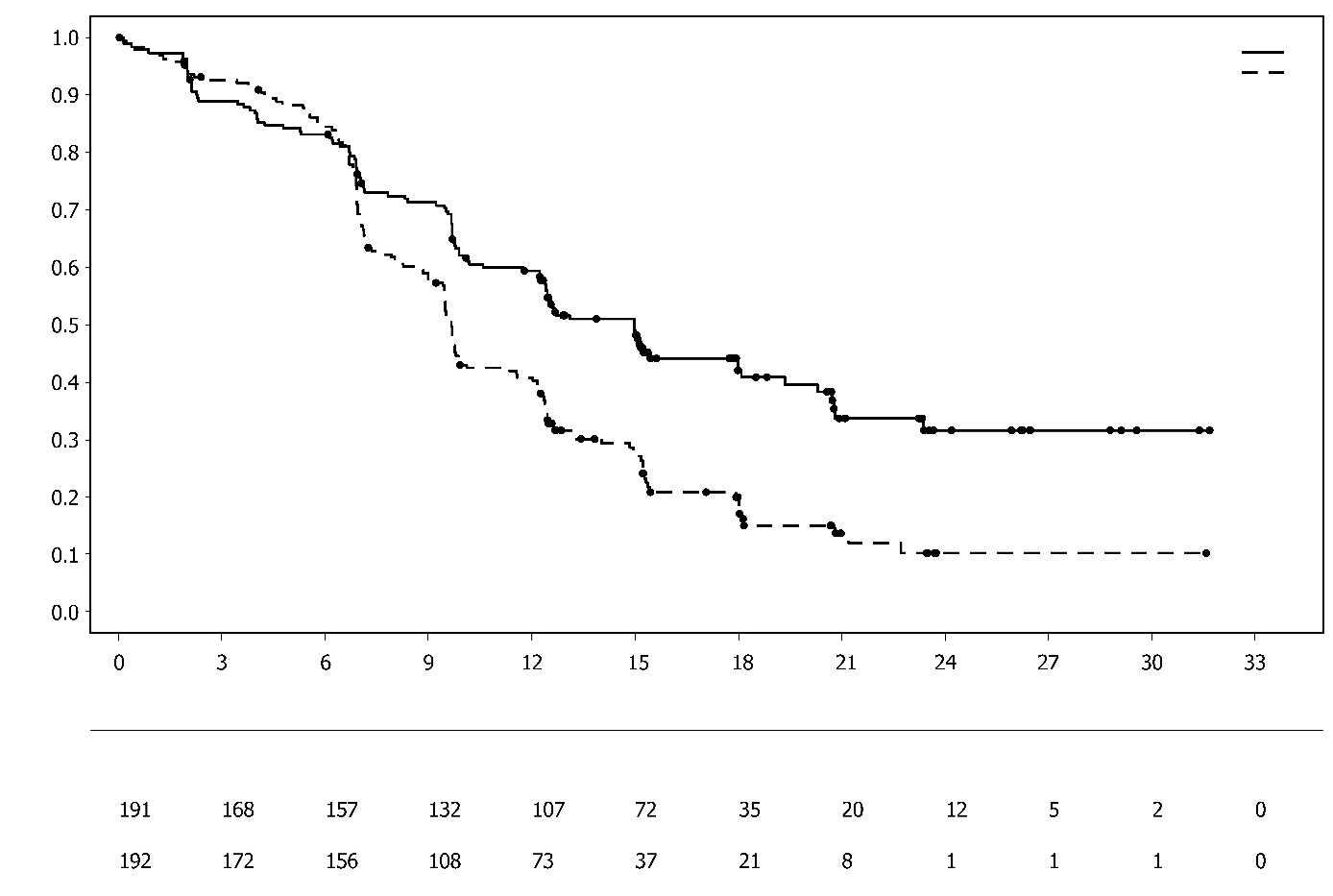
Az eseménymentes betegek aránya

A randomizálástól eltelt idő (hónapok)

A kockázatnak kitett betegek száma:

Platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib

Platinaalapú kemoterápia

****

A pMMR tumorstátuszú betegek alcsoportjában, a platinaalapú kemoterápia + IMFINZI + olaparib-karon a platinaalapú kemoterápia-karhoz képest a PFS-re meghatározott HR a PD-L1 expresszió-pozitív státuszú (236/383; 62%) betegeknél 0,44 (95%-os CI: 0,31; 0,61), a PD-L1 expresszió-negatív státuszú (140/383; 37%) betegeknél pedig 0,87% (95%-os CI: 0,59; 1,28) volt. A PD-L1 expressziót akkor tekintették pozitívnak, ha a tumorterület PD-L1 pozitivitása (TAP) ≥ 1% volt.

Gyermekek és serdülők

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI biztonságosságát és hatásosságát a 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A D419EC00001 vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, dóziskereső és dózisnövelő vizsgálat volt, melyben a tremelimumabbal kombinációban, majd monoterápiaként adott IMFINZI biztonságosságát, előzetes hatásosságát és farmakokinetikáját olyan gyermekeken és serdülőkön vizsgálták, akik előrehaladott rosszindulatú szolid tumorokban (kivéve a központi idegrendszer elsődleges daganatait) szenvedtek és rendelkezésre álló standard kezelés hiányában betegségük progrediált. A vizsgálatba 50 gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be, akiknek életkora 1 és betöltött 18. életév közötti volt és akiket a következő elsődleges tumor csoportokba soroltak: neuroblastoma, szolid tumor és szarkóma. A betegek 4 hetente intravénásan adott 20 mg/ttkg IMFINZI-t vagy 30 mg/ttkg IMFINZI-t kaptak 1 mg/ttkg tremelimumabbal kombinációban 4 cikluson keresztül, amit 4 hetente adott IMFINZI-monoterápia követett. A dóziskereső szakaszban az IMFINZI és tremelimumab kombinációs kezelést egy egyszeri IMFINZI ciklus előzte meg; 8 betegnél a kezelést ezen szakaszban, azaz még a tremelimumab beadása előtt, felfüggesztették. Így, a vizsgálatba bevont 50 beteg közül 42 kapott IMFINZI-t tremelimumabbal kombinációban és 8 kapott kizárólag IMFINZI-t. A dózisnövelő szakaszban, a válaszarány-elemzésbe bevonható betegek csoportjában az ORR 5,0% (1/20 beteg) volt. Az IMFINZI és tremelimumab biztonságossági profiljában a felnőtt betegeknél megfigyelthez képest új biztonságossági szignált nem figyeltek meg. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A durvalumab farmakokinetikája (PK) mind az önállóan beadott IMFINZI, mind a kemoterápiával kombinációban, valamint tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban, illetve tremelimumabbal, továbbá platinaalapú kemoterápiával, azt követően pedig olaparibbal történő együttes beadás után értékelték.

A durvalumab farmakokinetikáját 2903, szolid tumoros betegnél vizsgálták, kettő‑, három‑ vagy négyhetente egyszer, intravénásan adott 0,1‑20 mg/ttkg‑os dózistartományban monoterápiaként. A farmakokinetikai expozíció a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekedett (nem lineáris farmakokinetika) a < 3 mg/ttkg‑os dózisok mellett, és a dózissal arányosan növekedett (lineáris farmakokinetika) a ≥ 3 mg/ttkg‑os dózisok mellett. A dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg a 16 héten került elérésre. Az 1878 durvalumab-monoterápiában részesülő beteggel végzett populációs farmakokinetikai analízis alapján a 2 hetenként adott, ≥ 10 mg/ttkg‑os dózistartományban a dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogat (Vss) geometriai átlaga 5,64 l volt. A durvalumab clearance‑e (CL) idővel csökkent, ami a 365. napon 8,16 ml/órás geometriai átlag dinamikus egyensúlyi állapotú clearance‑t (CLss) eredményezett; a CLss‑csökkenést nem tartják klinikailag jelentősnek. A clearance‑en alapuló terminális felezési idő (t1/2) megközelítőleg 18 nap volt. Nem volt klinikailag jelentős különbség az önállóan beadott durvalumab és a kemoterápiával, valamint tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával, illetve temelimumabbal, továbbá platinaalapú kemoterápiával, azt követően pedig olaparibbal kombinációban beadott durvalumab farmakokinetikája között. A durvalumab elsődleges eliminációs útvonala a reticuloendothelialis rendszeren vagy a célpont mediálta eloszláson keresztüli fehérje katabolizmus.

Különleges betegcsoportok

Az életkornak (19-96 év), a testtömegnek (31‑149 kg), a nemi hovatartozásnak, a pozitív gyógyszerellenes antitest (ADA) státusznak, az albuminszinteknek, az LDH‑szinteknek, a kreatininszinteknek, az oldható PD‑L1‑nek, a tumortípusnak, a rassznak vagy az ECOG státusznak nem volt klinikailag jelentős hatása a durvalumab farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Az enyhe (kreatinin‑clearance (CrCL) 60–89 ml/perc) és a közepesen súlyos vesekárosodásnak (kreatinin‑clearance (CrCL) 30–59 ml) nem volt klinikailag jelentős hatása a durvalumab farmakokinetikájára. A súlyos vesekárosodásnak (CrCL 15–29 ml/perc) a durvalumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert, viszont mivel az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a vesén keresztül választódnak ki, a vesefunkcióban bekövetkező változás várhatóan nem befolyásolja a durvalumab expozícióját.

Májkárosodás

Az enyhe (bilirubin ≤ ULN és a GOT > ULN vagy a bilirubin > 1,0‑1,5 × ULN és bármilyen GOT-érték) vagy közepesen súlyos májkárosodásnak (bilirubin > 1,5‑3 × ULN és bármilyen GOT-érték) nem volt klinikailag jelentős hatása a durvalumab farmakokinetikájára. A súlyos májkárosodásnak (bilirubin > 3,0 × ULN és bármilyen GOT-érték) a durvalumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert, viszont mivel az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a májon keresztül választódnak ki, a májfunkcióban bekövetkező változás várhatóan nem befolyásolja a durvalumab expozícióját.

Gyermekek és serdülők

A tremelimumabbal kombinációban adott durvalumab farmakokinetikáját 50, 1 és betöltött 18. életév közötti beteg adatai alapján, a D419EC00001 vizsgálatban értékelték. A betegek 4 hetente intravénásan adott 20 mg/ttkg durvalumabot vagy 30 mg/ttkg durvalumabot kaptak 1 mg/ttkg tremelimumabbal kombinációban 4 cikluson keresztül, amit 4 hetente adott durvalumab-monoterápia követett. Populációs PK elemzés alapján, a durvalumab szisztémás expozíciója a 4 hetente 20 mg/ttkg durvalumabot kapó, ≥35 kg testtömegű, gyermek- és serdülőkorú betegeknél a 4 hetente 20 mg/ttkg durvalumabot kapó felnőttekéhez hasonló volt, míg a 4 hetente 30 mg/ttkg durvalumabot kapó, ≥35 kg testtömegű, gyermek- és serdülőkorú betegeknél az expozíció a 4 hetente 20 mg/ttkg durvalumabot kapó felnőttekkel összehasonlítva 1,5-szer magasabb volt. A 4 hetente 30 mg/ttkg durvalumabot kapó, <35 kg testtömegű, gyermek- és serdülőkorú betegek esetében a szisztémás expozíció a 4 hetente 20 mg/ttkg durvalumabot kapó felnőttekéhez hasonló volt.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Karcinogenitás és mutagenitás

A durvalumab karcinogén és genotoxikus potenciálját nem értékelték.

Reprodukciós toxicitás

Amint arról a szakirodalomban is beszámoltak, a PD‑1/PD‑L1 útvonal központi szerepet játszik a vemhesség megőrzésében azáltal, hogy fenntartja a magzattal szembeni anyai immuntoleranciát, és egér allogén vemhességi modellekben kimutatták, hogy a PD‑L1 szignalizáció megszakítása a magzati veszteség növekedését eredményezi. Reprodukciós állatkísérletekben a durvalumab vemhes cynomolgus majmoknak a vemhesség igazolásától az ellésig történő adása, a durvalumab 10 mg/ttkg‑os klinikai dózisa mellett megfigyelt expozíciós szint megközelítőleg 18‑szorosa mellett (az AUC alapján) posztnatális transzferrel járt, de nem okozott anyai toxicitást vagy az embryofoetalis fejlődésre, a vemhesség kimenetelére vagy a posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásokat. Cynomolgus majmoknál 28 nappal az ellés után elhanyagolható szintű durvalumabot találtak az anyatejben.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

hisztidin

hisztidin‑hidroklorid‑monohidrát

trehalóz‑dihidrát

poliszorbát 80

injekcióhoz való víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígított oldat

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása legfeljebb 30 napig 2 °C – 8 °C‑on és legfeljebb 24 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C‑on) bizonyított az elkészítés időpontjától számítva.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor hígítás után a tárolási idő és annak körülményei a felhasználó felelőssége, és ez nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C között, vagy a 12 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C‑on), kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti csomagolásban.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Az IMFINZI kétféle kiszerelésben kapható:

2,4 ml (összesen 120 mg durvalumabot tartalmazó) koncentrátum egy elasztomer zárással és szürke, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, I. típusú üveg injekciós üvegben. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

10 ml (összesen 500 mg durvalumabot tartalmazó) koncentrátum egy elasztomer zárással és fehér, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, I. típusú üveg injekciós üvegben. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az oldat elkészítése

Az IMFINZI egyadagos injekciós üvegben kerül forgalomba, és nem tartalmaz semmilyen tartósítószert, aszeptikus technikát kell alkalmazni.

* A gyógyszert meg kell nézni, hogy nem tartalmaz‑e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött‑e el. Az IMFINZI tiszta vagy opálos, és színtelen vagy világossárga oldat. Dobja el az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskék észlelhetők benne. Ne rázza az injekciós üveget!
* Az IMFINZI injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges térfogatot, és juttassa be egy 9 mg/ml‑es (0,9%‑os) nátrium‑klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml‑es (5%‑os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot. A hígított oldat végső koncentrációja 1 mg/ml és 15 mg/ml között kell legyen. Az oldat nem fagyasztható, és nem rázható fel!
* Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt részt ki kell dobni.

Alkalmazás

* Az oldatot egy steril, alacsony fehérjemegkötésű, 0,2 vagy 0,22 mikronos, beépített szűrőt tartalmazó infúziós szereléken keresztül adja be intravénásan, 1 óra alatt.
* Ne adjon egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Svédország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1322/002 120 mg injekciós üveg

EU/1/18/1322/001 500 mg injekciós üveg

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. április 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**II. MELLÉKLET**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓi ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Frederick Manufacturing Center (FMC)

633 Research Court

Frederick,

Maryland

21703

Egyesült Államok

Samsung Biologics Co. Ltd

300, Songdo bio-daero

Yeonsu-gu,

Incheon, 21987

Koreai Köztársaság

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65

88397 Biberach An Der Riss

Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE‑152 57 Södertälje

Svédország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

* **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ feltételek vagy korlátozások

* **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

* ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
* ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
* **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

|  |  |
| --- | --- |
| **Leírás** | **Lejárat napja** |
| Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): Primer előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinomában szenvedő, szisztémás kezelésre alkalmas felnőtt betegeknél, a karboplatinnal és paklitaxellel kombinált durvalumabbal végzett első vonalbeli kezelés hosszú távú hatásosságának további meghatározása, amely után fenntartó kezelésként mismatch repair deficiens (dMMR) státusz esetén durvalumab-monoterápiát, mismatch repair proficiens (pMMR) státusz esetén olaparibbal kombinációban alkalmazott durvalumab-terápiát alkalmaztak, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a D9311C00001 (DUO-E) III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat OS analízisének második interim és végső eredményeit. | **OS második interim analízise:**  2025. december  **OS végső analízise:**  2026. december |
| Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): A recidíva nagy kockázatának kitett, reszekálható NSCLC-ben szenvedő felnőttek kezelésére neoadjuváns kezelésként platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott IMFINZI és ezt követően adjuváns kezelésként monoterápiában adott IMFINZI hosszú távú hatásosságának további meghatározása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, nemzetközi vizsgálat, a D9106C00001 (AEGEAN) vizsgálat végső OS analízisének eredményeit. | **OS végső analízise:**  2029. 2. negyedév |

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONDOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

durvalumab

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A koncentrátum 50 mg durvalumabot tartalmaz milliliterenként.

Egy 2,4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 120 mg durvalumabot tartalmaz.

Egy 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 500 mg durvalumabot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin‑hidroklorid‑monohidrát, trehalóz‑dihidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

1 injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1322/002 120 mg injekciós üveg

EU/1/18/1322/001 500 mg injekciós üveg

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

IMFINZI 50 mg/ml steril koncentrátum

durvalumab

iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

**6. EGYÉB**

AstraZeneca AB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**IMFINZI 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz**  
durvalumab

**Mielőtt elkezdené kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
* Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az IMFINZI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók az IMFINZI beadása előtt

3. Hogyan adják be Önnek az IMFINZI‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az IMFINZI‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer az IMFINZI és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az IMFINZI a durvalumab hatóanyagot tartalmazza, ami egy monoklonális antitest, egy fehérje típus, amit úgy terveztek, hogy felismerjen a szervezetben egy specifikus célpontot. Az IMFINZI úgy hat, hogy segíti az Ön immunrendszerét a daganat leküzdésében.

Az IMFINZI‑t a tüdőrák egy bizonyos formájának, a nem kissejtes tüdőráknak (NSCLC) a kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Akkor alkalmazzák önállóan, amikor a nem kissejtes tüdőrák:

* szétterjedt a tüdején belül, és műtétileg nem lehet eltávolítani, és
* reagált vagy stabilizálódott egy kemoterápiával és sugárkezeléssel végzett kezdeti terápiára.

Akkor alkalmazzák tremelimumabbal és kemoterápiával együtt, amikor a nem kissejtes tüdőrák:

* szétterjedt mindkét tüdőfélen belül (és/vagy átterjedt a test más részeire), műtétileg nem lehet eltávolítani, és
* nem mutatott elváltozást (mutációt) az EGFR (epidermális növekedési faktor receptor) vagy ALK (anaplasztikus limfóma kináz) génekben.

Műtét előtt platinaalapú kemoterápiával együtt (neoadjuváns kezelés), műtét után pedig önmagában (adjuváns kezelés) alkalmazzák, amikor a nem kissejtes tüdőrák:

* szétterjedt a tüdején belül, és műtéttel eltávolítható.

Az IMFINZI‑t a tüdőrák egy bizonyos formájának, a korlátozott stádiumú kissejtes tüdőráknak (LS-SCLC) a kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Akkor alkalmazzák, amikor az SCLC:

* műtéti eltávolítása nem történt meg, és
* kemoterápiával és besugárzással végzett, kezdeti kezelés után választ mutatott vagy stabillá vált.

Az IMFINZI‑t kemoterápiával együtt a tüdőrák egy bizonyos formájának, a kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőráknak (ES‑SCLC) a kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Akkor alkalmazzák, amikor a kissejtes tüdőrák:

* szétterjedt a tüdején belül (vagy átterjedt a test más részeire) és
* korábban nem kezelték.

Az IMFINZI-t kemoterápiával együtt alkalmazzák az epevezeték-daganat (kolangiokarcinóma) és epehólyagrák, összefoglaló néven az epeutak daganatában szenvedő felnőttek kezelésére. Akkor alkalmazzák, amikor az epeutak daganata:

* szétterjedt az epevezetékeken és az epehólyagon belül (vagy átterjedt a test más részeire).

Az IMFINZI-t önállóan vagy tremelimumabbal együtt alkalmazzák a májrák egy bizonyos formájának, az előrehaladott vagy nem reszekálható hepatocelluláris karcinómának (HCC) a kezelésére felnőtteknél. Akkor alkalmazzák, amikor a hepatocelluláris karcinóma:

* műtéti úton nem távolítható el (nem reszekálható), és
* szétterjedhetett a máján belül vagy átterjedhetett a test más részeire.

Az IMFINZI-t a méhtestrák egy olyan formájának (endometrium karcinóma) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, ami az eredeti daganaton kívül máshová is átterjedt vagy visszatért (kiújult). Kemoterápiával (karboplatinnal és paklitaxellel) együtt alkalmazzák, amelyet a következők követnek:

* IMFINZI önállóan, ha a daganat MMR-deficiens, vagy
* IMFINZI olaparibbal együtt, ha a daganat MMR-proficiens.

Egy vizsgálatot végeznek a méhtestrák MMR státuszának kiderítésére.

Ha bármilyen további kérdése van az IMFINZI hatásával vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha az IMFINZI egyéb daganatellenes gyógyszerekkel együtt kerül alkalmazásra, fontos, hogy olvassa el az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek betegtájékoztatóját is. Ha bármilyen kérdése van ezen gyógyszerekkel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

**2. Tudnivalók az IMFINZI beadása előtt**

**Nem kaphat IMFINZI‑t**

* ha allergiás a durvalumabra vagy a gyógyszer (6. „A csomagolás tartalma és egyéb információk” pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos ebben.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnek az IMFINZI‑t:

* ha egy autoimmun betegsége van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet immunrendszere a saját sejteket támadja meg);
* ha szervátültetésen esett át;
* ha tüdőbetegsége vagy légzési problémái vannak;
* ha májbetegsége van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor az IMFINZI beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Amikor IMFINZI‑t adnak Önnek, bizonyos súlyos mellékhatások jelentkezhetnek Önnél.

Ha az alábbiak bármelyike igaz Önnél, azonnal szóljon kezelőorvosának. Kezelőorvosa a még súlyosabb szövődmények megelőzésére és a tünetei enyhítésére más gyógyszereket adhat. Kezelőorvosa késleltetheti az IMFINZI következő adagját, vagy leállíthatja az IMFINZI‑kezelést, ha Önnek:

* **tüdőgyulladása van:** a tünetek közé tartozhat az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés, légszomj vagy mellkasi fájdalom;
* **májgyulladása van:** a tünetek közé tartozhat a hányinger, hányás, a csökkent éhségérzet, a has jobb oldalán jelentkező fájdalom, a bőr vagy a szemek fehér részének besárgulása, álmosság, sötét vizelet vagy a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások;
* **bélgyulladása van:** a tünetek közé tartozhat a hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés, olyan széklet, amely fekete, kátrányszerű, tapadós, vért vagy nyákot tartalmazó, az erős hasi fájdalom vagy nyomásérzékenység, a bélfal kilyukadása;
* **begyulladnak a mirigyei** (különösen a pajzsmirigy, a mellékvese, az agyalapi mirigy és a hasnyálmirigy): a tünetek közé tartozhat a gyors szívverés, a rendkívüli fáradtság, a testtömeg‑növekedés vagy testtömegcsökkenés, a szédülés vagy ájulás, a hajhullás, a hidegség érzés, a székrekedés, a nem múló fejfájás vagy a szokatlan fejfájás, hasi fájdalom, hányinger és hányás;
* **1‑es típusú cukorbetegsége van**: a tünetek közé tartozhat a magas vércukorszint, a szokásosnál erősebb éhség vagy szomjúság, a szokottnál gyakoribb vizeletürítés, a gyors és mély légzés, a zavartság, vagy az édes illatú lehelet, az édes vagy fémes íz a szájban vagy a vizelet, illetve az izzadtság szagának megváltozása;
* **vesegyulladása van**: a tünetek közé tartozhat az ürített vizelet mennyiségének csökkenése;
* **bőrgyulladása van**: a tünetek közé tartozhat a bőrkiütés, a viszketés, a bőr felhólyagosodása vagy a szájüreg vagy más nyálkahártyák kifekélyesedése;
* **szívizomgyulladása van**: a tünetek közé tartozhat a mellkasi fájdalom, a légszomj vagy a szívritmuszavar;
* **izomgyulladása vagy izomproblémája van**: a tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, izommerevség vagy izomgyengeség vagy az izmok gyors kifáradása;
* **gerincvelő-gyulladása (transzverzális mielitisz) van**: a tünetek közé tartozhat a fájdalom, a zsibbadás, a bizsergés, illetve a kar vagy láb gyengesége; a húgyhólyagproblémák vagy bélproblémák, például a gyakoribb vizelési inger, a vizeletinkontinencia, a vizeletürítési nehézség és a székrekedés;
* **infúzióval összefüggő reakciói vannak**:a tünetek közé tartozhat a hidegrázás vagy remegés, a viszketés vagy bőrkiütés, a kipirulás, a légszomj vagy sípoló légzés, a szédülés vagy láz;
* **agyvelőgyulladása** **van** (enkefalitisz) **vagy fellép az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása** (agyhártyagyulladás vagy meningitisz): a tünetek közé tartozhatnak a görcsök, nyaki merevség, fejfájás, láz, hidegrázás, hányás, a szem fényérzékenysége, zavartság, aluszékonyság.
* **ideggyulladása van**: a tünetek közé tartozhat a fájdalom, gyengeség, a végtagok bénulása (Guillain–Barré-szindróma);
* **ízületi gyulladása van**: a tünetek közé tartozhat az ízületi fájdalom, duzzanat és/vagy merevség (immunmediált artritisz);
* **szemgyulladása van**: a tünetek közé tartozhat a szem pirossága, szemfájdalom, fényérzékenység és/vagy megváltozott látás (uveitisz);
* **alacsony a vérlemezkeszáma:** a tünetek közé tartozhat a vérzés (orrvérzés vagy ínyvérzés) és/vagy a véraláfutás;
* **vérvizsgálat során alacsony a vörösvértestszáma**: a tünetek közé tartozhat a légszomj, fáradtság, sápadt bőr és/vagy gyors szívverés. Ha az IMFINZI-t egy másik daganatellenes gyógyszerrel (olaparibbal) együtt alkalmazzák, az alacsony vörösvértestszám a tiszta vörösvértest aplázia (PRCA) jele is lehet, ami egy olyan betegség, amikor nem termelődnek vörösvértestek; vagy az autoimmun hemolitikus anémia (AIHA) kialakulására is utalhat, ami a vörösvértestek fokozott pusztulását jelenti.

Ha a fent felsorolt tünetek bármelyike fennáll Önnél, azonnal szóljon kezelőorvosának.

Az IMFINZI az Ön immunrendszerére fejti ki hatását. Testrészeinek gyulladását okozhatja. Ezen mellékhatások kockázata Önnél magasabb lehet, ha Ön valamilyen autoimmun betegségben szenved (olyan állapot, amelyben a szervezet saját sejtjeit támadja). Szintén tapasztalhatja autoimmun betegsége gyakori fellángolását, amely az esetek többségében enyhe lefolyású.

**Gyermekek és serdülők**

Az IMFINZI‑t 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem szabad alkalmazni, mivel ezeknél a betegeknél még nem vizsgálták.

**Egyéb gyógyszerek és az IMFINZI**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

**Terhesség**

* A gyógyszer alkalmazása terhesség alatt nem javasolt.
* Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, ha úgy véli, hogy terhes lehet, vagy ha terhességet tervez.
* Ha Ön olyan nő, aki teherbe eshet, akkor hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia amíg IMFINZI‑vel kezelik, és az utolsó adag után még legalább 3 hónapig.

**Szoptatás**

* Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat.
* Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy szoptathat-e az IMFINZI kezelés alatt vagy után.
* Nem ismert, hogy az IMFINZI bejut‑e az emberi anyatejbe.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy az IMFINZI befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Ugyanakkor, ha olyan mellékhatások jelentkeznek, amelyek befolyásolják a koncentrációs‑ és reakciókészségét, akkor gépjárművezetés és gépek kezelése közben óvatosnak kell lennie.

**3. Hogyan adják be Önnek az IMFINZI‑t?**

Az IMFINZI‑t egy tapasztalt orvos felügyelete alatt kórházban vagy rendelőben fogják beadni Önnek.

* Az IMFINZI ajánlott adagja 10 mg/testsúlykilogramm 2 hetente, 20 mg/testtömeg-kilogramm 4 hetente, 1120 mg 3 hetente, vagy 1500 mg 3 vagy 4 hetente.
* Kezelőorvosa az IMFINZI‑t egy infúzióban (cseppenként) fogja beadni a vénájába, körülbelül 1 óra alatt.
* Kezelőorvosa el fogja dönteni, hány kezelésre van szüksége.
* A daganat típusától függően az IMFINZI más daganatellenes gyógyszerekkel együtt is adható.
* Amikor az IMFINZI-t tremelimumabbal és kemoterápiával kombinálva alkalmazzák a tüdőrák kezelésére, elsőként a tremelimumabot fogja kapni, aztán az IMFINZI-t, majd a kemoterápiát.
* Amikor az IMFINZI-t kemoterápiával kombinálva alkalmazzák a tüdőrák vagy a méhtestrák kezelésére, elsőként az IMFINZI-t fogja kapni, aztán a kemoterápiás kezelést.
* Amikor az IMFINZI-t tremelimumabbal kombinálva alkalmazzák a májrák kezelésére, elsőként a tremelimumabot fogja kapni, aztán az IMFINZI-t.
* Kérjük, olvassa el a többi daganatellenes gyógyszer betegtájékoztatóját is, hogy megértse alkalmazásukat. Ha kérdése van ezen gyógyszerekkel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

**Ha elfelejtett elmenni a megbeszélt IMFINZI‑kezelésre**

* Azonnal hívja fel kezelőorvosát, hogy kapjon egy másik időpontot.
* Nagyon fontos, hogy egyetlen adagot se hagyjon ki ebből a gyógyszerből.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amikor IMFINZI‑t kap, bizonyos súlyos mellékhatások jelentkezhetnek Önnél (lásd 2. pont).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a következő, csak egyedül az IMFINZI-t kapó betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél:

**Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)**

* felső légúti fertőzések
* alulműködő pajzsmirigy, ami fáradtságot vagy testtömeg-növekedést okozhat
* köhögés
* hasmenés
* hasi fájdalom
* bőrkiütés vagy viszketés
* ízületi fájdalom (artralgia)
* láz

**Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* súlyos tüdőfertőzések (pneumonia)
* influenzaszerű betegség
* gombás szájfertőzés
* fog‑ és szájüregi lágyrészfertőzések
* túlműködő pajzsmirigy, ami gyors szívverést vagy testtömegcsökkenést okozhat
* a tüdők szöveteinek gyulladása (pneumonitisz)
* rekedt hang (diszfónia)
* májgyulladás, ami hányingert vagy csökkent éhségérzetet okozhat (hepatitisz)
* kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint)
* éjszakai verejtékezés
* izomfájdalom (mialgia)
* kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
* fájdalmas vizeletürítés (diszuria)
* az alsó végtagok vizenyője (perifériás ödéma)
* a gyógyszer infúziójára adott reakció, ami lázat vagy kipirulást okozhat.

**Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* alacsony vérlemezkeszám, melyet immunreakció okoz (immun trombocitopénia)
* a pajzsmirigy gyulladása (tireoiditisz)
* a mellékvesék által termelt hormonok elválasztásának csökkenése, ami fáradtságot idézhet elő
* az agyalapi mirigy alulműködése; az agyalapi mirigy gyulladása
* magas vércukorszinthez vezető állapot (1-es típusú diabétesz mellitusz)
* olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek és gyorsan fáradnak (miaszténia grávisz)
* agyvelőgyulladás (enkefalitisz)
* a szív gyulladása (miokarditisz)
* a tüdőszövet hegesedése
* a vékony‑ vagy a vastagbél gyulladása (kolitisz)
* hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
* bőrgyulladás (dermatitisz)
* vörös, viszkető, száraz, hámló foltok a megvastagodott bőrön (pikkelysömör)
* a bőr felhólyagosodása (pemfigoid)
* izomgyulladás (miozitisz)
* ízületi gyulladás (immunmediált artritisz)
* vesegyulladás (nefrítisz), ami csökkentheti a vizelet mennyiségét
* húgyhólyaggyulladás (cisztitisz). A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés

**Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* nagy mennyiségű vizelet ürítése és erőteljes szomjúság (diabétesz inszipidusz)
* szemgyulladás (uveitisz)
* az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása (meningitisz)
* cöliákia (amely a gluténtartalmú élelmiszerek fogyasztását követően kialakuló tünetekkel – például hasfájás, hasmenés és puffadás – jár)
* az izmok gyulladása, ami fájdalmat vagy merevséget okoz (polimialgia reumatika)
* az izmok és az erek gyulladása (polimiozitisz)

**Egyéb jelentett mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

* ideggyulladás (Guillain–Barré-szindróma)
* a gerincvelő egy részének gyulladása (transzverzális mielitisz)
* a hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek hiánya vagy mennyiségének csökkenése (exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség)

A következő további mellékhatásokról számoltak be a csak IMFINZI-t önmagában kapó betegeknél, a kemoterápiával együtt alkalmazott IMFINZI klinikai vizsgálataiban (a mellékhatások gyakorisága és súlyossága a kapott kemoterápiás készítményektől függően változhat):

**Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)**

* alacsony fehérvérsejtszám
* alacsony vörösvértestszám
* alacsony vérlemezkeszám
* hányinger; hányás; székrekedés
* hajhullás
* étvágycsökkenés
* fáradtság vagy gyengeség
* ideggyulladás, ami a karok és lábak zsibbadását, gyengeségét, bizsergő vagy égő fájdalmát okozza (perifériás neuropátia)

**Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* alacsony fehérvérsejtszám láz jeleivel (lázas neutropénia)
* a száj és az ajkak gyulladása (sztomatitisz)

**Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* alacsony vörösvértest-, fehérvérsejt- és vérlemezkeszám (pancitopénia)

A következő további mellékhatásokról számoltak be a csak IMFINZI-t önmagában kapó betegeknél, tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával együtt alkalmazott IMFINZI klinikai vizsgálataiban (a mellékhatások gyakorisága és súlyossága a kapott kemoterápiás készítményektől függően változhat):

**Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)**

* alacsony vörösvértestszám
* alacsony fehérvérsejtszám
* alacsony vérlemezkeszám
* étvágycsökkenés
* hányinger; hányás; székrekedés
* hajhullás
* fáradtság vagy gyengeség

**Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* alacsony fehérvérsejtszám láz jeleivel (lázas neutropénia)
* alacsony vörösvértestszám, fehérvérsejtszám és vérlemezkeszám (páncitopénia)
* ideggyulladás, ami a karok és lábak zsibbadását, gyengeségét, bizsergő vagy égő fájdalmát okozza (perifériás neuropátia)
* a száj vagy az ajkak gyulladása (sztomatitisz)
* kóros hasnyálmirigy-funkciós vizsgálati eredmények

**Egyéb jelentett mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

* a bélfal kilyukadása (bélperforáció)

A következő további mellékhatásokról számoltak be a csak IMFINZI-t önmagában kapó betegeknél, a tremelimumabbal együtt alkalmazott IMFINZI klinikai vizsgálataiban:

**Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* kóros hasnyálmirigy-funkciós vizsgálati eredmények

**Egyéb jelentett mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

* a bélfal kilyukadása (bélperforáció)

A következő további mellékhatásokról számoltak be a csak IMFINZI-t önmagában kapó betegeknél a platinaalapú kemoterápiával, majd olaparibbal együtt alkalmazott IMFINZI klinikai vizsgálataiban:

**Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)**

* alacsony vörösvértestszám
* alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia és leukopénia)
* alacsony vérlemezkeszám
* étvágycsökkenés
* ideggyulladás, ami a karok és lábak zsibbadását, gyengeségét, bizsergő vagy égő fájdalmát okozza (perifériás neuropátia)
* hányinger; hányás; székrekedés
* szédülés
* fejfájás
* az ételek ízének megváltozása (az ízérzékelés zavara)
* légszomj (diszpnoé)
* a száj vagy az ajkak gyulladása (sztomatitisz)
* hajhullás
* fáradtság vagy gyengeség

**Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* alacsony fehérvérsejtszám lázzal (lázas neutropénia)
* alacsony limfocitaszám (a fehérvérsejtek egyik típusa)
* allergiás reakciók
* emésztési zavarok vagy gyomorégés (diszpepszia)
* vérrög a mélyvénás rendszerben, jellemzően a lábakban (vénás trombózis), melynek tünetei lehetnek például a lábban jelentkező fájdalom vagy duzzanat
* a vörösvértest-képződés elégtelensége (tiszta vörösvértest aplázia), amely a következő tünetekkel járhat: légszomj, fáradtság, sápadt bőr vagy gyors szívverés

**Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

* alacsony vörösvértestszám, fehérvérsejtszám és vérlemezkeszám (páncitopénia)

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az IMFINZI‑t tárolni?**

Az IMFINZI-t egy kórházban vagy rendelőben fogják Önnek beadni, és a tárolásáért az egészségügyi szakember a felelős. A tárolási körülmények a következőek:

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha zavaros, elszíneződött, vagy látható részecskéket tartalmaz.

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az IMFINZI?**

A hatóanyag a durvalumab.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 50 mg durvalumabot tartalmaz milliliterenként.

Minden egyes injekciós üveg vagy 500 mg durvalumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumban, vagy 120 mg durvalumabot 2,4 ml koncentrátumban.

Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin‑hidroklorid‑monohidrát, trehalóz‑dihidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

**Milyen az IMFINZI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az IMFINZI koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy tartósítószer‑mentes, átlátszó vagy opálos, színtelen vagy enyhén sárga, látható részecskéktől mentes oldat.

1 db 2,4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget vagy 1 db 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kapható.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

AstraZeneca AB

SE‑151 85 Södertälje

Svédország

**Gyártó**

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE‑152 57 Södertälje

Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tel: +32 2 370 48 11 | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  Tel: +370 5 2660550 |
| **България**  АстраЗенека България ЕООД  Тел.: +359 24455000 | **Luxembourg/Luxemburg**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 |
| **Danmark**  AstraZeneca A/S  Tlf.: +45 43 66 64 62 | **Malta**  Associated Drug Co. Ltd  Tel: +356 2277 8000 |
| **Deutschland**  AstraZeneca GmbH  Tel: +49 40 809034100 | **Nederland**  AstraZeneca BV  Tel: +31 85 808 9900 |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | **Norge**  AstraZeneca AS  Tlf: +47 21 00 64 00 |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | **Österreich**  AstraZeneca Österreich GmbH  Tel: +43 1 711 31 0 |
| **España**  AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  Tel: +34 91 301 91 00 | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 |
| **France**  AstraZeneca  Tél: +33 1 41 29 40 00 | **Portugal**  AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 21 434 61 00 |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 |
| **Ireland**  AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  Tel: +353 1609 7100 | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 |
| **Italia**  AstraZeneca S.p.A.  Tel: +39 02 00704500 | **Suomi/Finland**  AstraZeneca Oy  Puh/Tel: +358 10 23 010 |
| **Κύπρος**  Αλέκτωρ Φαρµακευτική Λτδ  Τηλ: +357 22490305 | **Sverige**  AstraZeneca AB  Tel: +46 8 553 26 000 |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az infúzió elkészítése és beadása

* A beadás előtt a parenterálisan adandó gyógyszert meg kell nézni, hogy nem tartalmaz‑e szemcsés anyagot, és nem színeződött‑e el. A koncentrátum egy átlátszó vagy opálos, színtelen vagy enyhén sárga, látható részecskéktől mentes oldat. Dobja el az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskék észlelhetők benne.
* Ne rázza az injekciós üveget!
* Az injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges térfogatot, és juttassa be egy 9 mg/ml‑es (0,9%‑os) nátrium‑klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml‑es (5%‑os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, hogy hígított oldatot készítsen, melynek végső koncentrációja 1‑15 mg/ml közé essen. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
* A gyógyszert a hígítást követően azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos fagyasztani. A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása legfeljebb 30 napig 2 °C – 8 °C‑on és legfeljebb 24 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C‑on) bizonyított az elkészítés időpontjától számítva.
* Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor hígítás után a tárolási idő és annak körülményei a felhasználó felelőssége, és ez nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C között, vagy a 12 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C on), kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.
* Ha hűtőszekrénybe teszik, akkor az alkalmazás előtt az infúziós zsákot hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni. Az infúziós oldatot egy steril, alacsony fehérjemegkötésű, 0,2 vagy 0,22 mikronos, beépített szűrőn keresztül adja be intravénásan, 1 óra alatt.
* Ne adjon egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
* Az IMFINZI egyadagos kiszerelésű. Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt részt ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.