

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMFINZI 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 50 mg durvalumabo (*durvalumabum*).

Viename flakone (2,4 ml koncentrato) yra 120 mg durvalumabo.

Viename flakone (10 ml koncentrato) yra 500 mg durvalumabo.

Durvalumabas gaminamas žinduolių (kininio žiurkėnuko kiaušidžių) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Nuo skaidraus iki opalinio, nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvo tirpalas be matomų dalelių. Tirpalo *pH* yra maždaug 6,0, osmolališkumas – maždaug 400 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSCLC)

IMFINZI derinys su chemoterapija platinos pagrindu kaip neoadjuvantinis gydymas, po kurio kaip adjuvantinis gydymas skiriama monoterapija IMFINZI, skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems operuotinu nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (angl. *non-small cell lung cancer, NSCLC*), kai yra didelė ligos atkryčio rizika ir nėra epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor, EGFR*) mutacijų arba anaplatinės limfomos kinazės (ALK) geno sekos pokyčių (atrankos kriterijus žr. 5.1 skyriuje).

IMFINZI monoterapija skirta suaugusiųjų vietiškai išplitusio, neoperuotino nesmulkialąstelinio plaučių vėžio (angl. *non-small cell lung cancer, NSCLC*) gydymui, kai programuojamos ląstelių žūties ligando Nr. 1 (angl. *programmed cell death-ligand 1, PD-L1*) raiška nustatyta $\geq 1\%$ navikinių ląstelių ir onkologinė liga neprogresavo po chemoterapijos, kurios sudėtyje yra platinos vaistinių preparatų, ir spindulinio gydymo. (žr. 5.1 skyrių).

IMFINZI derinys su tremelimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu skirtas suaugusiųjų, sergančių metastazavusiu NSCLC, pirmosios eilės gydymui, kai nėra jautrinančių EGFR mutacijų ir ALK teigiamų mutacijų.

Smulkialąstelinis plaučių vėžys (SCLC)

Monoterapija IMFINZI yra skirta gydyti suaugusiems, sergantiems neišplitusiu smulkialąstelinio plaučių vėžiu (angl. *limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC*), kurių liga neprogresavo po chemospindulinio gydymo platinos pagrindu.

IMFINZI derinys su etopozidu ir karboplatina arba cisplatina yra skirtas suaugusiųjų išplitusio smulkialąstelinio plaučių vėžio (angl. *extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) pirmos eilės gydymui.

Tulžies takų vėžys (BTC)

IMFINZI derinys su gemcitabinu ir cisplatina yra skirtas suaugusiųjų neoperuotino arba metastazavusio tulžies takų vėžio (angl. *biliary tract cancer, BTC*) pirmos eilės gydymui.

Kepenų ląstelių karcinoma (HCC)

IMFINZI monoterapija skirta suaugusiųjų, sergančių išplitusia arba neoperuotina kepenų ląstelių karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma, HCC*), pirmosios eilės gydymui.

IMFINZI derinys su tremelimumabu skirtas suaugusiųjų, sergančių išplitusia arba neoperuotina kepenų ląstelių karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma, HCC*), pirmosios eilės gydymui.

Endometriumo vėžys

Pirmos eilės gydymas IMFINZI deriniu su karboplatina ir paklitakseliu skirtas suaugusioms pacientėms, kurioms yra diagnozuotas pirminis pažengęs ar atsinaujinęs endometriumo vėžys ir numatytas sisteminis gydymas, o po to – palaikomasis gydymas:

- IMFINZI monoterapija skirta gydyti endometriumo vėžį, kai yra neatitikimų taisymo trūkumas (angl. *mismatch repair deficient, dMMR*);
- IMFINZI derinys su olaparibu skirtas gydyti endometriumo vėžį, kai neatitikimų taisymas yra nepažeistas (angl. *mismatch repair proficient, pMMR*).

Raumenis infiltruojantis šlapimo pūslės vėžys (angl. *Muscle Invasive Bladder Cancer, MIBC*)

Neoadjuvantinis gydymas IMFINZI deriniu su gemcitabinu ir cisplatina, po kurio skiriamas adjuvantinis gydymas monoterapija IMFINZI, yra skirtas suaugusiems, sergantiems rezekuotinu raumenis infiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu (*MIBC*).

Skrandžio arba skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinoma (angl. *Gastric or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma, GC/GEJC*)

IMFINZI derinys su FLOT (fluorouracilas, leukovorinas, oksaliplatina, docetakselis) chemoterapija kaip neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas, po to skiriant adjuvantinę monoterapiją IMFINZI, skirtas suaugusiųjų, sergančių operabilia skrandžio arba skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinoma, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Pacientų, sergančių vietiškai išplitusiu *NSCLC*, *PD-L1* tyrimai

Pacientus, sergančius vietiškai išplitusiu *NSCLC*, reikia validuotu mėginiu ištirti dėl gydymo tikslingumo pagal *PD-L1* raišką navike (žr. 5.1 skyrių).

MMR tyrimas endometriumo vėžiu sergančioms pacientėms

Validuotu testu reikia ištirti endometriumo vėžiu sergančių pacienčių naviko *MMR* būklę (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojamos IMFINZI monoterapijos ir sudėtinio gydymo dozės pateikiamos 1 lentelėje. IMFINZI infuzuojamas į veną per 1 val.

Apie IMFINZI vartojimą kartu su kitais vaistiniais preparatais žr. jų charakteristikų santraukose (PCS).

1 lentelė. Rekomenduojamos IMFINZI monoterapijos ir sudėtinio gydymo dozės

Indikacija	Rekomenduojama IMFINZI dozė	Gydymo trukmė
Monoterapija		
Vietiskai išplitęs <i>NSCLC</i>	10 mg/kg kas 2 savaites arba 1 500 mg kas 4 savaites ^a	Kol liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba daugiausia 12 mėn. ^b
<i>LS-SCLC</i>	1 500 mg kas 4 savaites ^a	Kol liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba daugiausia 24 mėn.
<i>HCC</i>	1 500 mg kas 4 savaites ^a	Kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.
Sudėtinis gydymas		
Operuotinas <i>NSCLC</i>	1 500 mg ^c kartu su chemoterapija platinos pagrindu kas 3 savaites iki 4 kursų prieš chirurginę operaciją, vėliau – monoterapija 1 500 mg doze kas 4 savaites iki 12 kursų po chirurginės operacijos.	Neoadjuvantinio gydymo etapas: kol liga pradės progresuoti ir dėl progresavimo nebus galima atlikti definityvinės chirurginės operacijos arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Adjuvantinio gydymo etapas: kol pasireikš atkrytis, nepriimtinas toksinis poveikis arba daugiausia 12 kursų po chirurginės operacijos.
Metastazavęs <i>NSCLC</i>	<u>Taikant platinos chemoterapiją</u> 1 500 mg ^d kartu su 75 mg ^d tremelimumabo ir chemoterapija platinos pagrindu kas 3 savaites (21 dieną) 4 kursus (12 savaitių). <u>Po platinos chemoterapijos</u> 1 500 mg kas 4 savaites monoterapijai ir palaikomoji pemetreksedo dozė histologinių duomenų pagrindu ^e kas 4 savaites. Penktą tremelimumabo 75 mg dozę ^{f,g} reikia suleisti 16-ą savaitę kartu su IMFINZI.	Kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.
<i>ES-SCLC</i>	1 500 mg ^h kartu su chemoterapija kas 3 savaites (21 dieną) iš viso 4 kursus, paskui 1 500 mg kas 4 savaites monoterapijai.	Kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Indikacija	Rekomenduojama IMFINZI dozė	Gydymo trukmė
<i>BTC</i>	1 500 mg ⁱ kartu su chemoterapija kas 3 savaites (21 dieną) iki 8 kursų, paskui 1 500 mg kas 4 savaites monoterapijai.	Kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.
<i>HCC</i>	IMFINZI 1 500 mg ^j kartu su viena 300 mg ^j tremelimumabo doze pirmojo gydymo kurso pirmą dieną, paskui vien IMFINZI kas 4 savaites.	Kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.
Endometriumo vėžys	1 120 mg dozė kartu su karboplatina ir paklitakseliu kas 3 savaites (21 dieną) ne mažiau kaip 4 ciklus ir ne daugiau kaip 6 ciklus, po to vartoti IMFINZI 1 500 mg ^k monoterapijos dozę kas 4 savaites (<i>dMMR</i> pacientėms) arba kartu su 300 mg olaparibo doze du kartus per parą (<i>pMMR</i> pacientėms)	Kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.
<i>MIBC</i>	1 500 mg ^l dozė kartu su chemoterapija kas 3 savaites 4 ciklus prieš chirurginę operaciją, po to – monoterapija 1 500 mg ^l doze kas 4 savaites 8 ciklus po operacijos.	Neoadjuvantinio gydymo fazė: kol liga pradės progresuoti ir dėl to nebus galima atlikti galutinės chirurginės operacijos arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Adjuvantinio gydymo fazė: kol liga atsinaujins, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba ilgiausiai 8 ciklus po operacijos.
<i>GC/GEJC</i>	1 500 mg ^m dozė kartu su FLOT chemoterapija kas 4 savaites iki 2 ciklų prieš chirurginę operaciją, po to – 1 500 mg ^m dozė kartu su FLOT chemoterapija kas 4 savaites iki 2 ciklų, o vėliau – monoterapija 1 500 mg doze kas 4 savaites iki 10 ciklų. Iš viso – iki 12 ciklų po chirurginės operacijos.	Neoadjuvantinio gydymo fazė: kol liga pradės progresuoti ir dėl to nebus galima atlikti galutinės chirurginės operacijos arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Adjuvantinio gydymo fazė: kol liga pradės progresuoti arba atsinaujins, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba ilgiausiai 12 ciklų po chirurginės operacijos.

- ^a Pacientams, kurių kūno svoris ≤ 30 kg, būtina dozuoti pagal kūno svorį: skiriama 10 mg/kg IMFINZI kas 2 savaites arba 20 mg/kg kas 4 savaites monoterapijai, kol kūno svoris pasidarys didesnis kaip 30 kg.
- ^b Nustačius pradinių ligos progresavimo duomenų pacientams, kurių klinikinė būklė stabili, gydymą rekomenduojama tęsti tol, kol bus patvirtintas ligos progresavimas.
- ^c Pacientams, sergantiems operuotinu *NSCLC*, kurių kūno svoris yra 30 kg ar mažesnis, IMFINZI turi būti dozuojamas pagal kūno svorį (skiriama 20 mg/kg dozė). Kartu su chemoterapija platinos pagrindu skiriama vartoti 20 mg/kg dozė kas 3 savaites (21 dieną), o po operacijos – monoterapija 20 mg/kg doze kas 4 savaites, kol kūno svoris padidėja iki didesnio kaip 30 kg.
- ^d Metastazavusiu *NSCLC* sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra 30 kg ar mažesnis, IMFINZI dozuojamas pagal kūno svorį – skiriama 20 mg/kg, kol kūno svoris padidėja iki didesnio kaip 30 kg. Pacientams, kurių kūno svoris yra 34 kg ar mažesnis, tremelimumabas dozuojamas pagal kūno svorį – skiriama 1 mg/kg, kol kūno svoris padidėja iki didesnio kaip 34 kg.
- ^e Reikia įvertinti tikslingumą skirti pemetreksedo palaikomajam gydymui neplokščialąsteliniais navikais sergančių pacientų, kurie chemoterapijos platinos pagrindu etape buvo gydomi pemetreksedu ir karboplatina ar ciplatina.
- ^f Atidėjus vieną ar kelias dozes, penktąją tremelimumabo galima suleisti pasibaigus 16-ai savaitei, kartu su IMFINZI.
- ^g Pacientams, gavusiems mažiau kaip 4 chemoterapijos platinos pagrindu kursus, likę gydymo tremelimumabu kursai (iš viso iki 5) skiriami po platinos chemoterapijos etapo kartu su IMFINZI.
- ^h *ES-SCLC* sergantiems pacientams, kurių kūno svoris ≤ 30 kg, būtina dozuoti pagal kūno svorį: iš pradžių skiriama 20 mg/kg IMFINZI kas 3 savaites (21 dieną) kartu su chemoterapija, paskui – 20 mg/kg kas 4 savaites monoterapijai, kol kūno svoris padidėja iki didesnio kaip 30 kg.
- ⁱ *BTC* sergantiems pacientams, kurių kūno svoris ≤ 36 kg, IMFINZI būtina dozuoti pagal kūno svorį: iš pradžių skiriama 20 mg/kg IMFINZI kas 3 savaites (21 dieną) kartu su chemoterapija, paskui – 20 mg/kg kas 4 savaites monoterapijai, kol kūno svoris padidėja iki didesnio kaip 36 kg.
- ^j *HCC* sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra 30 kg ar mažesnis, IMFINZI dozuojamas pagal kūno svorį – skiriama 20 mg/kg, kol kūno svoris padidėja iki didesnio kaip 30 kg. Pacientams, kurių kūno svoris yra 40 kg ar mažesnis, tremelimumabas dozuojamas pagal kūno svorį – skiriama 4 mg/kg, kol kūno svoris padidėja iki didesnio kaip 40 kg.
- ^k Endometriumo vėžiu sergančioms pacientėms, kurių kūno svoris yra 30 kg ar mažesnis, palaikomojo gydymo fazės metu reikia vartoti pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri atitinka IMFINZI 20 mg/kg, kol kūno svoris padidėja iki didesnio kaip 30 kg.
- ^l *MIBC* sergantiems pacientams, kurių kūno svoris yra 30 kg ar mažesnis, reikia vartoti pagal kūno masę apskaičiuotą dozę, kuri atitinka IMFINZI 20 mg/kg.
- ^m Pacientams, kuriems yra diagnozuota *GC/GEJC*, kurių kūno masė yra 30 kg ar mažesnė, reikia skirti pagal kūno masę apskaičiuotą 20 mg/kg IMFINZI dozę.

Didinti arba mažinti dozės nerekomenduojama. Atsižvelgiant į individualų vaistinio preparato saugumą ir toleravimą, gali tekti atidėti arba visam laikui nutraukti jo vartojimą, žr. 2 lentelę.

Imuninės ir neimuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų koregavimo rekomendacijos pateikiamos 2 lentelėje (žr. 4.4 skyrių – ten rasite daugiau valdymo rekomendacijų, stebėjimo ir vertinimo informacijos).

2 lentelė. Gydymo modifikavimas, IMFINZI vartojant vieną arba kartu su kitais vaistiniais preparatais

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumo laipsnis ^a	Vartojimo modifikavimas
Imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos		
Imuninės kilmės pneumonitas ir (ar) intersticinė plaučių liga	2 laipsnio	Atidėti vartojimą.
	3 ar 4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumo laipsnis ^a	Vartojimo modifikavimas
Imuninės kilmės hepatitas	ALT arba AST > 3 - ≤ 5 x VNR ir arba bendrojo bilirubino > 1,5 - ≤ 3 x VNR	Atidėti vartojimą.
	ALT arba AST > 5 - ≤ 10 x VNR	Atidėti IMFINZI dozę ir visam laikui nutraukti tremelimumabo vartojimą (jei vartojamas).
	Vienu metu ALT ar AST > 3 x VNR ir bendrojo bilirubino > 2 x VNR ^b	Visam laikui nutraukti vartojimą.
	ALT arba AST > 10 x VNR arba bendrojo bilirubino > 3 x VNR	
Imuninės kilmės hepatitas <i>HCC</i> sergantiems pacientams (arba antrinis navikinis kepenų pažeidimas su pakitusiais pradiniais rodikliais) ^c	ALT arba AST > 2,5 - ≤ 5 x PRD ir ≤ 20 x VNR	Atidėti vartojimą.
	ALT arba AST > 5 - 7 x PRD ir ≤ 20 x VNR arba kartu ALT ar AST 2,5 - 5 x PRD ir ≤ 20 x VNR bei bendrojo bilirubino > 1,5 - < 2 x VNR ^b	Atidėti IMFINZI dozę ir visam laikui nutraukti tremelimumabo vartojimą (jei vartojamas).
	ALT arba AST > 7 x PRD arba > 20 x VNR (kas anksčiau) arba bilirubino > 3 x VNR	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Imuninės kilmės kolitas arba viduriavimas	2 laipsnio	Atidėti vartojimą.
	3 laipsnio (kai taikoma monoterapija IMFINZI)	Atidėti vartojimą.
	3 laipsnio (IMFINZI vartojant kartu su tremelimumabu)	Visam laikui nutraukti tremelimumabo vartojimą ^d .
	4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Žarnų perforacija ^e	BET KURIO laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.
Imuninė hipertirozė, tiroiditas	2-4 laipsnio	Atidėti vartojimą, kol stabilizuosisi klinikinė būklė.

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumo laipsnis ^a	Vartojimo modifikavimas
Imuninė hipotirozė	2-4 laipsnio	Vartojimo keisti nereikia.
Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas arba hipofizitas / hipopituizarizmas	2-4 laipsnio	Atidėti vartojimą, kol stabilizuosis klinikinė būklė.
Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas	2-4 laipsnio	Vartojimo keisti nereikia.
Imuninės kilmės nefritas	2 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 1,5-3 x VNR arba > 1,5-3 x pradinė	Atidėti vartojimą.
	3 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 3 x pradinė arba > 3-6 x VNR;	Visam laikui nutraukti vartojimą.
	4 laipsnio, kai kreatinino koncentracija serume > 6 x VNR	
Imuninės kilmės išbėrimas arba dermatitas, įskaitant pemfigoidą (įskaitant pemfigoidą)	2 laipsnio ilgiau kaip 1 savaitę	Atidėti vartojimą.
	3 laipsnio	
	4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Imuninės kilmės miokarditas	2-4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Imuninis miozitas ar polimiozitas, ar rabdomiolizė	2 ar 3 laipsnio	Atidėti vartojimą ^f .
	4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Su infuzija susijusios reakcijos	1 ar 2 laipsnio	Nutraukti arba sulėtinti infuziją.
	3 ar 4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Infekcija	3 ar 4 laipsnio	Atidėti vartojimą, kol stabilizuosis klinikinė būklė.

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumo laipsnis ^a	Vartojimo modifikavimas
Imuninės kilmės sunkioji miastenija	2-4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Imuninės kilmės skersinis mielitas	Bet kurio laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Imuninės kilmės meningitas	2 laipsnio	Atidėti vartojimą.
	3-4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.
Imuninės kilmės encefalitas	2-4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.
Imuninės kilmės <i>Guillain-Barré</i> sindromas	2-4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą.
Kitos imuninės nepageidaujamos reakcijos ^g	2 ar 3 laipsnio	Atidėti vartojimą.
	4 laipsnio	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Neimuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos		
Eritropoezės ląstelių aplazija (angl. <i>pure red cells aplasia, PRCA</i>) ^h	Visų laipsnių	Visam laikui nutraukti vartojimą.
Kitos neimuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos	2 ir 3 laipsnio	Atidėti eilinę dozę, kol jos pasidarys ≤ 1 laipsnio arba kaip iš pradžių.
	4 laipsnio	Visam laikui baigti vartojimą. ⁱ

^a Bendri nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, 4.03 versija. ALT – alaninaminotransferazė, AST – aspartataminotransferazė, VNR – viršutinė normos riba. PRD – pradinis rodiklis.

^b Nustačius kitą sutrikimų priežastį, reikia laikytis tokių rekomendacijų kaip padidėjus AST ar ALT aktyvumui, bet nepadidėjus bilirubino koncentracijai.

^c Jeigu paciento, kurio kepenys pažeistos, AST ir ALT aktyvumas iš pradžių buvo lygus VNR arba mažesnis, tai durvalumabo vartojimo nutraukimas ar baigimas visam laikui vykdomas, laikantis hepatitui be kepenų pažeidimo taikomų rekomendacijų.

^d Pasireiškus 3 laipsnio nepageidaujamai reakcijai, gydymą tremelimumabu reikia nutraukti visam laikui, o gydymą durvalumabu galima atnaujinti, kai reiškinys išnyksta.

^e Ši nepageidaujama reakcija užfiksuota tik vartojant IMFINZI kartu tremelimumabu.

^f IMFINZI vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jeigu per 30 dienų nepageidaujama reakcija nepalengvėja iki ≤ 1 laipsnio arba yra kvėpavimo nepakankamumo požymių.

^g Įskaitant imuninę trombocitopeniją, pankreatitą, imuninės kilmės artritą, uveitą, neinfekcinę cistitą ir reumatinę polimialgiją.

^h Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą buvo susijusi tik su palaikomuoju gydymu olaparibu kartu su IMFINZI po gydymo IMFINZI kartu su chemoterapija platinos pagrindu.

ⁱ Išskyrus 4 laipsnio laboratorinių tyrimų duomenų nukrypimus, dėl kurių sprendimas nutraukti gydymą turi būti pagrįstas lydinčiais klinikiniais požymiais ir (arba) simptomais bei klinikiniu įvertinimu.

Priklausomai nuo nepageidaujamos reakcijos sunkumo, reikia laikinai atidėti IMFINZI ir (arba) tremelimumabo vartojimą ir skirti kortikosteroidų (žr. 4.4 skyrių). Laikina nutrauktą IMFINZI ir (arba) tremelimumabo vartojimą galima atnaujinti per 12 savaičių nepageidaujamoms reakcijoms

palengvėjus iki ≤ 1 laipsnio ir sumažinus kortikosteroido paros dozę iki ≤ 10 mg prednizono arba lygiavertės kito kortikosteroido dozės. IMFINZI ir tremelimumabo vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jeigu atsinaujintų 3 laipsnio (stipriai išreikšta) imuninės kilmės nepageidaujama reakcija arba pasireikštų bet kokia 4 laipsnio (pavojinga gyvybei) imuninės kilmės nepageidaujama reakcija, išskyrus endokrinopatijas, kontroliuojamas pakeičiamąja hormonų terapija.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems (65 metų ir vyresniems) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, IMFINZI dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientų, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, duomenų išvadoms dėl šios populiacijos yra per mažai (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, IMFINZI dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi sunkiai, duomenų išvadoms dėl šios populiacijos per mažai (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

IMFINZI saugumas ir veiksmingumas *NSCLC*, *SCLC*, *BTC*, *HCC*, endometriumo vėžiu ar *GC/GEJC* sergantiems vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra. Tirtas IMFINZI derinio su tremelimumabu poveikis ne pagal registruotas indikacijas, t. y. 1–17 metų vaikams, sergantiems neuroblastoma, solidiniais navikais ar sarkoma, tačiau gauti duomenys neleidžia daryti išvados, kad nauda yra didesnė už riziką. Turimi duomenys aprašyti 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

IMFINZI yra skirtas leisti į veną. Jo tirpalas infuzuojamas į veną per 1 val. (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

IMFINZI kartu su chemoterapija

Kai IMFINZI skiriamas vartoti kartu su chemoterapija, IMFINZI suleidžiamas tą pačią dieną prieš chemoterapiją.

IMFINZI kartu su tremelimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu

IMFINZI vartojant kartu su tremelimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu, tą pačią dieną iš pradžių suleidžiamas tremelimumabas, paskui – IMFINZI ir pabaigoje – chemoterapija platinos pagrindu.

IMFINZI vartojant kartu su penkta tremelimumabo doze ir pemetreksedu palaikomajam gydymui 16 savaitę, tą pačią dieną iš pradžių suleidžiamas tremelimumabas, paskui – IMFINZI ir pabaigoje – pemetreksedas.

IMFINZI, tremelimumabas ir chemoterapija platinos pagrindu atskirai infuzuojami į veną. IMFINZI ir tremelimumabas infuzuojami per 1 val. Chemoterapijos platinos pagrindu vartojimo informacija pateikiama atitinkamoje PCS. Palaikomojo gydymo pemetreksedu vartojimo informacija pateikiama atitinkamoje PCS. Kiekvienai infuzijai reikia naudoti atskirus infuzinius maišelius ir filtrus.

Pirmojo gydymo kurso metu IMFINZI infuzija pradedama praėjus maždaug 1 val. (ne daugiau kaip 2 val.) po to, kai baigiama tremelimumabo infuzija. Chemoterapijos platinos pagrindu infuzija pradedama praėjus maždaug 1 val. (ne daugiau kaip 2 val.) po to, kai baigiama IMFINZI infuzija. Jei pirmojo gydymo kurso metu nekyla kliniškai reikšmingų problemų, tai vėlesnių ciklų metu gydytojo nuožiūra IMFINZI infuziją galima pradėti iš karto po tremelimumabo, o laiką nuo IMFINZI infuzijos pabaigos ir chemoterapijos pradžios galima sutrumpinti iki 30 min.

IMFINZI kartu su tremelimumabu

IMFINZI vartojant kartu su tremelimumabu, tą pačią dieną iš pradžių suleidžiamas tremelimumabas, o paskui – IMFINZI. IMFINZI ir tremelimumabas atskirai infuzuojami į veną. Tremelimumabo dozavimą žr. jo PCS.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rekomenduojamas gydymo modifikavimas pateikiamas 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Įtarus imuninės kilmės nepageidaujamą reakciją, reikia ištirti pacientą, siekiant patvirtinti etiologiją ir atmesti kitas galimas priežastis. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos sunkumą, reikia laikinai sustabdyti arba visam laikui nutraukti IMFINZI arba IMFINZI derinio su tremelimumabu vartojimą. Be to, reikia pradėti gydyti kortikosteroidais arba endokrinine terapija. Pasireiškus reiškiniams, dėl kurių reikia skirti gydymą kortikosteroidais, ir jiems pagerėjus iki ≤ 1 laipsnio, reikia pradėti mažinti kortikosteroidų dozę ir tai tęsti ne trumpiau kaip 1 mėnesį. Jeigu būklė blogėja arba negerėja, reikia apsvarstyti galimybę padidinti kortikosteroidų dozę ir (arba) skirti papildomų sisteminio poveikio imunosupresantų.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, būtina aiškiai užrašyti suleisto preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

Imuninės kilmės pneumonitas

Pacientams vartojant vieną IMFINZI, IMFINZI vartojant kartu su tremelimumabu, IMFINZI vartojant kartu su chemoterapija platinos pagrindu, o po to IMFINZI vartojant kartu su olaparibu, arba kartu su chemoterapija, buvo užfiksuota imuninės kilmės pneumonito ar intersticinės plaučių ligos atvejų (nesant kitos aiškos priežasties atsirado poreikis vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų) (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus 2 laipsnio reiškiniui, iš pradžių reikia skirti 1–2 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Pasireiškus 3–4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 2–4 mg/kg per parą metilprednizolono arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o po to ją mažinti.

Pneumonitas ir radiacinis pneumonitas

Radiacinis pneumonitas dažnai pasireiškia taikant plaučių radioterapiją, pneumonito ir radiacinio pneumonito klinikinis vaizdas yra labai panašus. Baigus bent 2 kartu taikytus sutartinio chemospindulinio gydymo kursus likus 1–42 dienoms iki *PACIFIC* tiriamojo gydymo pradžios, pneumonitas arba radiacinis pneumonitas pasireiškė 161 (33,9%) IMFINZI ir 58 (24,8%) placebo grupės pacientams (įskaitant 3 laipsnio – atitinkamai 3,4% ir 3,0%, 5 laipsnio – 1,1% ir 1,7%). Remiantis *AEGEAN* tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems buvo skirta pooperacinė radioterapija (PORT), pneumonitas arba radiacinis pneumonitas pasireiškė 10 pacientų (33,3%) gydymo IMFINZI grupėje ir 3 pacientams (11,1%) placebo grupėje, įskaitant 2 pacientus, kuriems pasireiškė 3 laipsnio reakcija (6,7%) gydymo IMFINZI grupėje.

ADRIATIC tyrimo metu pacientams, kuriems per 1–42 dienas iki tiriamojo gydymo pradžios buvo baigtas chemospindulinis gydymas, pneumonitas arba radiacinis pneumonitas pasireiškė 100 (38,2%) pacientų IMFINZI gydytoje grupėje ir 80 (30,2%) pacientų placebo grupėje, įskaitant 3 laipsnio (3,1% palyginti su 2,3%) ir 5 laipsnio (0,4% palyginti su 0,0%) pacientus.

Reikia stebėti pacientus, ar nėra pneumonito arba radiacinio pneumonito požymių ir simptomų. Įtariamą pneumonitą reikia patvirtinti, atliekant radiografinę vizualizaciją ir atmetant kitas galimas su infekcija ir liga susijusias priežastis, ir gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje.

Imuninės kilmės hepatitas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hepatito atvejų (nesant kitos aiškos priežasties atsirado poreikis vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų) (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą ir prieš kiekvieną vėlesnę infuziją, reikia ištirti alaninaminotransferazės aktyvumą, aspartataminotransferazės aktyvumą, bendro bilirubino koncentraciją ir šarminės fosfatazės aktyvumą. Įvertinus klinikinius duomenis, gali būti tikslingi papildomi tyrimai. Imuninės kilmės hepatitą reikia gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus bet kurio laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1–2 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti.

Imuninės kilmės kolitas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės kolito ar viduriavimo atvejų (nesant kitos aiškos priežasties atsirado poreikis vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų) (žr. 4.8 skyrių). Be to, IMFINZI vartojant kartu su tremelimumabu užfiksuota plonosios ir storosios žarnos perforacijos atvejų. Būtina stebėti, ar nepasireiškė kolito ir (ar) viduriavimo arba žarnų perforacijos požymių ar simptomų bei esant reikalui gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 2–4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1–2 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Įtarus BET KURIO laipsnio žarnų perforaciją, būtina skubi chirurgo konsultacija.

Imuninės kilmės endokrinopatijos

Imuninės kilmės hipotirozė, hipertirozė ir tiroiditas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hipotirozės, hipertirozės ir tiroidito atvejų; po hipertirozės gali pasireikšti hipotirozė (žr. 4.8 skyrių). Reikia tirti, ar nepakitę skydliaukės funkcijos tyrimų duomenys prieš pradėdant gydymą, periodiškai jo metu ir atsiradus poreikiui po klinikinio vertinimo. Imuninės kilmės hipotirozė, hipertirozė ar tiroiditą reikia gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 2–4 laipsnio imuninės kilmės hipotirozei, būtina skirti pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonais pagal klinikinį poreikį. Pasireiškus 2–4 laipsnio imuninės kilmės hipertirozei ar tiroiditui, galima pradėti simptominių gydymą.

Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės antinksčių nepakankamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar nėra antinksčių nepakankamumo klinikinių požymių ir simptomų. Pasireiškus simptominiam antinksčių nepakankamumui, reikia gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 2–4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1–2 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Taip pat skiriamas pakeičiamasis gydymas hormonais pagal klinikinį poreikį.

Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės 1 tipo cukrinio diabeto atvejų, kuris iš pradžių gali pasireikšti diabetine ketoacidoze ir, anksti nediagnozavus, sukelti mirtį (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar nėra 1 tipo cukrinio diabeto klinikinių požymių ir simptomų. Pasireiškus simptominiam 1 tipo cukriniam diabetui, reikia gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 2–4 laipsnio reiškiniui, galima skirti pakeičiamąjį gydymą insulinu pagal klinikinį poreikį.

Imuninės kilmės hipofizitas / hipopituitarizmas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės hipofizito ir hipopituitarizmo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar nėra hipofizito ar hipopituitarizmo klinikinių požymių ir simptomų. Pasireiškus simptominiam hipofizitui arba hipopituitarizmui, reikia gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 2–4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1–2 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Esant reikalui, skiriamas pakeičiamasis gydymas hormonais.

Imuninės kilmės nefritas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės nefrito atvejų (nesant kitos aiškos priežasties atsirado poreikis vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų) (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant IMFINZI atskirai ar kartu su tremelimumabu ir periodiškai gydymo metu reikia tirti, ar nepakitę inkstų funkcijos tyrimų duomenys bei gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 2–4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1–2 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti.

Imuninės kilmės išbėrimas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės išbėrimo ar dermatito (įskaitant pemfigoidą) atvejų (nesant kitos aiškos priežasties atsirado poreikis vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų) (žr. 4.8 skyrių). Vartojant PD-1 inhibitorių, užfiksuota *Stevens-Johnson* sindromo ar toksinės epidermio nekrolizės atvejų. Reikia stebėti, ar nėra išbėrimo ar dermatito požymių ir simptomų bei gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. 2 laipsnio reiškiniui trunkant ilgiau kaip savaitę arba prasidėjus 3–4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1–2 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti.

Imuninės kilmės miokarditas

Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės miokardito, kuris gali būti mirtinas, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar nėra imuninės kilmės miokardito požymių ir simptomų bei prireikus gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 2–4 laipsnio reiškiniui, iš pradžių reikia skirti 2–4 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti. Jei nepaisant kortikosteroidų vartojimo per 2-3 dienas būklė nepagerėja, reikia nedelsiant pradėti papildomą imunosupresinį gydymą. Reiškiniui praėjus (0 laipsnis), reikia pradėti mažinti kortikosteroido dozę ir vartojimą baigti ne greičiau kaip per 1 mėn.

Imuninės kilmės pankreatitas

Pacientams, vartojusiems IMFINZI kartu su tremelimumabu ir chemoterapija arba kartu su chemoterapija, užfiksuota imuninės kilmės pankreatito atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti dėl galimų imuninės kilmės pankreatito požymių ir simptomų bei, prireikus, imtis 4.2 skyriuje rekomenduojamų priemonių.

Kitos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos

Dėl IMFINZI ar jo derinio su tremelimumabu veikimo mechanizmo gali pasireikšti ir kitokių imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų. Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota šių imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų: generalizuota miastenija (*myasthenia gravis*), skersinis mielitas, miozitas, polimiozitas, rabdomiolizė, meningitas, encefalitas, *Guillain-Barré* sindromas, imuninė trombocitopenija, imuninės kilmės artritas, uveitas, neinfekcinis cistitas ir reumatinė polimialgija (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar nėra jo požymių ir simptomų bei gydyti laikantis rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių). Pasireiškus 2–4 laipsnio reiškiniui, reikia skirti 1–2 mg/kg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę, o paskui ją palaipsniui mažinti.

Su infuzija susijusios reakcijos

Reikia stebėti, ar nėra su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų. Vartojant IMFINZI atskirai ir kartu su tremelimumabu arba kartu su chemoterapija, užfiksuota stipriai išreikštų su infuzija susijusių reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus su infuzija susijusių reakcijų, reikia gydyti kaip rekomenduojama 4.2 skyriuje. Pasireiškus 1–2 laipsnio su infuzija susijusių reakcijoms, galima apsvarstyti poreikį taikyti premedikaciją jų profilaktikai vėlesnių infuzijų metu. 3–4 laipsnio (sunkios) su infuzija susijusios reakcijos šalinamos, vadovaujantis gydymo įstaigos praktika bei atitinkamomis klinikinės praktikos ir (arba) draugijų metodikomis.

Autoimuninėmis ligomis sergantys pacientai

Stebėjimo tyrimai parodė, kad gydymas imuninės kontrolės inhibitoriais kelia didesnę imuninių nepageidaujamų reakcijų riziką autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams negu jomis

nesergantiems. Be to, dažnai fiksuoti esamų autoimuninių ligų paūmėjimai, bet dauguma jų buvo lengvi ir koreguojami.

Ligai specifinės atsargumo priemonės (BTC)

Cholangitas ir tulžies latakų infekcijos

Pacientams, sergantiems progresavusiu BTC, cholangitas ir tulžies latakų infekcijos nėra nedažnos. TOPAZ-1 tyrimo metu cholangito atvejų užfiksuota abiejų grupių pacientams (14,5% IMFINZI + chemoterapijos ir 8,2% placebo + chemoterapijos). Dažniausiai jos būdavo susijusios su tulžies stenta, t. y. priežastis nebūdavo imuninė. Būtina (prieš pradedant gydymą ir reguliariai vėliau) atidžiai tikrinti, ar BTC sergantiems pacientams, ypač turintiems tulžies stentą, nepasireiškė cholangitas arba tulžies latakų infekcija.

Gydymui būdingos atsargumo priemonės (IMFINZI derinys su olaparibu gydant endometriumo vėžį) Hematotoksinis poveikis

Po gydymo IMFINZI kartu su chemoterapija platinos pagrindu skiriant palaikomąjį gydymą olaparibu kartu su IMFINZI, buvo gauta pranešimų apie eritropoezės ląstelių aplaziją (angl. *pure red cell aplasia, PRCA*) (žr. 4.8 skyrių). Patvirtinus PRCA, gydymą IMFINZI ir olaparibu reikia nutraukti.

Po gydymo IMFINZI kartu su chemoterapija platinos pagrindu skiriant palaikomąjį gydymą olaparibu kartu su IMFINZI, buvo gauta pranešimų apie autoimuninę hemolizinę anemiją (AIHA). Patvirtinus AIHA, gydymą IMFINZI ir olaparibu reikia nutraukti.

Metastazavęs NSCLC

Senyvų (75 metų ir vyresnių) pacientų gydymo IMFINZI, tremelimumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu deriniu duomenų nepakanka (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Rekomenduojama atidžiai apsvarstyti galimą individualią šios gydymo schemos naudą ir riziką.

I klinikinius tyrimus neįtraukti pacientai

I klinikinius tyrimus neįtraukta pacientų, kurių pradinė būklė pagal ECOG įvertinta ≥ 2 balais, sergančių aktyvia autoimunine liga arba, dokumentų duomenimis, sirgusių tokia liga per paskutinius 2 metus iki tyrimo, anamnezėje esant imunodeficitui arba stipriai išreikštų imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų; sirgusių ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminio poveikio imunosupresantų, išskyrus fiziologines sisteminio poveikio kortikosteroidų dozes (≤ 10 mg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę); sirgusių nekontroliuojamomis gretutinėmis ligomis; sirgusių aktyvia tuberkulioze, užsikrėtusių hepatito B, C ar ŽIV infekcija arba paskiepytų gyvomis susilpnintomis vakcinomis per 30 dienų iki pradedant vartoti IMFINZI (taip pat jomis nebuvo galima skiepyti gydymo metu ir dar 30 dienų jį baigus). Nesant duomenų, šių populiacijų pacientams durvalumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus potencialų individualų naudos ir rizikos santykį. ES-SCLC sergantiems pacientams, vartojantiems IMFINZI, kartu taikomo profilaktinio galvos švitinimo (angl. *prophylactic cranial irradiation, PCI*) saugumas nežinomas.

Daugiau informacijos apie kiekvieno tyrimo neįtraukimo kriterijus pateikiama 5.1 skyriuje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dėl galimos nepalankios įtakos durvalumabo farmakodinaminiam poveikiui ir veiksmingumui, prieš pradedant gydyti durvalumabu, nerekomenduojama vartoti sisteminio poveikio kortikosteroidų ir imunosupresantų, išskyrus fiziologines sisteminio poveikio kortikosteroidų dozes (iki 10 mg prednizono per parą arba lygiavertę kito kortikosteroido dozę). Vis dėlto sisteminio poveikio kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų galima skirti imuninės kilmės nepageidaujamoms reakcijoms, pasireiškusioms gydant durvalumabu, šalinti (žr. 4.4 skyrių).

Formalių durvalumabo farmakokinetinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Pagrindiniai durvalumabo eliminacijos būdai yra baltymų katabolizmas retikuloendotelinėje sistemoje ir dispozicija dalyvaujant veikiamiems taikiniams, todėl metabolinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nereikėtų tikėtis. Durvalumabo, vartojamo kartu su kitais vaistiniais preparatais, FK

vaistinių preparatų sąveika buvo lyginama su durvalumabu *CASPIAN*, *POSEIDON*, *HIMALAYA* ir *DUO-E* tyrimų metu. Kliniškai reikšmingos FK sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, gydymo durvalumabu metu ir paskui bent 3 mėn. po paskutinės jo dozės pavartojimo.

Nėštumas

Durvalumabo vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra. Dėl veikimo mechanizmo durvalumabas gali paveikti nėštumo eigą. Pelių alogeninio vaikingumo modelis parodė, kad nutraukus *PD-L1* signalų perdavimą žuva daugiau vaisių. Gyvūnų tyrimai neparodė toksinio durvalumabo poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Yra žinoma, kad žmogaus IgG1 praeina placentos barjerą, o gyvūnų tyrimai patvirtino durvalumabo perėjimą per placentą. Nėščios moters vartojamas durvalumabas (įskaitant bent 3 mėn. po paskutinės dozės) gali pakenkti vaisiui, todėl jo vartoti nerekomenduojama nėštumo laikotarpiu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo.

Žindymas

Ar durvalumabo išskiriama į moters pieną, nežinoma. *Cynomolgus* beždžionių (pavianų) toksikologinių tyrimų duomenimis, 28 dieną po atsivedimo piene būna maža durvalumabo koncentracija (žr. 5.3 skyrių). Antikūnų gali patekti į moters pieną, bet apie jų galimą absorbciją ir žalą naujagimiui nežinoma. Vis dėlto poveikio žindomam kūdikiui pavojaus atmesti negalima. Būtina nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti durvalumabo vartojimą arba jo nepradėti atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir vaistinio preparato naudą moteriai.

Vaisingumas

Duomenų apie galimą durvalumabo poveikį žmonių ir gyvūnų vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Durvalumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

IMFINZI monoterapija

IMFINZI monoterapijos saugumo informacija yra pagrįsta 4 642 pacientų, sirgusių įvairiais navikais, bendrais duomenimis. Buvo vartojama 10 mg/kg IMFINZI kas 2 savaites, 20 mg/kg – kas 4 savaites arba 1 500 mg – kas 4 savaites. Dažniausios (> 10%) nepageidaujamos reakcijos buvo kosulys ar skreplių atkosėjimas (18,1%), viduriavimas (15,1%), išbėrimas (15,0%), artralgija (12,4%), karščiavimas (12,5%), pilvo skausmas (11,8%), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (11,8%), niežėjimas (11,1%) ir hipotirozė (11,6%). Dažniausios (> 2%) ≥ 3 NCI CTCAE laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija (3,4%) ir padidėjęs aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumas (2,5%).

IMFINZI vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų nutraukė 3,9% pacientų, dažniausiai dėl pneumonito (1,1%) ir pneumonijos (0,8%).

IMFINZI vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų buvo atidėję ar laikinai sustabdę 13,1% pacientų, dažniausiai dėl pneumonijos (2,3%) arba padidėjusio aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumo (2,0%).

IMFINZI monoterapijos saugumas sergant HCC yra pagrįstas 492 pacientų duomenimis. Jis atitinka bendrą IMFINZI monoterapijos saugumo pobūdį (N = 4 642). Dažniausios (> 10%) nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs AST ar ALT aktyvumas (20,3%), pilvo skausmas (17,9%), viduriavimas

(15,9%), niežėjimas (15,4%) ir išbėrimas (15,2%). Dažniausios ($> 2\%$) ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs AST ar ALT aktyvumas (8,1%) ir pilvo skausmas (2,2%).

IMFINZI vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų baigė 3,7% pacientų, dažniausiai dėl padidėjusio AST ar ALT aktyvumo (0,8%) ar hepatito (0,6%).

IMFINZI vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų buvo atidėję ar laikinai sustabdę 11,6% pacientų, dažniausiai dėl padidėjusio AST ar ALT aktyvumo (5,9%).

IMFINZI kartu su chemoterapija

IMFINZI ir chemoterapijos derinio saugumas grindžiamas bendrais 2 244 pacientų, dalyvavusių 6 tyrimuose (*TOPAZ-1*, *CASPIAN*, *DUO-E*, *AEGEAN*, *NIAGARA* ir *MATTERHORN*), duomenimis. Dažniausios ($> 10\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (44,6%), pykinimas (42,4%), nuovargis (41,2%), anemija (37,4%), viduriavimas (27,5%), vidurių užkietėjimas (26,7%), apetito sumažėjimas (24,0%), nuplikimas (22,0%), periferinė neuropatija (21,6%), trombocitopenija (19,7%), išbėrimas (19,7%), vėmimas (18,8%), pilvo skausmas (17,9%), karščiavimas (15,2%), leukopenija (14,9%), niežėjimas (12,5%), hipotirozė (11,1%), artralgija (10,9%), kosulys ar skreplių atkosėjimas (10,8%) ir padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (10,5%). Dažniausios ($> 2\%$) 3 ar didesnio *NCI CTCAE* laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (28,5%), anemija (11,9%), trombocitopenija (5,6%), leukopenija (4,9%), nuovargis (3,3%), pneumonija (2,5%), febrilinė neutropenija (2,4%) ir viduriavimas (2,3%).

IMFINZI vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų nutraukė 6,2% pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas dažniausiai, buvo pneumonitas (0,8%), išbėrimas (0,6%), hepatitas (0,5%) ir nuovargis (0,5%).

IMFINZI vartojimas dėl nepageidaujamų reakcijų buvo atidėtas ar laikinai sustabdytas 32,4% pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko atidėti ar laikinai sustabdyti vartojimą, buvo neutropenija (15,5%), trombocitopenija (4,1%), anemija (3,3%), leukopenija (2,0%), nuovargis (2,0%) ir aspartataminotransferazės / alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (2,0%).

IMFINZI kartu su 75 mg tremelimumabo ir chemoterapija platinos pagrindu

IMFINZI derinio su 75 mg tremelimumabo ir chemoterapija saugumas pagrįstas 330 pacientų, sirgusių metastazavusiu *NSCLC*, duomenimis. Dažniausiai ($> 20\%$ tiriamųjų) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (49,7%), pykinimas (41,5%), neutropenija (41,2%), nuovargis (36,1%), išbėrimas (25,8%), trombocitopenija (24,5%) ir viduriavimas (21,5%). Dažniausiai ($> 2\%$ tiriamųjų) pasireiškusios ≥ 3 *NCI CTCAE* laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (23,9%), anemija (20,6%), pneumonija (9,4%), trombocitopenija (8,2%), leukopenija (5,5%), nuovargis (5,2%), padidėjęs lipazės aktyvumas (3,9%), padidėjęs amilazės aktyvumas (3,6%), febrilinė neutropenija (2,4%), kolitas (2,1%) ir padidėjęs AST / ALT aktyvumas (2,1%).

IMFINZI vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų baigė 8,5% pacientų, dažniausiai dėl pneumonijos (2,1%) ar kolito (1,2%).

IMFINZI vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų buvo atidėję ar laikinai sustabdę 49,4% pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko atidėti ar laikinai sustabdyti vartojimą, buvo neutropenija (16,1%), anemija (10,3%), trombocitopenija (7,3%), leukopenija (5,8%), pneumonija (5,2%), padidėjęs aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumas (4,8%), kolitas (3,3%) ir pneumonitas (3,3%).

IMFINZI kartu su 300 mg tremelimumabo

IMFINZI derinio su vienkartinė 300 mg tremelimumabo doze saugumas yra pagrįstas bendrais duomenimis, gautais stebint 462 *HCC* sirgusius pacientus *HIMALAYA* tyrimo metu (*HCC* grupė) ir kito *HCC* tyrimo (Nr. 22) metu. Dažniausiai ($> 10\%$ tiriamųjų) pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo išbėrimas (32,5%), niežėjimas (25,5%), viduriavimas (25,3%), pilvo skausmas (19,7%), padidėjęs aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumas (18%),

karščiavimas (13,9%), hipotirozė (13%), kosulys ar skreplių atkosėjimas (10,8%), periferinė edema (10,4%) ir padidėjęs lipazės aktyvumas (10%) (žr. 4 lentelę). Dažniausios stipriai išreikštos (3 ir didesnio *NCI CTCAE* laipsnio) nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumas (8,9%), padidėjęs lipazės aktyvumas (7,1%), padidėjęs amilazės aktyvumas (4,3%) ir viduriavimas (3,9%).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo kolitas (2,6%), viduriavimas (2,4%), pneumonija (2,2%) ir hepatitas (1,7%).

Vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų baigė 6,5% pacientų, dažniausiai dėl hepatito (1,5%) ir padidėjusio aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumo (1,3%).

Nepageidaujamų reakcijų į vaistą sunkumas įvertintas pagal *CTCAE* skalę: 1 laipsnio – lengvos, 2 laipsnio – vidutinės, 3 laipsnio – sunkios, 4 laipsnio – pavojingos gyvybei ir 5 laipsnio – mirtinos.

IMFINZI derinys su chemoterapija platinos pagrindu ir po to gydymas IMFINZI kartu su 300 mg olaparibo doze du kartus per parą

IMFINZI derinio su chemoterapija platinos pagrindu ir po to IMFINZI derinio su 300 mg olaparibo doze du kartus per parą vartojimo saugumo duomenys yra pagrįsti 238 pacienčių, kurioms buvo diagnozuotas endometriumo vėžys, duomenimis. Dažniausios (> 20%) nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (61,8%), pykinimas (54,6%), nuovargis (54,2%), periferinė neuropatija (51,7%), alopecija (50,8%), neutropenija (39,5%), vidurių užkietėjimas (32,8%), trombocitopenija (29,8%), viduriavimas (28,2%), vėmimas (25,6%), artralgija (24,4%), išbėrimas (23,5%), pilvo skausmas (23,5%), apetito sumažėjimas (23,1%) ir leukopenija (20,2%).

Dažniausios (> 2%) 3 ir didesnio *NCI CTCAE* laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (25,2%), anemija (23,5%), leukopenija (6,7%), trombocitopenija (5,9%), nuovargis (5,5%), febrilinė neutropenija (3,4%), pykinimas (2,9%), aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (2,9%) ir periferinė neuropatija (2,5%).

IMFINZI vartojimas buvo nutrauktas 4,6% pacientų. Nepageidaujama reakcija, dėl kurios gydymas buvo nutrauktas visam laikui, – pneumonitas (1,7%).

IMFINZI vartojimą buvo laikinai sustabdę 38,2% pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo laikinai sustabdytas gydymas: anemija (13,4%), trombocitopenija (11,8%), neutropenija (10,1%), leukopenija (2,9%), hipotirozė (2,1%) ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (2,1%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje nurodytas IMFINZI nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis bendra monoterapijos saugumo duomenų baze (N = 4 642), pacientų, gydytų IMFINZI kartu su chemoterapija (N = 2 244) ir pacientų, gydytų IMFINZI kartu su chemoterapija platinos pagrindu ir po to IMFINZI kartu su olaparibu (chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibas) (N = 238), duomenimis. Jei nenurodyta kitaip, 4 lentelėje pateikiamas nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams, vartojusiems IMFINZI kartu su 75 mg tremelimumabo ir chemoterapija platinos pagrindu *POSEIDON* tyrimo metu (N = 330) ir *HCC* grupės pacientams, vartojusiems IMFINZI kartu su vienkartinę 300 mg tremelimumabo doze (N = 462). Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų grupes. Kiekvienoje organų sistemų grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio dažnio eile. Nepageidaujamų reakcijų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo eile.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą IMFINZI vartojusiems pacientams

	IMFINZI monoterapija	IMFINZI kartu su chemoterapija	Chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibas*
Infekcijos ir infestacijos			
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ^a		Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a
Dažnas	Pneumonija ^{b,c} , gripas, burnos ertmės kandidamikozė, dantų ir burnos ertmės minkštųjų audinių infekcijos ^d	Pneumonija ^{b,c} , viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ^a , dantų ir burnos ertmės minkštųjų audinių infekcijos ^d	Pneumonija, burnos ertmės kandidamikozė, dantų ir burnos ertmės minkštųjų audinių infekcijos ^d
Nedažnas		Burnos ertmės kandidamikozė, gripas	Gripas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnas		Anemija, leukopenija ^e , neutropenija ^f , trombocitopenija ^g	Anemija ^h , leukopenija ^h , neutropenija ^h , trombocitopenija ^h
Dažnas		Febrilinė neutropenija	Eritropoezės ląstelių aplazija, febrilinė neutropenija ^h , limfopenija ⁱ
Nedažnas	Imuninė trombocitopenija ^c	Pancitopenija ^c	Pancitopenija ^h
Retas		Imuninė trombocitopenija	
Imuninės sistemos sutrikimai			
Dažnas			Padidėjęs jautrumas ^{ij}
Endokrininiai sutrikimai			
Labai dažnas	Hipotirozė ^k	Hipotirozė ^k	Hipotirozė
Dažnas	Hipertirozė ^l	Hipertirozė ^l	Hipertirozė, tiroiditas
Nedažnas	Tiroiditas ^m , antinksčių nepakankamumas, hipofizitas ar hipopituitarizmas, 1 tipo cukrinis diabetas	Antinksčių nepakankamumas, 1 tipo cukrinis diabetas, hipofizitas ir (ar) hipopituitarizmas, tiroiditas ^m	
Retas	Necukrinis diabetas		
Akių sutrikimai			
Nedažnas			Uveitas
Retas	Uveitas	Uveitas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažnas		Sumažėjęs apetitas	Sumažėjęs apetitas ^h
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažnas		Periferinė neuropatija ⁿ	Periferinė neuropatija, svaigulys ⁱ , galvos skausmas ⁱ , skonio jutimo sutrikimas ^{i,o}
Nedažnas	Generalizuota miastenija, encefalitas ^{c,p}	Generalizuota miastenija	
Retas	Meningitas	Encefalitas ^p , Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barré</i>) sindromas	
Nežinomas	Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barré</i>) sindromas, skersinis mielitas ^q		

	IMFINZI monoterapija	IMFINZI kartu su chemoterapija	Chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibas*
Kraujagyslių sutrikimai			
Dažnas			Venų tromboembolijos reiškiniai ^{i,r}
Retas		Giliųjų venų trombozė ^s	
Širdies sutrikimai			
Nedažnas	Miokarditas	Ūminis miokardo infarktas ^{t,u} , miokarditas ^c	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Labai dažnas	Kosulys ar skreplių atkosėjimas	Kosulys ar skreplių atkosėjimas	Kosulys ar skreplių atkosėjimas, dusulys ^{i,v}
Dažnas	Pneumonitas ^{c,w} , disfonija	Pneumonitas ^{c,w} , disfonija	Pneumonitas, disfonija
Nedažnas	Intersticinė plaučių liga	Intersticinė plaučių liga ^c , plaučių embolija ^s	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažnas	Viduriavimas, pilvo skausmas ^x	Viduriavimas, pilvo skausmas ^x , vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas	Viduriavimas, pilvo skausmas ^x , vidurių užkietėjimas ^h , pykinimas ^h , vėmimas ^h , stomatitas ^h
Dažnas		Stomatitas ^y , kolitas ^z	Dispepsija ⁱ , kolitas ^z
Nedažnas	Kolitas ^{c,z} , pankreatitas ^{aa}	Pankreatitas ^{aa} , kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas	
Retas	Celiakija ^q , kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas	Celiakija ^q	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Labai dažnas		Padidėjęs aspartataminotransferazės arba alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje ^{bb}	Padidėjęs aspartataminotransferazės arba alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje
Dažnas	Hepatitis ^{c,cc} , padidėjęs aspartataminotransferazės arba alaninaminotransferazės aktyvumas kraujyje ^{c,bb}	Hepatitis ^{c,cc}	
Nedažnas			Hepatitis ^{cc}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažnas	Išbėrimas ^{dd} , niežėjimas	Išbėrimas ^{dd} , alopecija, niežėjimas	Išbėrimas ^{dd} , alopecija ^h , niežėjimas
Dažnas	Naktinis prakaitavimas	Dermatitas	Dermatitas ^{ee}
Nedažnas	Dermatitas, psoriazė, pemfigoidas ^{ff}	Pemfigoidas ^{ff} , naktinis prakaitavimas, psoriazė	Naktinis prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Labai dažnas	Artralgija	Artralgija	Artralgija ^h , mialgija
Dažnas	Mialgija	Mialgija	
Nedažnas	Miozitas ^{gg} , imuninės kilmės artritas ^{hh}	Imuninės kilmės artritas ^{hh} , miozitas ^{gg}	Miozitas
Retas	Polimiozitas ⁱⁱ , reumatinė polimialgija	Reumatinė polimialgija ^{jj}	Reumatinė polimialgija ^{jj}

	IMFINZI monoterapija	IMFINZI kartu su chemoterapija	Chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Labai dažnas			Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Dažnas	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, dizurija	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, dizurija	Dizurija
Nedažnas	Nefritas ^{kk} , neinfekcinis cistitas	Neinfekcinis cistitas, nefritas ^{kk}	Neinfekcinis cistitas ^h
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	Karščiavimas	Karščiavimas, nuovargis ^{ll}	Karščiavimas, nuovargis ^h , periferinė edema ^{mm}
Dažnas	Periferinė edema ^{mm}	Periferinė edema ^{mm}	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija ⁿⁿ	Su infuzija susijusi reakcija ⁿⁿ	Su infuzija susijusi reakcija

Įtaką nepageidaujamų reakcijų dažniui galėjo daryti ne tik durvalumabas, bet ir pagrindinė liga, ir kartu vartoti vaistiniai preparatai.

* Bendri tyrimo duomenys, gauti gydant iki šešių 21 dienos ciklų kartu su chemoterapija platinos pagrindu derinant su IMFINZI, o vėliau – IMFINZI derinant su olaparibu.

^a Įskaitant laringitą, nazofaringitą, peritonzilinį abscesą, faringitą, rinitą, sinusitą, tonzilitą, tracheobronchitą ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją.

^b Įskaitant *Pneumocystis jirovecii* sukeltą pneumoniją, pneumoniją, adenovirusinę pneumoniją, bakterinę pneumoniją, citomegalovirusinę pneumoniją, *Haemophilus* sukeltą pneumoniją, pneumokokų sukeltą pneumoniją, streptokokų sukeltą pneumoniją, *Candida* sukeltą pneumoniją, *Klebsiella* sukeltą pneumoniją ir legionelių sukeltą pneumoniją.

^c Buvo mirties atvejų.

^d Įskaitant gingivitą, burnos ertmės infekciją, periodontitą, danties pulpitą, danties abscesą ir danties infekciją.

^e Įskaitant leukopeniją ir sumažėjusį leukocitų skaičių.

^f Įskaitant neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių.

^g Įskaitant trombocitopeniją ir sumažėjusį trombocitų skaičių.

^h Nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė tik kaip NRV į chemoterapiją *DUO-E* tyrimo metu.

ⁱ Nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė tik kaip NRV į olaparibą *DUO-E* tyrimo metu.

^j Įskaitant padidėjusį jautrumą vaistiniams preparatams ir padidėjusį jautrumą.

^k Įskaitant autoimuninę hipotirozę, hipotirozę, imunitinės kilmės hipotirozę ir padidėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentraciją kraujyje.

^l Įskaitant hipertirozę, Greivso (*Graves*) ligą, imunitinės kilmės hipertirozę ir sumažėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentraciją kraujyje.

^m Įskaitant autoimuninę tiroiditą, imunitinės kilmės tiroiditą, tiroiditą ir poūmį tiroiditą.

ⁿ Įskaitant periferinę neuropatiją, paresteziją ir periferinę sensorinę neuropatiją.

^o Įskaitant disgeuziją ir skonio jutimo sutrikimą.

^p Įskaitant encefalitą, autoimuninę encefalitą, imunitinės kilmės encefalitą ir neinfekcinį encefalitą.

^q Apie reiškinį pranešta remiantis poregistracinio stebėjimo duomenimis.

^r Įskaitant giliųjų venų trombozę, emboliją, venų emboliją, mažojo dubens venų trombozę, paviršinių venų trombozę ir trombozę.

^s Nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė tik kaip NRV į oksaliplatiną *MATTERHORN* tyrimo metu.

^t Nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė tik kaip NRV į 5-FU *MATTERHORN* tyrimo metu.

^u Įskaitant ūminį koronarinį sindromą, ūminį miokardo infarktą, miokardo infarktą, miokardo išemiją ir vainikinių arterijų ligą.

^v Įskaitant dusulį ir dusulį krūvio metu.

^w Įskaitant pneumonitą ir imunitinės kilmės plaučių ligą.

^x Įskaitant pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą ir šono skausmą.

^y Įskaitant stomatitą ir gleivinės uždegimą.

^z Įskaitant kolitą, enteritą, enterokolitą, imunitinės kilmės enterokolitą ir proktitą.

^{aa} Įskaitant pankreatitą, ūminį pankreatitą, nekrotizuojantį pankreatitą ir imunitinės kilmės pankreatitą.

^{bb} Įskaitant padidėjusį alaninaminotransferazės aktyvumą, padidėjusį aspartataminotransferazės aktyvumą, padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą ir padidėjusį transaminazių aktyvumą.

- ^{cc} Įskaitant hepatitą, autoimuninį hepatitą, toksinį hepatitą, ūminį hepatitą, hepatotoksinį poveikį, imūninės kilmės hepatitą ir kepenų ląstelių lizę.
- ^{dd} Įskaitant eriteminį išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, išbėrimą dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimą mazgeliais, niežtinį išbėrimą, išbėrimą pūlinėliais, eritemą, egzema ir išbėrimą.
- ^{ee} Įskaitant dermatitą ir imūninės kilmės dermatitą.
- ^{ff} Įskaitant pemfigoidą, pūslinį dermatitą ir pemfigą. Baigtų ir tęsiamų klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnis yra nedažnas.
- ^{gg} Įskaitant miozitą ir raudimolizę.
- ^{hh} Įskaitant autoimuninį artritą, imūninės kilmės artritą, poliartritą ir reumatoidinį artritą.
- ⁱⁱ Pacientui, vartojusiam IMFINZI tęsiamą remiamo klinikinio tyrimo, neįtraukto į bendrą domenų bazę, metu užfiksuotas mirtino polimiozito atvejis.
- ^{jj} Nepastebėta IMFINZI + chemoterapija grupėje arba chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibas duomenų rinkinyje, bet buvo stebėta kituose AstraZeneca remiamuose klinikiniuose tyrimuose.
- ^{kk} Įskaitant autoimuninį nefritą, tubulointerstininį nefritą, nefritą, glomerulonefritą, membraninį glomerulonefritą ir imūninės kilmės nefritą.
- ^{ll} Įskaitant nuovargį ir asteniją.
- ^{mm} Įskaitant periferinę edemą ir periferinį patinimą.
- ⁿⁿ Įskaitant su infuzija susijusią reakciją ir dilgėlinę, prasidėjusias infuzijos dieną arba kitą dieną po jos.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios IMFINZI kartu su tremelimumabu vartojusiems pacientams

	IMFINZI kartu su 75 mg tremelimumabo ir chemoterapija platinos pagrindu	IMFINZI kartu su 300 mg tremelimumabo
Infekcijos ir infestacijos		
Labai dažnai	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ^a , pneumonija ^b	
Dažnai	Gripas, burnos ertmės kandidamikozė	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ^a , pneumonija ^b , gripas, dantų ir burnos ertmės minkštųjų audinių infekcijos ^c
Nedažnai	Dantų ir burnos ertmės minkštųjų audinių infekcijos ^c	Burnos ertmės kandidamikozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Labai dažnai	Anemija ^d , neutropenija ^{d,e} , trombocitopenija ^{d,f} , leukopenija ^{d,g}	
Dažnai	Febrilinė neutropenija ^d , pancitopenija ^d	
Nedažnai	Imūninė trombocitopenija	
Nežinomas		Imūninė trombocitopenija ^h
Endokrininiai sutrikimai		
Labai dažnai	Hipotirozė ⁱ	Hipotirozė ⁱ
Dažnai	Hipertirozė ^j , antinksčių nepakankamumas, hipopituitarizmas / hipofizitas, tiroiditas ^k	Hipertirozė ^j , tiroiditas ^k , antinksčių nepakankamumas
Nedažnai	Necukrinis diabetas, 1 tipo cukrinis diabetas	Hipopituitarizmas / hipofizitas
Nežinomas		Necukrinis diabetas ^h , 1 tipo cukrinis diabetas ^h
Akių sutrikimai		
Nedažnai	Uveitas	
Retai		Uveitas ^h
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažnai	Sumažėjęs apetitas ^d	

	IMFINZI kartu su 75 mg tremelimumabo ir chemoterapija platinos pagrindu	IMFINZI kartu su 300 mg tremelimumabo
Nervų sistemos sutrikimai		
Dažnai	Periferinė neuropatija ^{d,l}	
Nedažnai	Encefalitas ^m	Generalizuota miastenija, meningitas
Nežinomas	Generalizuota miastenija ⁿ , <i>Guillain-Barré</i> sindromas ⁿ , meningitas ⁿ , skersinis mielitas ^o	<i>Guillain-Barré</i> sindromas ^h , encefalitas ^h , skersinis mielitas ^o
Širdies sutrikimai		
Nedažnai	Miokarditas ^p	Miokarditas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Labai dažnai	Kosulys / skreplių atkosėjimas	Kosulys / skreplių atkosėjimas
Dažnai	Pneumonitas ^q , disfonija	Pneumonitas ^q
Nedažnai	Intersticinė plaučių liga	Disfonija, intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažnai	Pykinimas ^d , viduriavimas, vidurių užkietėjimas ^d , vėmimas ^d	Viduriavimas, pilvo skausmas ^r
Dažnai	Stomatitas ^{d,s} , padidėjęs amilazės aktyvumas, pilvo skausmas ^r , padidėjęs lipazės aktyvumas, kolitas ^t , pankreatitas ^u	Padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs amilazės aktyvumas, kolitas ^t , pankreatitas ^u
Retai	Celiakija ⁿ	Celiakija ^h
Nežinomas	Plonosios žarnos perforacija ⁿ , storosios žarnos perforacija ⁿ	Plonosios žarnos perforacija ^h , storosios žarnos perforacija ^h
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Labai dažnai	Padidėjęs aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumas ^v	Padidėjęs aspartataminotransferazės ar alaninaminotransferazės aktyvumas ^v
Dažnai	Hepatitis ^w	Hepatitis ^w
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažnai	Alopecija ^d , išbėrimas ^x , niežėjimas	Išbėrimas ^x , niežėjimas
Dažnai		Dermatitas ^y , naktinis prakaitavimas
Nedažnai	Dermatitas, naktinis prakaitavimas, pemfigoidas	Pemfigoidas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Labai dažnai	Artralgija	
Dažnai	Mialgija	Mialgija
Nedažnai	Miozitas ^z , polimiozitas ^z , imuninės kilmės artritas ⁿ	Miozitas ^z , polimiozitas ^z , imuninės kilmės artritas, reumatinė polimialgija
Nežinomas	Reumatinė polimialgija ⁿ	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Dažnai	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, dizurija	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, dizurija
Nedažnai	Nefritas, neinfekcinis cistitas	Nefritas ^{aa}
Nežinomas		Neinfekcinis cistitas ^h
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažnai	Nuovargis ^d , karščiavimas	Karščiavimas, periferinė edema ^{bb}
Dažnai	Periferinė edema ^{bb}	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
Dažnai	Su infuzija susijusi reakcija ^{cc}	Su infuzija susijusi reakcija ^{cc}

^a Įskaitant laringitą, nazofaringitą, faringitą, slogą, sinusitą, tonzilitą, tracheobronchitą ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją.

- ^b Įskaitant *pneumocystis jirovecii* pneumoniją, pneumoniją ir bakterinę pneumoniją.
- ^c Įskaitant periodontitą, danties pulpitą, danties abscesą ir danties infekciją.
- ^d Ši nepageidaujama reakcija užfiksuota tik taikant chemoterapiją *POSEIDON* tyrimo metu.
- ^e Įskaitant neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių.
- ^f Įskaitant sumažėjusį trombocitų skaičių ir trombocitopeniją.
- ^g Įskaitant leukopeniją ir sumažėjusį baltųjų kraujo kūnelių skaičių.
- ^h Ši nepageidaujama reakcija neužfiksuota *HCC* grupėje, tačiau užfiksuota IMFINZI arba IMFINZI ir tremelimumabu gydytiems pacientams AstraZeneca remiamų klinikinių tyrimų metu.
- ⁱ Įskaitant padidėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentraciją kraujyje, hipotirozę ir imuninės kilmės hipotirozę.
- ^j Įskaitant sumažėjusią skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentraciją kraujyje ir hipertirozę.
- ^k Įskaitant autoimuninį tiroiditą, imuninės kilmės tiroiditą, tiroiditą ir poūmį tiroiditą.
- ^l Įskaitant periferinę neuropatiją, paresteziją ir periferinę sensorinę neuropatiją.
- ^m Įskaitant encefalitą ir autoimuninį encefalitą.
- ⁿ Nepageidaujama reakcija nepastebėta *POSEIDON* tyrimo metu, tačiau užfiksuota pacientams, vartojusiems IMFINZI arba IMFINZI ir tremelimumabą kitų klinikinių tyrimų metu.
- ^o Buvo pranešta ne *POSEIDON* tyrimo metu ir *HCC* grupėje.
- ^p Įskaitant autoimuninį miokarditą.
- ^q Įskaitant imuninės kilmės pneumonitą ir pneumonitą.
- ^r Įskaitant pilvo skausmą, pilvo skausmą apačioje, skausmą pilvo viršuje ir šono skausmą.
- ^s Įskaitant gleivinės uždegimą ir stomatitą.
- ^t Įskaitant kolitą, enteritą ir enterokolitą.
- ^u Įskaitant autoimuninį pankreatitą, pankreatitą ir ūminį pankreatitą.
- ^v Įskaitant padidėjusį ALT aktyvumą, padidėjusį AST aktyvumą, padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą ir padidėjusį transaminazių aktyvumą.
- ^w Įskaitant autoimuninį hepatitą, hepatitą, kepenų ląstelių pažeidimą, toksinį poveikį kepenims ir imuninės kilmės hepatitą.
- ^x Įskaitant egzemą, eritemą, išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, išbėrimą dėmelėmis ir mazgeliais, išbėrimą mazgeliais, niežtinį išbėrimą ir išbėrimą pūlinėliais.
- ^y Įskaitant dermatitą ir imuninės kilmės dermatitą.
- ^z Įskaitant raudimolizę, miozitą ir polimiozitą.
- ^{aa} Įskaitant autoimuninį nefritą ir imuninės kilmės nefritą.
- ^{bb} Įskaitant periferinę edemą ir periferinį patinimą.
- ^{cc} Įskaitant su infuzija susijusią reakciją ir dilgėlinę.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

IMFINZI yra būdingos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos. Dauguma jų, įskaitant stipriai išreikštas, praėjo pradėjus tinkamą gydymą ir (arba) pakoregavus IMFINZI vartojimą. Toliau pateikiamos imuninės kilmės nepageidaujamos reakcijos, nustatytos remiantis IMFINZI monoterapijos sudėtinės saugumo duomenų bazės (4 642 pacientų) duomenimis, gautais *PACIFIC*, *HIMALAYA* ir *ADRIATIC* bei papildomų tyrimų metu (pastaruosiuose dalyvavę įvairiais solidiniais navikais sirgę pacientai vartojo durvalumabą nepatvirtintoms indikacijoms). Visų tyrimų metu tiriamieji vartojo 10 mg/kg IMFINZI kas 2 savaites, 20 mg/kg kas 4 savaites arba 1 500 mg kas 3 arba 4 savaites. Išsamesnė informacija apie reikšmingas IMFINZI derinio su chemoterapija nepageidaujamas reakcijas pateikiama tais atvejais, kai nustatyta kliniškai reikšmingų skirtumų nuo IMFINZI monoterapijos.

Toliau pateikiami imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų duomenys, gauti stebint 2 280 pacientų, vartojusių IMFINZI (20 mg/kg kas 4 savaites) kartu su 1 mg/kg tremelimumabo arba 1 500 mg IMFINZI kartu su 75 mg tremelimumabo kas 4 savaites. Išsami informacija apie reikšmingas IMFINZI nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias jį vartojant kartu su tremelimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu, pateikiama tais atvejais, kai pastebėta kliniškai reikšmingų skirtumų palyginus su IMFINZI ir tremelimumabo deriniu.

Be to, toliau pateikiami imuninės kilmės nepageidaujamų reakcijų duomenys, gauti stebint 462 *HCC* sirgusius pacientus, vartojusius IMFINZI kartu su 300 mg tremelimumabo kas 4 savaites (*HCC* grupė). Šių dviejų tyrimų metu buvo skiriama 1 500 mg IMFINZI dozė kartu su 300 mg tremelimumabo kas 4 savaites.

Šių nepageidaujamų reakcijų koregavimo priemonės aprašytos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Imuninės kilmės pneumonitas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis (n = 4 642, navikai įvairių rūšių), imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė 147 pacientams (3,2%), iš jų 37 (0,8%) – 3 laipsnio, 2 (< 0,1%) – 4 laipsnio ir 10 (0,2%) – 5 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 56 dienos (kitimo sritis – 1–1 308 dienos). 114 iš 147 pacientų buvo gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (bent 40 mg prednizono arba lygiaverte kito kortikosteroido doze per parą), o 4 pacientai taip pat vartojo kitokių imunosupresantų, įskaitant infliksimabą ir ciklosporiną. IMFINZI vartojimą nutraukė 60 pacientų. Reakcija išnyko 85 pacientams.

PACIFIC tyrimo metu pacientams, kuriems buvo baigtas chemospindulinis gydymas likus 1–42 dienoms iki tiriamojo gydymo pradžios, imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė dažniau (10,7%) negu kitiems įtrauktiems į sudėtinę saugumo duomenų bazę (1%).

PACIFIC tyrimo metu (IMFINZI grupėje n = 475, placebo – n = 234) imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė 47 (9,9%) IMFINZI ir 14 (6%) placebo grupės pacientų, iš jų 9 (1,9%) IMFINZI ir 6 (2,6%) placebo grupės pacientams – 3 laipsnio bei 4 (0,8%) IMFINZI ir 3 (1,3%) placebo grupės pacientams – 5 laipsnio (mirtinas). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana IMFINZI grupės pacientams buvo 46 dienos (kitimo sritis – 2–342 dienos), placebo – 57 dienos (kitimo sritis – 26–253 dienos). Visi IMFINZI grupės pacientai gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 30 pacientų – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono arba lygiaverte kito kortikosteroido doze per parą) ir 2 pacientai – taip pat infliksimabu. Taip pat sisteminio poveikio kortikosteroidais gydyti visi placebo grupės pacientai, iš jų 12 pacientų – didelėmis dozėmis, vienas pacientas – taip pat ciklofosfamidą ir takrolimuzą. Šie sutrikimai praėjo 29 IMFINZI ir 6 placebo grupės pacientams.

Remiantis *ADRIATIC* tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems yra diagnozuotas *LS-SCLC* (n = 262 gydymo IMFINZI grupėje ir n = 265 placebo grupėje), grupėse imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė 31 (11,8%) pacientui gydymo IMFINZI grupėje ir 8 (3,0%) pacientams placebo grupėje, įskaitant 3 laipsnio reakciją 5 (1,9%) pacientams, gydytiems IMFINZI, palyginti su 1 (0,4%) pacientu, vartojusiu placebo, ir 5 laipsnio (mirtiną) reakciją 1 (0,4%) IMFINZI gydytam pacientui. Laikotarpio iki reiškinio pradžios mediana gydymo IMFINZI grupėje buvo 55 dienos (kitimo sritis – 1–375 dienos), palyginti su 65,5 dienos (kitimo sritis – 24–124 dienos) placebo grupėje. Visi gydymo IMFINZI grupės pacientai vartojo sisteminio poveikio kortikosteroidų, įskaitant 25 pacientus, kurie buvo gydyti didele kortikosteroidų doze (ne mažesne kaip 40 mg prednizono arba lygiaverte kito kortikosteroido doze per parą), ir 1 pacientą, kuris taip pat vartojo infliksimabą. Visi placebo grupės pacientai vartojo sisteminio poveikio kortikosteroidų, įskaitant 7 pacientus, kurie buvo gydyti didele kortikosteroidų doze. Reakcija išnyko 18 gydymo IMFINZI grupės pacientų, palyginti su 3 placebo grupės pacientais.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280) nustatyta, kad imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė 86 pacientams (3,8%), iš jų 30 (1,3%) – 3 laipsnio, 1 pacientui (< 0,1%) – 4 laipsnio ir 7 pacientams (0,3%) – 5 laipsnio (pasibaigęs mirtimi). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 57 dienos (kitimo sritis – 8–912 dienų). Visi 86 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 79 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 7 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 39 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 51 pacientui.

HCC grupėje (n = 462) imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė 6 pacientams (1,3%), iš jų 1 pacientui (0,2%) – 3 laipsnio ir 1 pacientui (0,2%) – 5 laipsnio (pasibaigęs mirtimi). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 29 dienos (kitimo sritis – 5–774 dienos). 6 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 5 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vienas pacientas taip pat gydytas kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 2 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 3 pacientams.

Remiantis *DUO-E* tyrimo duomenimis, imuninės kilmės pneumonitas pasireiškė 5 iš 238 (2,1%) pacienčių, kurioms buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu kartu su IMFINZI, o vėliau – IMFINZI kartu su olaparibu (chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibo grupėje),

įskaitant 3 pacientės (1,3%), kurioms pasireiškė 3 laipsnio reakcija. Laikotarpio iki pneumonito pradžios mediana – 85 dienos (kitimo sritis – 65-321 diena). Penkios pacientės buvo gydytos kortikosteroidais, įskaitant 4 pacientės, kurioms buvo skirtas gydymas didele kortikosteroidų doze (ne mažesnė kaip 40 mg prednizono arba lygiavertė dozė per parą). Reakcija išnyko visoms 5 pacientėms.

Imuninės kilmės hepatitas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės hepatitas pasireiškė 120 pacientų (2,6%), iš jų 70 (1,5%) – 3 laipsnio, 9 (0,2%) – 4 laipsnio ir 6 (0,1%) – 5 laipsnio (mirtinas). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 36 dienos (kitimo sritis – 1–644 dienos). 94 iš 120 pacientų gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (bent 40 mg prednizono arba lygiavertė kito kortikosteroido dozė per parą), 9 pacientai taip pat vartojo kitokių imunosupresantų, įskaitant gydymą mikofenolatu. IMFINZI vartojimą nutraukė 30 pacientų. Šie sutrikimai praėjo 56 pacientams.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280), nustatyta, kad imuninės kilmės hepatitas pasireiškė 80 pacientų (3,5%), iš jų 48 (2,1%) – 3 laipsnio, 8 pacientams (0,4%) – 4 laipsnio ir 2 pacientams (< 0,1%) – 5 laipsnio (pasibaigęs mirtimi). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 36 dienos (kitimo sritis – 1-533 dienos). Visi 80 pacientų buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 68 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 8 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 27 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 47 pacientams.

HCC grupėje (n = 462) imuninės kilmės hepatitas pasireiškė 34 pacientams (7,4%), iš jų 20 pacientų (4,3%) – 3 laipsnio, 1 pacientui (0,2%) – 4 laipsnio ir 3 pacientams (0,6%) – 5 laipsnio (pasibaigęs mirtimi). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 29 dienos (kitimo sritis – 13-313 dienų). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 32 iš 34 – didelėmis jų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 9 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 10 pacientų. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 13 pacientų.

Imuninės kilmės kolitas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės kolitas arba viduriavimas pasireiškė 79 pacientams (1,7%), iš jų 15 (0,3%) – 3 laipsnio ir 2 (< 0,1%) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 72 dienos (kitimo sritis – 1-920 dienų). 55 iš 79 pacientų gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (bent 40 mg prednizono arba lygiavertė kito kortikosteroido dozė per parą), 5 pacientai taip pat vartojo kitokių imunosupresantų, įskaitant gydymą infliksimabu ir mikofenolatu. IMFINZI vartojimą nutraukė 15 pacientų. Šie sutrikimai praėjo 54 pacientams.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280), nustatyta, kad imuninės kilmės kolitas ar viduriavimas pasireiškė 167 pacientams (7,3%), iš jų 76 (3,3%) – 3 laipsnio ir 3 pacientams (0,1%) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki pasireiškimo mediana buvo 57 dienos (kitimo sritis – 3-906 dienos). Visi 167 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 151 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 25 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 54 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 141 pacientui.

Be to, IMFINZI kartu su tremelimumabu vartojusiems pacientams užfiksuota nedažnų plonosios ir storosios žarnos perforacijos atvejų.

HCC grupėje (n = 462) imuninės kilmės kolitas ar viduriavimas pasireiškė 31 pacientui (6,7%), iš jų 17 pacientų (3,7%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 23 dienos (kitimo sritis – 2-479 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 28 iš 31 – didelėmis jų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). 4 pacientai taip pat gydyti kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 5 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 29 pacientams.

Tyrimų metu ne HCC grupės pacientams, vartojusiems IMFINZI kartu su tremelimumabu, užfiksuota retų žarnų perforacijos atvejų.

Imuninės kilmės endokrinopatijos

Imuninės kilmės hipotirozė

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės hipotirozė pasireiškė 384 pacientams (8,3%), iš jų 7 (0,2%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 90,5 dienos (kitimo sritis – 1–951 dienos). 379 iš 384 pacientų taikytas hormonų pakeičiamasis gydymas, 7 pacientai dėl imuninės kilmės hipotirozės gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba ekvivalentine kito). Vienas pacientas nutraukė IMFINZI vartojimą dėl imuninės kilmės hipotirozės. Šie sutrikimai praėjo 79 pacientams.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280), nustatyta, kad imuninės kilmės hipotirozė pasireiškė 209 pacientams (9,2%), iš jų 6 (0,3%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 85 dienos (kitimo sritis – 1-624 dienos). 13 pacientų buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 8 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas baigtas 3 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 52 pacientams. 25 pacientams, prieš prasidedant imuninės kilmės hipotirozei, buvo imuninės kilmės hipotirozė ir 2 pacientams – imuninės kilmės tiroiditas.

HCC grupėje (n = 462) imuninės kilmės hipotirozė pasireiškė 46 pacientams (10%). Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 85 dienos (kitimo sritis – 26-763 dienos). Vienas pacientas buvo gydomas didelėmis kortikosteroido dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Visiems pacientams prireikė ir kitokio gydymo, įskaitant pakeičiamąjį hormonų. Šios nepageidaujamos reakcijos praėjo 6 pacientams. 4 pacientams, prieš prasidedant imuninės kilmės hipotirozei, buvo imuninės kilmės hipertirozė.

Imuninės kilmės hipertirozė

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės hipertirozė pasireiškė 76 pacientams (1,6%). Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 43 dienos (kitimo sritis – 1–253 dienos). 71 iš 76 pacientų gydyti vaistiniais preparatais (tiamazolu, karbimazolu, propiltiouracilu, perchloratu, kalcio kanalų blokatoriais arba beta adrenoblokatoriais), 15 – sisteminio poveikio kortikosteroidais, 8 iš šių 15 – didelėmis jų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba ekvivalentine kito). 1 pacientas nutraukė IMFINZI vartojimą dėl imuninės kilmės hipertirozės. Sutrikimai praėjo 62 pacientams. 31 pacientui po hipertirozės pasireiškė hipotirozė.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280), nustatyta, kad imuninės kilmės hipertirozė pasireiškė 62 pacientams (2,7%), iš jų 5 (0,2%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 33 dienos (kitimo sritis – 4-176 dienos). 18 pacientų buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 11 – didelėmis dozėmis, t. y. bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkama kito). 53 pacientams prireikė ir kitokio gydymo (tiamazolo, karbimazolo, propiltiouracilo, perchlorato, kalcio kanalų blokatorių arba beta blokatorių). Vieno paciento gydymas dėl hipertirozės baigtas. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 47 pacientams.

HCC grupėje (n = 462) imuninės kilmės hipertirozė pasireiškė 21 pacientui (4,5%), iš jų vienam (0,2%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jos pasireiškimo mediana buvo 30 dienų (kitimo sritis – 13-60 dienų). 4 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais (visi – didelėmis dozėmis, t. y. bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkama kito). 20 pacientų prireikė ir kitokio gydymo (tiamazolo, karbimazolo, propiltiouracilo, perchlorato, kalcio kanalų blokatorių arba beta blokatorių). Vieno paciento gydymas dėl hipertirozės baigtas. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 17 pacientų.

Imuninės kilmės tiroiditas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės tiroiditas pasireiškė 21 (0,5%) pacientui, iš jų 2 (< 0,1%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 57 dienos (kitimo sritis – 14-217 dienų). 18 iš 21 paciento buvo skirta pakeičiamoji hormonų terapija, 3 pacientai gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (bent 40 mg prednizono arba lygiaverte kito kortikosteroido doze per parą). 1 pacientas nutraukė IMFINZI vartojimą dėl imuninės kilmės tiroidito. Reakcija išnyko 8 pacientams. 5 pacientams po tiroidito pasireiškė hipotirozė.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę ($n = 2\,280$), nustatyta, kad imuninės kilmės tiroiditas pasireiškė 15 (0,7%) pacientų, iš jų 1 ($< 0,1\%$) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 57 dienos (kitimo sritis – 22-141 diena). 5 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 2 – didelėmis dozėmis, t. y. bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkama kito). 13 pacientų prireikė ir kitokio gydymo (pakeičiamoji hormonų, tiamazolo, karbimazolo, propiltiouracilo, perchlorato, kalcio kanalų blokatorių arba beta blokatorių). Dėl imuninės kilmės tiroidito vėžio gydymas nebaigtas nė vienam pacientui. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 5 pacientams.

HCC grupėje ($n = 462$) imuninės kilmės tiroiditas pasireiškė 6 *HCC* pacientams (1,3%). Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 56 dienos (kitimo sritis – 7-84 dienos). 2 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 1 – didelėmis dozėmis, t. y. bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkama kito). Visiems pacientams prireikė ir kitokio gydymo, įskaitant pakeičiamąjį hormonų. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 2 pacientams.

Imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas pasireiškė 24 (0,5%) pacientams, iš jų 8 (0,2%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 157,5 dienos (kitimo sritis – 20-547 dienos). Visi 24 pacientai gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais, 8 iš 24 – didelėmis jų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba ekvivalentine kito). Vienas pacientas nutraukė IMFINZI vartojimą dėl imuninės kilmės antinksčių nepakankamumo. Sutrikimai praėjo 6 pacientams.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę ($n = 2\,280$), nustatyta, kad imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas pasireiškė 33 pacientams (1,4%), iš jų 16 (0,7%) – 3 laipsnio ir vienam ($< 0,1\%$) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 105 dienos (kitimo sritis – 20-428 dienos). 32 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, iš jų 10 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas baigtas vienam pacientui. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 11 pacientų.

HCC grupėje ($n = 462$) imuninės kilmės antinksčių nepakankamumas pasireiškė 6 pacientams (1,3%), iš jų vienam (0,2%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 64 dienos (kitimo sritis – 43-504 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 1 iš 6 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Ši nepageidaujama reakcija praėjo 2 pacientams.

Imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas pasireiškė 5 pacientams (0,1%), iš jų 3 (0,1%) – 3 laipsnio ir 1 ($< 0,1\%$) – 4 laipsnio. Laikotarpis iki jo pasireiškimo buvo 43 dienos (kitimo sritis – 29-631 dienos). Visus 5 pacientus teko gydyti insulino preparatais. IMFINZI vartojimas visam laikui nutrauktas vienam pacientui. 1 pacientas pasveiko pilnai ir dar vienas – su pasekmėmis.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę ($n = 2\,280$), nustatyta, kad imuninės kilmės 1 tipo cukrinis diabetas pasireiškė 6 pacientams (0,3%), iš jų vienam ($< 0,1\%$) – 3 laipsnio ir 2 ($< 0,1\%$) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 58 dienos (kitimo sritis – 7-220 dienų). Visus pacientus teko gydyti insulino preparatais. Vėžio gydymas baigtas vienam pacientui. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 1 pacientui.

Imuninės kilmės hipofizitas / hipopituitarizmas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas pasireiškė 6 pacientams (0,1%), iš jų 5 (0,1%) – 3 laipsnio. Jis pasireiškė po 85 dienų (kitimo sritis – 44-225 dienos). 3 pacientai buvo gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba ekvivalentine kito), 3 pacientai nutraukė IMFINZI vartojimą dėl imuninės kilmės hipofizito ar hipopituitarizmo. Šie sutrikimai praėjo 1 pacientui.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280), nustatyta, kad imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas pasireiškė 16 pacientų (0,7%), iš jų 8 (0,4%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jų pasireiškimo mediana buvo 123 dienos (kitimo sritis – 63–388 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 8 iš 16 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Be to, 4 pacientams prirėikė endokrininio gydymo. Vėžio gydymas nutrauktas 2 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 7 pacientams.

HCC grupėje (n = 462) imuninės kilmės hipofizitas ar hipopituitarizmas pasireiškė 5 pacientams (1,1%). Laikotarpio iki jų pasireiškimo mediana buvo 149 dienos (kitimo sritis – 27-242 dienos). 4 pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 1 iš 4 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Be to, 3 pacientams prirėikė endokrininio gydymo. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 2 pacientams.

Imuninės kilmės nefritas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės nefritas pasireiškė 17 (0,4%) pacientų, iš jų 4 (0,1%) – 3 laipsnio ir 1 (< 0,1%) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 84 dienos (kitimo sritis – 4-393 dienos). 12 pacientų gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba ekvivalente kito), vienas – taip pat mikofenolatu. IMFINZI vartojimą nutraukė 7 pacientai, sutrikimai praėjo 8 pacientams.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280), nustatyta, kad imuninės kilmės nefritas pasireiškė 9 pacientams (0,4%), iš jų vienam (< 0,1%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 79 dienos (kitimo sritis – 39-183 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 7 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas nutrauktas 3 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 5 pacientams.

HCC grupėje (n = 462) imuninės kilmės nefritas pasireiškė 4 pacientams (0,9%), iš jų 2 pacientams (0,4%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 53 dienos (kitimo sritis – 26-242 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 3 iš 4 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas nutrauktas 2 pacientams. Ši nepageidaujama reakcija praėjo 3 pacientams.

Imuninės kilmės išbėrimas

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, imuninės kilmės išbėrimas arba dermatitas (įskaitant pemfigoidą) pasireiškė 74 pacientams (1,6%), iš jų 20 (0,4%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 56 dienos (kitimo sritis – 4-600 dienų). 37 iš 74 pacientų gydyti didelėmis kortikosteroidų dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba ekvivalente kito). IMFINZI vartojimą nutraukė 5 pacientai, sutrikimai praėjo 46 pacientams.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280), nustatyta, kad imuninės kilmės išbėrimas arba dermatitas, įskaitant pemfigoidą, pasireiškė 112 pacientų (4,9%), iš jų 17 pacientų (0,7%) – 3 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 35 dienos (kitimo sritis – 1-778 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 57 iš 112 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vėžio gydymas nutrauktas 10 pacientų. Šios nepageidaujamos reakcijos praėjo 65 pacientams.

HCC grupėje (n = 462) imuninės kilmės išbėrimas arba dermatitas, įskaitant pemfigoidą, pasireiškė 26 pacientams (5,6%), iš jų 9 pacientams (1,9%) – 3 laipsnio ir 1 pacientui (0,2%) – 4 laipsnio. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 25 dienos (kitimo sritis – 2-933 dienos). Visi pacientai buvo gydomi sisteminio poveikio kortikosteroidais, 14 iš 26 – didelėmis dozėmis (bent 40 mg prednizono per parą arba atitinkamai kito). Vienas pacientas gydytas kitais imunosupresantais. Vėžio gydymas nutrauktas 3 pacientams. Šios nepageidaujamos reakcijos reakcija praėjo 19 pacientų.

Remiantis DUO-E tyrimo duomenimis, imuninės kilmės išbėrimas pasireiškė 8 iš 238 (3,4%) pacienčių, kurioms buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu kartu su IMFINZI, o vėliau –

IMFINZI kartu su olaparibu (chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibo grupėje), įskaitant 2 pacientės (0,8%), kurioms pasireiškė 3 laipsnio reakcija. Laikotarpio iki išbėrimo pradžios mediana – 155 dienos (kitimo sritis – 2-308 dienos). Visos pacientės buvo gydytos didele kortikosteroidų doze (ne mažesnė kaip 40 mg prednizono arba lygiavertė kito kortikosteroido doze per parą). Reakcija išnyko visoms 8 pacientėms.

Su infuzija susijusios reakcijos

Bendrais IMFINZI monoterapijos saugumo duomenimis, su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 70 pacientų (1,5%), iš jų 6 (0,1%) – 3 laipsnio. 4 ir 5 laipsnio atvejų nenustatyta.

Išnagrinėjus bendrą IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumo duomenų bazę (n = 2 280), nustatyta, kad su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 45 pacientams (2%), iš jų 2 (< 0,1%) – 3 laipsnio. 4 ir 5 laipsnio reiškiniai nebuvo.

Remiantis DUO-E tyrimo duomenimis, su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 13 iš 238 (5,5%) pacienčių, kurioms buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu kartu su IMFINZI, o vėliau – IMFINZI kartu su olaparibu (chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibo grupėje), įskaitant 1 pacientę (0,4%), kuriai pasireiškė 3 laipsnio reakcija. 4 ar 5 laipsnio reiškiniai nebuvo.

Eritropoezės ląstelių aplazija

IMFINZI vartojant kartu su olaparibu, gauta pranešimų apie eritropoezės ląstelių aplaziją (angl. *Pure Red Cell Aplasia, PRCA*). PRCA dažnis remiantis klinikinio tyrimo, kurio metu endometriumo vėžiu sergančios pacientės buvo gydytos IMFINZI deriniu su olaparibu, duomenimis, – 1,6%. Visais atvejais buvo 3 ar 4 CTCAE laipsnio reakcijos. Reiškinius pavyko suvaldyti nutraukus abiejų vaistinių preparatų (IMFINZI ir olaparibo) vartojimą. Dauguma atvejų pacientės buvo gydytos kraujo perpylimu bei imunosupresija ir pasveiko. Mirties atvejų nebuvo. Apie rizikos mažinimą ir valdymą žr. 4.4 skyriuje.

Laboratorinių tyrimų duomenų nukrypimai

Taikant monoterapiją IMFINZI, 3-4 laipsnio laboratorinių nukrypimų pasireiškė: alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas – 3,7%, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas – 5,7%, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas – 0,9%, amilazės aktyvumo padidėjimas – 4,8% ir lipazės aktyvumo padidėjimas – 8,2%. Bet kurio laipsnio TSH koncentracijos padidėjimas virš VNR jai iš pradžių buvus $\leq$ VNR nustatytas 20% pacientų, o bet kurio laipsnio TSH koncentracijos sumažėjimas iki mažesnės už apatinę normos ribą (ANR) jai iš pradžių buvus $\geq$ ANR – 18,2% pacientų.

IMFINZI vartojant kartu su chemoterapija, 3-4 laipsnio laboratorinių nukrypimų nuo pradinių rodiklių pasireiškė: alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas – 4,2%, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas – 3,4%, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas – 4,0%, amilazės aktyvumo padidėjimas – 6,0%, lipazės aktyvumo padidėjimas – 12,1% ir bilirubino koncentracijos padidėjimas – 2,3%. Bet kurio laipsnio TSH koncentracijos padidėjimas virš VNR jai iš pradžių buvus $\leq$ VNR nustatytas 22,8% pacientų, o bet kurio laipsnio TSH koncentracijos sumažėjimas iki mažesnės už apatinę normos ribą (ANR) jai iš pradžių buvus $\geq$ ANR – 22,6% pacientų.

Kartu vartojant IMFINZI, tremelimumabą, chemoterapiją platinos pagrindu, pradiniai laboratoriniai rodikliai pasiekė 3 ar 4 laipsnio anomalijų lygį tokiu dažniu: alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas – 6,2%, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas – 5,2%, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas – 4%, amilazės aktyvumo padidėjimas – 9,4% ir lipazės aktyvumo padidėjimas – 13,6%. Pacientų, kuriems pasireiškė TSH pokyčių dalis: 24,8% iš pradžių buvo $\leq$ VNR, pasidarė $>$ VNR; 32,9% iš pradžių buvo $\geq$ ANR, pasidarė $<$ ANR.

Kartu vartojant IMFINZI ir tremelimumabą, pradiniai laboratoriniai rodikliai pasiekė 3 ar 4 laipsnio anomalijų lygį tokiu dažniu: alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas – 5,1%, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas – 5,8%, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas – 1%, amilazės aktyvumo padidėjimas – 5,9% ir lipazės aktyvumo padidėjimas – 11,3%.

Pacientų, kuriems pasireiškė TSH pokyčių dalis: 4,2% iš pradžių buvo $\leq$ VNR, pasidarė $>$ VNR; 17,2% iš pradžių buvo $\geq$ ANR, pasidarė $<$ ANR.

Remiantis pacientų, kurie buvo gydyti chemoterapija platinos pagrindu kartu su IMFINZI, o vėliau – IMFINZI kartu su olaparibu (chemoterapijos platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibo grupė), duomenimis, pacientų, kurių pradiniai laboratorinių tyrimų rodmenys pakito iki 3 arba 4 laipsnio sutrikimų, dalis buvo tokia: 3,8% padidėjo alaninaminotransferazės aktyvumas, 3,4% padidėjo aspartataminotransferazės aktyvumas ir 1,7% padidėjo kreatinino koncentracija kraujyje. 28,6% pacientų prieš tyrimą buvusi TSH koncentracija $\leq$ VNR pakito iki $>$ VNR, o 20,1% pacientų TSH pokytis nuo $\geq$ ANR pradinio lygio pakito iki $<$ ANR.

Imunogeniškumas

Informacija apie IMFINZI monoterapijos imunogeniškumą pagrįsta bendrais duomenimis 3 069 pacientų, kuriems taikyta monoterapija 10 mg/kg IMFINZI kas 2 savaites arba 20 mg/kg kas 4 savaites ir buvo galima ištirti antikūnus prieš vaistą (AKV). Gydomo metu susidariusių AKV rasta 84 pacientams (2,7%). Durvalumą neutralizuojančių antikūnų (nAK) rasta 0,5% (16 iš 3 069) pacientų. AKV neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos farmakokinetikai ar saugumui. AKV įtakos veiksmingumo nustatymui pacientų neužteko.

3 fazės klinikinių tyrimų, kurių buvo keletas, metu nuo 0% iki 10,1% pacientų, kartu vartojusių IMFINZI ir kitų vaistinių preparatų, rasta gydant susidariusių AKV. Durvalumą neutralizuojančių antikūnų rasta nuo 0% iki 1,7% pacientų, kartu vartojusių IMFINZI ir kitų vaistinių preparatų. Aiškos įtakos durvalumo farmakokinetikai ir saugumui AKV nedarė.

Senyvi pacientai

Bendrą saugumo senyviems (65 metų ir vyresniems) bei jaunesniems pacientams skirtumų nenustatyta. 75 metų ir vyresnių pacientų, sergančių *NSCLC* ar *ES-SCLC*, duomenų nepakanka.

PACIFIC, *ADRIATIC*, *CASPIAN*, *TOPAZ-1*, *HIMALAYA*, *NIAGARA* ir *MATTERHORN* tyrimų metu gauta per mažai saugumo 75 metų ir vyresniems pacientams duomenų, kad būtų galima daryti išvadas dėl šios amžiaus grupės.

POSEIDON tyrimo metu pastebėta tam tikrų saugumo skirtumų senyviems ($\geq$ 65 metų) ir jaunesniems pacientams taikant metastazavusio *NSCLC* pirmosios eilės gydymą. Yra tik 74 pacientų, kurių amžius 75 metų ar vyresnis, duomenys. 35 šios amžiaus grupės pacientams, vartojusiems IMFINZI kartu su tremelimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu, sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė ir tekdavo nutraukti bet kurį tiriamąjį gydymą dažniau (atitinkamai 45,7% ir 28,6%) negu 39 gavusiems tik chemoterapiją platinos pagrindu (atitinkamai 35,9% ir 20,5%).

AEGEAN tyrimo, kuriame dalyvavo operuočinu *NSCLC* sergantys pacientai, buvo pastebėta tam tikrų saugumo senyviems ($\geq$ 65 metų) ir jaunesniems pacientams skirtumų. Saugumo 75 metų ar vyresniems pacientams duomenų nepakanka (jų turima tik apie 86 pacientus per abi grupes). IMFINZI kartu su chemoterapija vartojusiems 75 metų ar vyresniems pacientams pavojingų nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirta tik chemoterapija (atitinkamai 26,5%, palyginti su 10,8%). Dėl nepageidaujamų reakcijų bet koks tiriamasis gydymas 75 metų ar vyresniems pacientams dažniau buvo nutrauktas IMFINZI vartojant kartu su chemoterapija, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirta tik chemoterapija (atitinkamai 16,3%, palyginti su 8,1%).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Informacijos apie durvalumabo perdozavimą nėra. Jo perdozavus pacientą reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir nedelsiant skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų pobūdžio konjugantai, *PD-1 / PDL-1* programuojamojo ląstelių žūties baltymo Nr. 1 / žūties ligando Nr. 1 (angl. *Programmed cell death protein 1/ death ligand 1*) inhibitoriai, ATC kodas – L01FF03.

Veikimo mechanizmas

Programuojamos ląstelių žūties ligando Nr. 1 (angl. *programmed cell death ligand-1, PD-L1*) baltymo raiška yra adaptacinis imuninis atsakas, kuris padeda navikui išvengti atpažinimo ir sunaikinimo veikiant imuninei sistemai. *PD-L1* gali indukuoti uždegiminiai signalai (pvz., gama interferonas [IFN gama]), jis gali būti išreikštas ant navikinių ląstelių ir su naviku susijusių imuninių ląstelių naviko mikroaplinkoje. *PD-L1*, sąveikaudamas su *PD-1* ir CD80 (B7.1), blokuoja T ląstelių funkciją ir aktyvinimą. Prisijungęs prie savo receptorių, *PD-L1* sumažina citotoksinių T ląstelių aktyvumą, proliferaciją ir citokinų gamybą.

Durvalumabas yra pilnai žmogaus imunoglobulinų G1 kapa (IgG1κ) grupės monokloniniai antikūnai, kurie selektyviai blokuoja *PD-L1* sąveiką su *PD-1* ir CD80 (B7.1). Durvalumabas nesukelia nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksinio poveikio. Selektysviai užblokavus *PD-L1 / PD-1* ir *PD-L1 / CD80* sąveiką, sustiprėja priešnavikinis imuninis atsakas ir skatinamas T ląstelių aktyvinimas.

CTLA-4 inhibitoriaus tremelimumabo ir *PD-L1* inhibitoriaus durvalumabo derinys sustiprina priešvėžinių T ląstelių aktyvinimą ir funkciją įvairiose imuninio atsako stadijose, todėl pagerina vėžio atsaką į gydymą. Kartu blokuojant *PD-L1* ir *CTLA-4* pelių singeninių navikų modeliuose sustiprėjo priešvėžinis poveikis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

NSCLC, *ES-SCLC* ir endometriumo vėžio klinikinių tyrimų metu buvo tirtas durvalumabo 10 mg/kg dozės kas 2 savaites, 1 120 mg dozės kas 3 savaites ir 1 500 mg dozės kas 4 savaites poveikis. Remiantis modeliavimo ir ekspozicijos simuliacijomis, ryšio tarp ekspozicijos ir saugumo bei ekspozicijos ir veiksmingumo lyginimo duomenimis, nereikėtų tikėtis kliniškai reikšmingų skirtumų tarp durvalumabo 10 mg/kg kas 2 savaites, 1 120 mg kas 3 savaites ir 1 500 mg kas 4 savaites dozių poveikio.

Operuotinas NSCLC – AEGEAN tyrimas

AEGEAN – tai daugelyje centrų atliktas atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas, skirtas įvertinti gydymo IMFINZI kartu su chemoterapija platinos pagrindu kaip neoadjuvantinio gydymo, po kurio gydymas tęsiamas po chirurginės operacijos skiriant monoterapiją IMFINZI, veiksmingumą pacientams, sergantiems operuotinu *NSCLC*.

Toliau nurodyti atrankos kriterijai apibūdina pacientus, kuriems yra didelė atkryčio rizika ir yra įtraukti į terapinę indikaciją, bei atspindi pacientų populiaciją, kuriems yra diagnozuota IIA stadija ir atrinkti IIIB stadijos pacientai pagal 8-ojo leidimo Amerikos vėžio jungtinio komiteto (angl. *the American Joint Committee on Cancer, AJCC*) / tarptautinės kovos su vėžiu (angl. *the International Union Against Cancer, UICC*) stadijų nustatymo sistemą:

- bet kuris pacientas, kurio navikas yra 4 cm arba didesnio dydžio;
- bet kuris pacientas, sergantis N1 arba N2 liga (nepriklausomai nuo pirminio naviko dydžio), įskaitant kelių lokalizacijų N2 ligą;
- pacientai, turintys daugybinių navikinių mazgelių toje pačioje skiltyje arba navikų, apimančių pagrindinį bronchą, arba navikų, pažeidžiančių visceralinę pleurą, krūtinės ląstos sienelę (įskaitant pasieninės pleuros ir viršutinės vagos navikus), diafragmos nervą ar pasieninį

perikardą; arba navikai, susiję su atelektazėmis arba obstrukciniu pneumonitu, ir tęsiasi iki vartų srities arba apima plaučio dalį ar visą plautį.

Tyrimė dalyvavo anksčiau negydyti pacientai, kuriems buvo diagnozuotas dokumentuotas plokščialąstelinis arba neplokščialąstelinis *NSCLC* ir anksčiau nebuvo skirta imunoterapija, kurių funkcinė būklė pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) / Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1 balu, ir turėjo bent vieną *RECIST 1.1* pažeidimą. Prieš suskirstant atsitiktinės atrankos būdu, pacientų *PD-L1* raiškos būklė buvo patvirtinta, naudojant *VENTANA PD-L1 (SP263)* testą.

Tyrimė negalėjo dalyvauti pacientai, sergantys aktyvia ar anksčiau užfiksuota autoimunine liga arba vartojantys imunosupresantų per 14 dienų po pirmosios durvalumabo dozės. Į veiksmingumo analizės tiriamąją populiaciją (modifikuota numatytų gydyti pacientų populiacija, angl. *modified intent-to-treat, mITT*) nebuvo įtraukti pacientai, turėję žinomų *EGFR* mutacijų arba *ALK* geno sekos pokyčių. Iš dalies pakeitus protokolą, buvo privaloma atlikti *ALK* testavimą lokaliai tyrimo centre (išskyrus plokščialąstelinės histologijos navikų atvejus) ir *EGFR* testavimą centrinėje laboratorijoje. Atsitiktinės atrankos būdu buvo atrinkti ir tyrimo metu gydyti 51 pacientas, turintis *EGFR* mutacijų, ir 11 pacientų, turinčių *ALK* geno sekos pokyčių. Vis dėlto, šie pacientai nebuvo įtraukti į veiksmingumo analizės *mITT* ir patikimų išvadų apie pacientus, turinčius *EGFR* mutacijų ar *ALK* geno sekos pokyčių, daryti negalima.

Atsitiktinės imtys buvo suskirstytos pagal ligos stadiją (II stadija, palyginti su III stadija) ir *PD-L1* raiškos navikinėse ląstelėse ($NL < 1\%$, palyginti su $NL \geq 1\%$) būklę.

Pooperacinę radioterapiją (PORT) buvo leidžiama skirti pacientams, kuriems ji buvo indikuotina pagal vietines rekomendacijas. PORT buvo pradėta per 8 savaites po chirurginės operacijos, o adjuvantinis gydymas durvalumabu ir (ar) placebo turėjo būti pradėtas per 3 savaites po PORT užbaigimo.

Į *AEGEAN* tyrimą buvo įtraukti 802 pacientai ir jie atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes, kuriose prieš chirurginę operaciją buvo skirtas gydymas *IMFINZI* (1 grupė) arba placebo (2 grupė) kartu su neoadjuvantine chemoterapija. Kryžminis perėjimas iš vienos tyrimo grupės į kitą nebuvo leidžiamas.

- 1 grupė. *IMFINZI* 1 500 mg + chemoterapija kas 3 savaites iki 4 kursų prieš chirurginę operaciją, vėliau po operacijos – *IMFINZI* 1 500 mg kas 4 savaites iki 12 kursų.
- 2 grupė. Placebas + chemoterapija kas 3 savaites iki 4 kursų prieš chirurginę operaciją, vėliau po operacijos – placebo kas 4 savaites iki 12 kursų.

Dviejų gydymo grupių pacientams, atsižvelgiant į naviko histologiją, buvo skirtas vienas iš toliau išvardytų chemoterapijos planų.

- Plokščialąstelinis *NSCLC*
 - Karboplatina + paklitakselis: karboplatinės *AUC* 6 ir 200 mg/m² paklitakselio dozė infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 3 savačių kurso parą (4 kursai).
- Plokščialąstelinis *NSCLC*
 - Cisplatina + gemcitabinas: 75 mg/m² cisplatinos dozė infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 3 savačių kurso parą (4 kursai) ir 1 250 mg/m² gemcitabino infuzijos į veną būdu 1-ąją ir 8-ąją kiekvieno 3 savačių kurso paromis (4 kursai).
- Neplokščialąstelinis *NSCLC*
 - Pemetreksedas + cisplatina: 500 mg/m² pemetreksedo ir 75 mg/m² cisplatinos dozės infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 3 savačių kurso parą (4 kursai).
- Neplokščialąstelinis *NSCLC*
 - Pemetreksedas + karboplatina: 500 mg/m² pemetreksedo dozė ir karboplatinės *AUC* 5 infuzijos į veną būdu 1-ąją kiekvieno 3 savačių kurso parą (4 kursai).

Gydymo netoleruojantiems pacientams gydymą cisplatina buvo galima bet kuriuo laiku pakeisti į gydymą karboplatina, o gretutinėmis ligomis sergantiems pacientams arba cisplatinos

netoleruojantiems pacientams tyrėjų sprendimu buvo galima nuo pirmojo kurso skirti karboplatiną AUC 5.

Naviko *RECIST 1.1* įvertinimas buvo atliktas pradedant tyrimą ir užbaigus neoadjuvantinio gydymo etapą (prieš chirurginę operaciją). Pirmasis krūtinės ląstos ir pilvo (įskaitant visas kepenis ir abu antinksčius) kompiuterinės tomografijos (KT) ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas buvo atliktas praėjus 5 savaitėms $\pm$ 2 savaitės po operacijos ir prieš pradedant adjuvantinį gydymą, bet kiek galima arčiau jo pradžios. Vėliau navikas buvo įvertintas kas 12 savaičių (atsižvelgiant į chirurginės operacijos datą) iki 48-osios savaitės, kas 24 savaites (atsižvelgiant į chirurginės operacijos datą) iki 192-osios savaitės (maždaug 4 metus), po to – kas 48 savaites (atsižvelgiant į chirurginės operacijos datą), o dar vėliau – iki *RECIST 1.1* apibrėžto radiologinio PD, sutikimo atšaukimo arba mirties. Išgyvenamumas buvo vertinamas 2-ąjį, 3-ąjį ir 4-ąjį mėnesiais po gydymo nutraukimo, vėliau – kas 2 mėnesius iki 12-ojo mėnesio, o dar vėliau – kas 3 mėnesius.

Pirmaeilė vertinamoji tyrimo baigtis – visiškas patologinis atsakas (angl. *pathological complete response, pCR*), kuris buvo nustatytas koduotu būdu atlikus peržiūrą centrinėje laboratorijoje, ir išgyvenamumas be įvykių (angl. *event-free survival, EFS*), kuris buvo įvertintas koduotu būdu atlikus nepriklausomą centrinę peržiūrą (angl. *blinded independent central review, BICR*). Pagrindinė antraeilė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival, OS*).

Veiksmingumo analizė buvo atlikta, remiantis 740 *mITT* populiacijos pacientų duomenimis: 366 pacientai 1 grupėje ir 374 pacientai 2 grupėje. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos populiacijoje buvo: vyriška lytis (71,6%), moteriška lytis (28,4%), 65 metų ir vyresni tiriamieji (51,6%), amžiaus mediana – 65 metai (kitimo sritis – nuo 30 iki 88), būklė pagal PSO / *ECOG* įvertinta 0 balų (68,4%), būklė pagal PSO / *ECOG* įvertinta 1 balu (31,6%), baltųjų rasės tiriamieji (53,6%), azijiečiai (41,5%), juodaodžiai arba afroamerikiečiai (0,9%), Amerikos indėnai arba Aliaskos čiabuviai (1,4%), kitos rasės (2,6%), ispanakalbiai arba lotynų amerikiečiai (16,1%), ne ispanakalbiai ar lotynų amerikiečiai (83,9%), dabartiniai arba buvę rūkoriai (85,5%), niekada nerūkę (14,5%), plokščialąstelinė histologija (48,6%) ir neplokščialąstelinė histologija (50,7%), II stadija (28,4%), III stadija (71,6%), *PD-L1* raiškos būklė $NL \geq 1\%$ (66,6%), *PD-L1* raiškos būklė $NL < 1\%$ (33,4%).

Remiantis *mITT* populiacijos duomenimis, 295 (80,6%) 1 grupės pacientai, kuriems buvo atlikta gydomoji chirurginė operacija, palyginti su 302 (80,7%) 2 grupės pacientais. PORT buvo skirtas 26 (7,1%) pacientams 1 grupėje ir 24 (6,4%) 2 grupėje.

Atliekant pradinę (prieš tyrimą suplanuotą) *EFS* duomenų analizę (duomenų rinkimo uždarymo data – 2022 m. lapkričio 10 d.), kai užbaigtumas buvo 31,9% ir pacientų, kurių duomenys cenzūruojami, *EFS* stebėjimo mediana – 11,7 mėnesio, tyrimas parodė statistškai reikšmingą pagerėjimą gydymo IMFINZI grupėje, palyginti su placebo grupe [rizikos santykis [RS, angl. *Hazard Ratio, HR*] = 0,68 (95% PI: 0,53, 0,88), $p = 0,003902$].

Atnaujintos (prieš tyrimą suplanuotos) *EFS* duomenų analizės metu (duomenų rinkimo uždarymo data – 2024 m. gegužės 10 d.) *EFS* stebėjimo mediana pacientų, kurių duomenys cenzūruojami, grupėje buvo 25,9 mėnesio. Atliekant šią analizę, nebuvo oficialiai tikrinamas OS statistinis reikšmingumas. OS *HR* gydymo IMFINZI grupėje buvo 0,89 (95% PI: 0,70, 1,14), palyginti su placebo grupe.

5 lentelė. Idealojo veiksmingumo duomenys AEGEAN tyrimo metu (*mITT*)

	IMFINZI + chemoterapija (N = 366)	Placebas + chemoterapija (N = 374)
<i>EFS</i>^{a,c}		
Atvejų skaičius, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
<i>EFS</i> mediana (95% PI) (mėnesiai)	NP (42,3, NP)	30 (20,6, NP)
Rizikos santykis (95% PI)	0,69 (0,55, 0,88)	

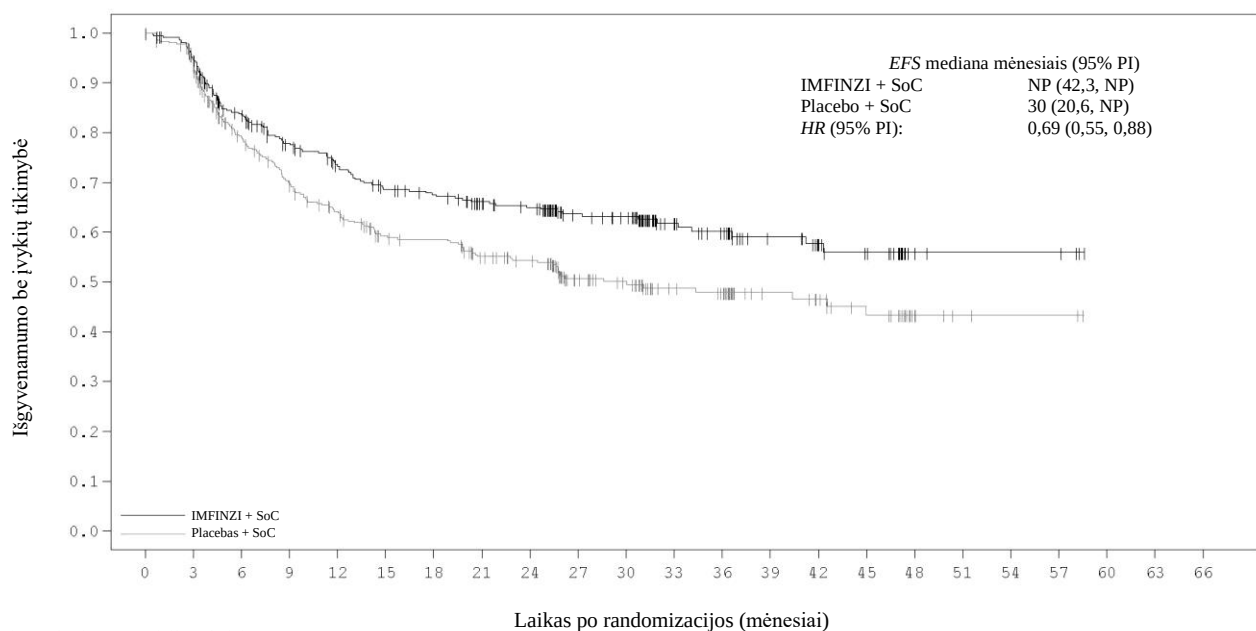
	IMFINZI + chemoterapija (N = 366)	Placebas + chemoterapija (N = 374)
pCR^{a,b,c}		
Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, skaičius	63	16
Atsako dažnis, % (95% PI)	17,21 (13,49, 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Skirtumas tarp proporcijų, % (95% PI)	12,96 (8,67, 17,57)	

^a Duomenys pagrįsti atnaujinta (prieš tyrimą suplanuota) EFS duomenų analize (duomenų rinkimo uždarymo data – 2024 m. gegužės 10 d.) ir galutine pCR duomenų analize (duomenų rinkimo uždarymo data – 2022 m. lapkričio 10 d.).

^b Remiantis prieš tyrimą suplanuota tarpine pCR duomenų analize (duomenų rinkimo uždarymo data: 2022 m. sausio 14 d.) (n = 402), buvo nustatytas statistiškai reikšmingas (p = 0,000036) pCR dažnis, palyginti su 0,0082% reikšmingumo lygiu.

^c Dvipusė p reikšmė pCR duomenims buvo apskaičiuota, naudojant stratifikuotą Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) testą. Dvipusė p reikšmė EFS duomenims buvo apskaičiuota, naudojant stratifikuoto logaritminio rango kriterijų. Stratifikacijos veiksniai buvo PD-L1 ir ligos stadija. Kiekvienos veiksmingumo vertinamosios baigties statistinio reikšmingumo deklaratavimas buvo nustatytas, naudojant Lan-DeMets alfa paskirstymo funkciją O'Brien Fleming metodu (EFS = 0,9899%, pCR = 0,0082%, dvipusė).

1 pav. Atnaujintos EFS duomenų analizės Kaplan-Meier kreivės (duomenų rinkimo uždarymo data – 2024 m. gegužės 10 d.)



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius		Laikas po randomizacijos (mėnesiai)																		
IMFINZI + SoC	366	337	276	240	219	201	194	179	172	128	121	76	67	48	36	29	6	4	4	4
	366	337	276	240	219	201	194	179	172	128	121	76	67	48	36	29	6	4	4	4
Placebas + SoC	374	338	261	225	201	176	172	151	142	93	83	57	53	36	32	25	8	3	2	2
	374	338	261	225	201	176	172	151	142	93	83	57	53	36	32	25	8	3	2	2

NSCLC – PACIFIC tyrimas

IMFINZI poveikis vertintas *PACIFIC* tyrimo metu. Tai buvo randomizuotas, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, daugelyje centrų atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 713 pacientų, sirgusių vietiskai išplitusiu neoperuoitu *NSCLC*. Pacientai buvo baigę bent 2 definityvinės (tuo metu tinkamiausios) chemoterapijos (kurios sudėtyje yra platinos preparatų) kartu su spinduliniu gydymu kursus likus 1-42 dienų iki šio tyrimo pradžios. Jų būklė pagal *ECOG* įvertinta 0 balų arba 1 balu. 92% pacientų suminė spindulių dozė buvo 54-66 Gy. Tyrimo nedalyvavo pacientai, kurių liga progresavo taikius chemoterapiją ir kartu spindulinį gydymą; anksčiau vartoję antikūnų prieš PD-1 arba PD-L1; sirgę aktyvia autoimunine liga arba jeigu dokumentų duomenimis sirgusių tokia liga per 2 paskutinius metus iki tyrimo pradžios; anamnezėje turėję imunodeficitą; anksčiau patyrę stipriai išreikštą imuninių

nepageidaujamų reakcijų; sirgę ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminio poveikio imunosupresantų, išskyrus sisteminio poveikio kortikosteroidų fiziologines dozes; sirgę aktyvia tuberkulioze, užsikrėtę hepatito B ar C arba ŽIV infekcija; paskiepyti gyva susilpninta vakcina per 30 dienų iki IMFINZI vartojimo pradžios arba po jos. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 2:1 infuzuoti į veną 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) arba 10 mg/kg placebo (n = 237) kas 2 savaites iki 12 mėn. arba kol pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba kol bus patvirtintas ligos progresavimas. Randomizacija buvo stratifikuota pagal lytį, amžių (< 65 metai ir ≥ 65 metai) bei rūkymą (rūkoriai ir ne rūkoriai). Pacientams, kurių liga po 12 mėn. buvo kontroliuojama, suteikta galimybė vėl gydytis, kol ji pradės progresuoti. Navikas vertintas pirmuosius 12 mėn. kas 8 savaites ir vėliau kas 12 savaičių.

Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo *PD-L1* raiškos navike. Jei buvo turėti archyviniai navikinio audinio mėginiai, paimti prieš pradedant chemoterapiją ir spindulinį gydymą, tai juose retrospektyviai ištirta navikinių ląstelių (NL) *PD-L1* raiška VENTANA *PD-L1* (SP263) IHC metodu. 63% iš 713 randomizuotų pacientų turėtas kokybiškai ir kiekybiškai pakankamas audinio mėginys *PD-L1* raiškai tirti, o 37% ji buvo nežinoma.

Demografinės ir pradinės ligos savybės tarp gydymo grupių buvo gerai subalansuotos. Pradinės demografinės bendros tyrimo populiacijos savybės buvo tokios: vyrai – 70%, 65 metų ar vyresni – 45%, 75 metų ar vyresni – 8%, baltaodžiai – 69%, azijiečiai – 27%, kiti – 4%, tuo metu rūkę – 16%, anksčiau rūkę – 75%, niekada nerūkę – 9%, būklė pagal ECOG 0 balų – 49%, 1 balas – 51%. Ligos savybės buvo tokios: IIIA stadija – 53%, IIIB stadija – 45%; histologiniai pogrupiai: plokščialąstelinis – 46%, neplokščialąstelinis – 54%. *PD-L1* retrospektyviai ištirtas 451 pacientui, kurių mėginiai paimti iki gydymo chemoterapijos ir spindulių deriniu. Iš 451 paciento, kurio *PD-L1* raiškos mėginiai buvo turimi, 67% pacientų NL *PD-L1* buvo ≥ 1% (32% pacientų NL *PD-L1* 1-24%, 35% pacientų NL *PD-L1* ≥ 25%), 33% pacientų NL *PD-L1* buvo < 1%.

Dvi pagrindinės (pirminės) tyrimo vertinamosios baigtys buvo išgyvenimas neprogresuojant ligai (angl. *progression-free survival, PFS*) ir bendras išgyvenimas (angl. *overall survival, OS*) palyginus IMFINZI ir placebo grupes. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo *PFS* praėjus 12 mėn. po randomizacijos (*PFS 12*), *PFS* praėjus 18 mėn. po randomizacijos (*PFS 18*) ir laikas nuo randomizacijos iki antrojo progresavimo (*PFS2*). *PFS* vertintas aklos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *Blinded Independent Central Review, BICR*) būdu pagal RECIST v1.1.

Šis tyrimas parodė statistiškai reikšmingai pailgėjusį IMFINZI, palyginus su placebo, grupės pacientų *PFS* (rizikos santykis [RS, angl. *Hazard Ratio, HR*] = 0,52 [95% PI – nuo 0,42 iki 0,65, p < 0,0001]). Be to, jis parodė statistiškai reikšmingai pailgėjusį IMFINZI, palyginus su placebo, grupės pacientų OS (RS = 0,68, 95% PI – nuo 0,53 iki 0,87, p = 0,00251).

Atlikta 5 metų stebėjimo (jo trukmės mediana – 34,2 mėn.) analizė parodė, kad vartojant IMFINZI OS ir *PFS* išliko ilgesni negu vartojant placebo. Pirminės ir vėlesnės analizės OS ir *PFS* duomenys apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Veiksmingumo duomenys, gauti PACIFIC tyrimo metu

	Pirminė analizė ^a		Po 5 metų pakartota analizė ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebas (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebas (n = 237)
OS				
Mirčių skaičius (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediana (mėn.) (95 % PI)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
RS (95 % PI)	0,68 (0,53, 0,87)		0,72 (0,59, 0,89)	
Dvipusė p reikšmė	0,00251			
OS po 24 mėn. (%) (95 % PI)	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 reikšmė	0,005			

	Pirminė analizė ^a		Po 5 metų pakartota analizė ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebas (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebas (n = 237)
OS po 48 mėn. (%) (95% PI)			49,7% (45,0%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
OS po 60 mėn. (%) (95% PI)			42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Atvejų skaičius (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
PFS mediana (mėn.) (95% PI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13,0, 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
RS (95% PI)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,45, 0,68)	
p reikšmė	p < 0,0001			
PFS po 12 mėn. (%) (95% PI)	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 po 18 mėn. (%) (95% PI)	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 po 48 mėn. (%) (95% PI)			35,0% (29,9%, 40,1%)	19,9% (14,4%, 26,1%)
PFS po 60 mėn. (%) (95% PI)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2 ^c				
PFS2 mediana (mėn.) (95% PI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
RS (95% PI)	0,58 (0,46, 0,73)			
p reikšmė	p < 0,0001			

^a PFS duomenys pirminei analizei rinkti iki 2017 m. vasario 13 d. OS ir PFS2 duomenys pirminei analizei rinkti iki 2018 m. kovo 22 d.

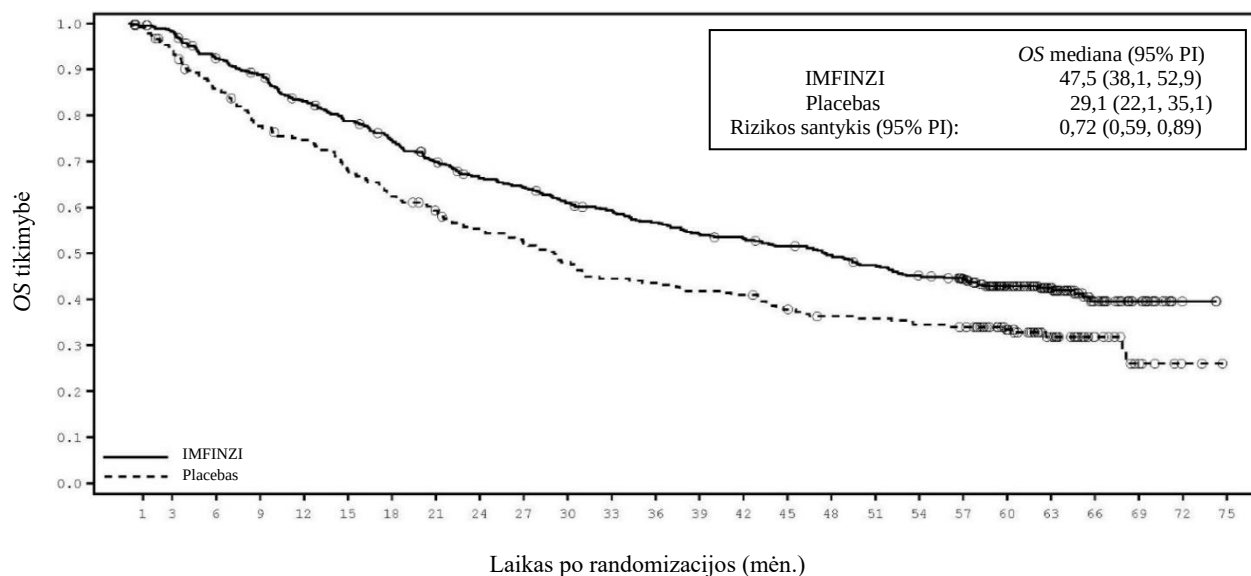
^b OS ir PFS duomenys vėlesnei analizei rinkti iki 2021 m. sausio 11 d.

^c PFS2 apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki antro progresavimo (pagal vietinės įprastos klinikinės praktikos apibrėžimą) arba mirties.

NP – nepasiekta.

5 metų stebėjimo analizės OS ir PFS Kaplan-Meier kreivės pateikiamos 2 ir 3 pav.

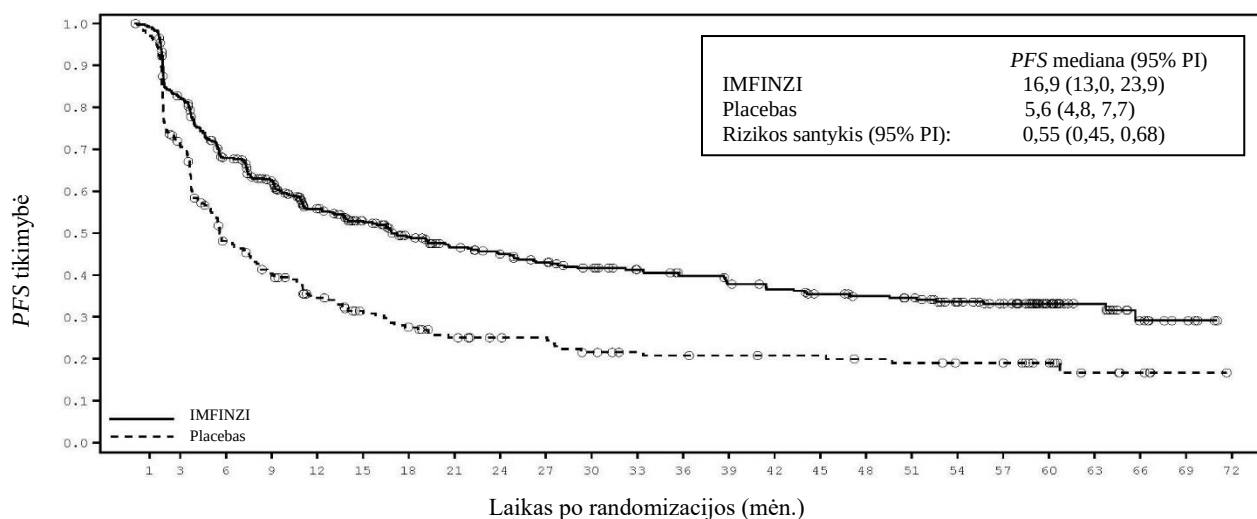
2 pav. Kaplan-Meier OS kreivės



Pacientų su rizika skaičius

Mėn.	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
Placebas	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 pav. Kaplan-Meier PFS kreivės



Pacientų su rizika skaičius

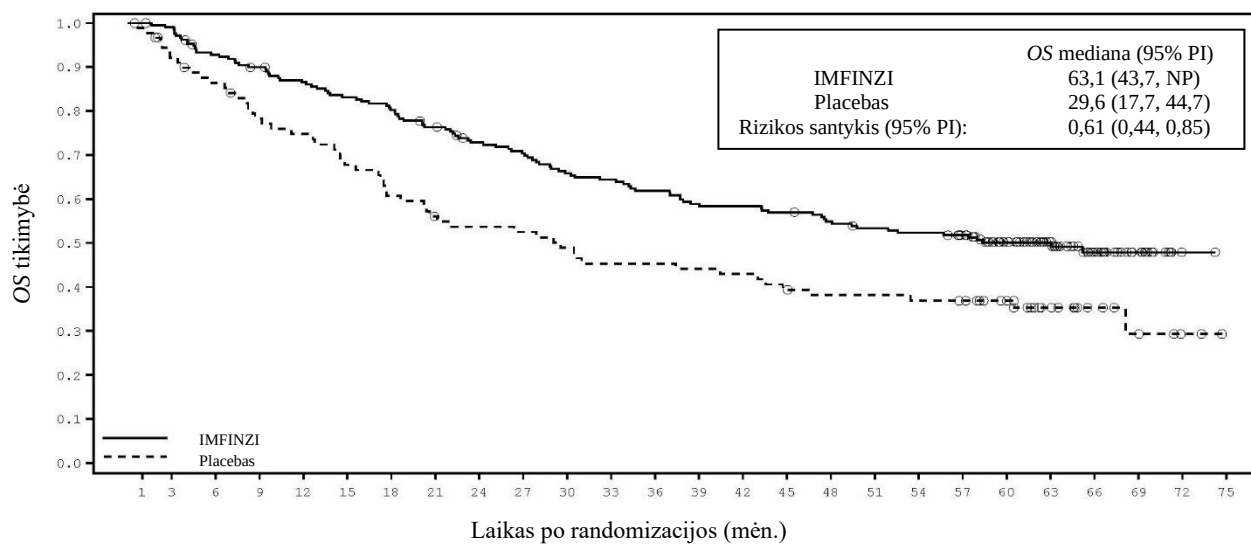
Mėn.	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebas	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Ilgesni PFS ir OS vartojant IMFINZI, palyginus su placebo, nuosekliai nustatyti visuose analizuotuose iš anksto numatytuose pogrupiuose, sudarytuose pagal etinę kilmę, amžių, lytį, rūkymo anamnezę, EGFR mutacijų būklę ir histologinius duomenis.

Post-hoc pogrupių analizė pagal PD-L1 raišką

Atliktos papildomos pogrupių analizės veiksmingumui įvertinti pagal naviko PD-L1 raišką ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) ir pacientų, kurių PD-L1 negalima nustatyti (PD-L1 nežinomas), pogrupio analizė. 5 metų stebėjimo analizės PFS ir OS duomenys apibendrinti 4, 5, 6 ir 7 pav.

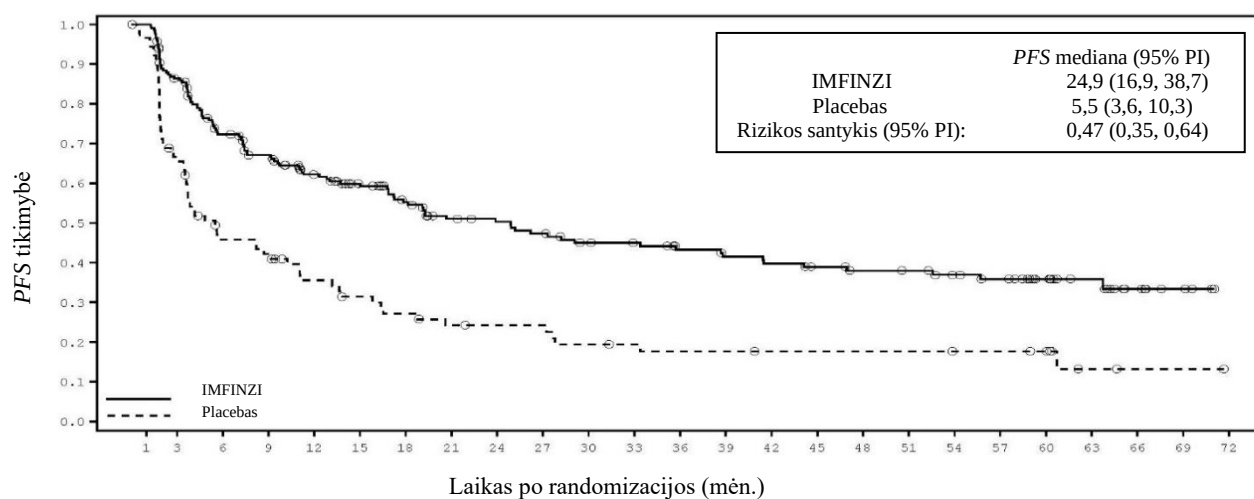
4 pav. Kaplan-Meier OS kreivės pacientams, kurių NL PD-L1 $\geq 1\%$



Pacientų su rizika skaičius

Mėn.	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
Placebas	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

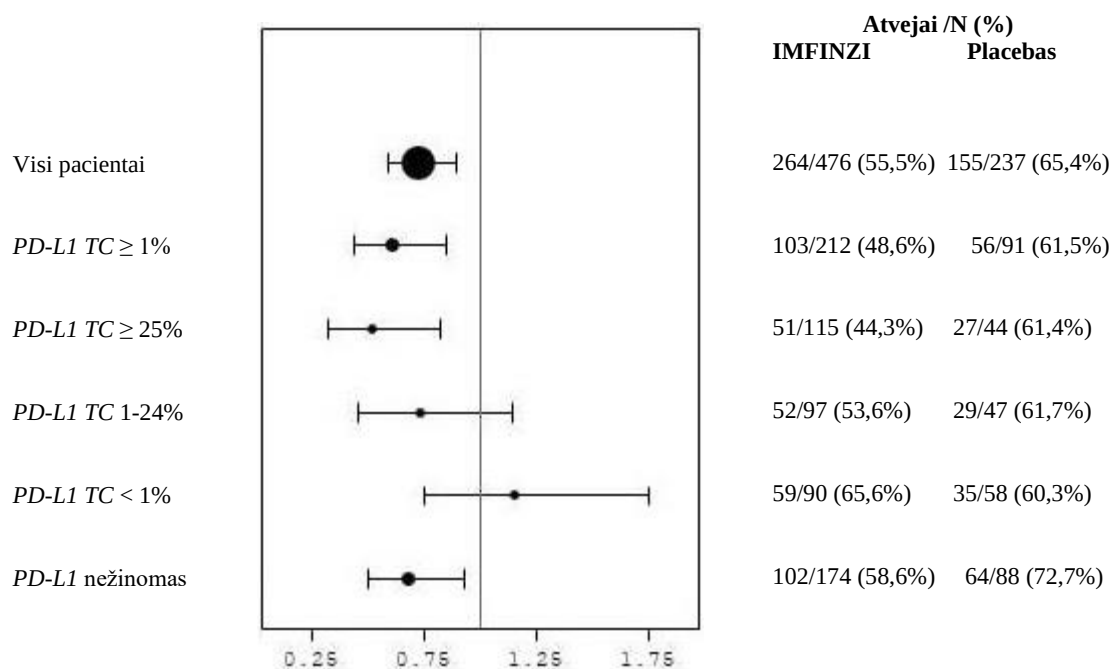
5 pav. Kaplan-Meier PFS kreivės pacientams, kurių NL $PD-L1 \geq 1\%$



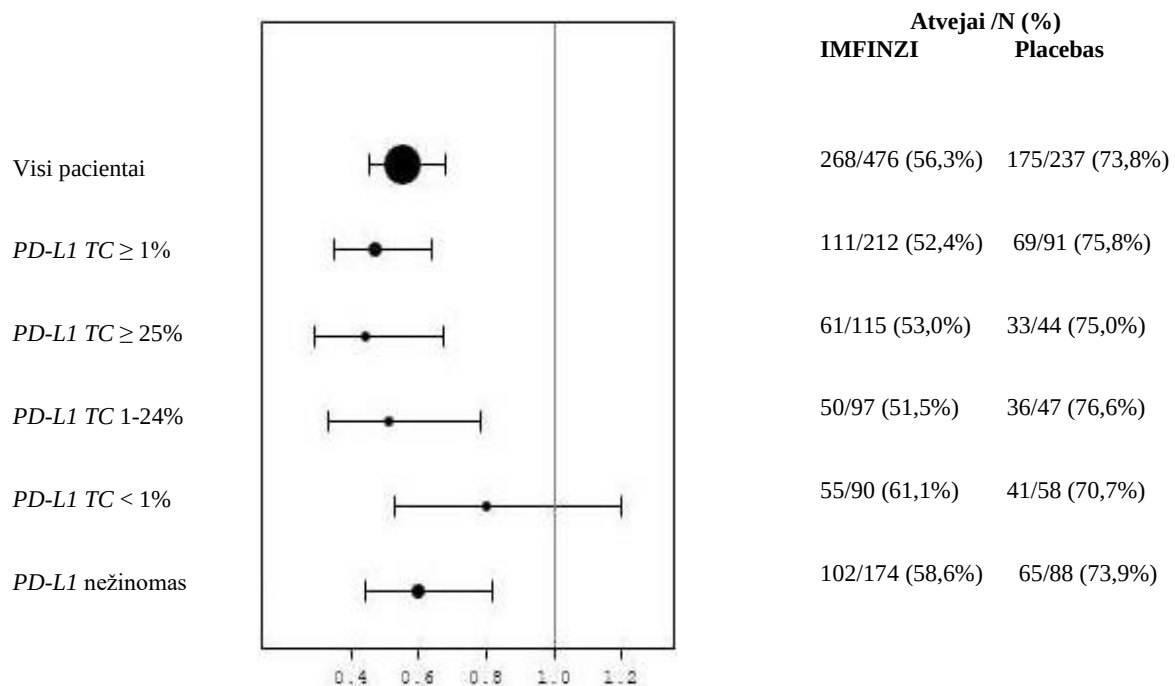
Pacientų su rizika skaičius

Mėn.	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
Placebas	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 pav. Forest OS diagramos pagal $PD-L1$ raišką



7 pav. Forest PFS diagramos pagal PD-L1 raišką



Durvalumabo saugumas pacientų, kurių NL PD-L1 buvo $\geq 1\%$, pogrupyje, aplamai atitiko nustatytą numatytai gydyti populiacijai (angl. *intent to treat population*) ir NL PD-L1 $< 1\%$ pogrupyje.

Pacientų užfiksuotos baigtys (angl. Patient-Reported Outcomes, PRO)

Pacientų užfiksuoti simptomų, funkcijos ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. *health-related quality of life, HRQoL*) duomenys surinkti naudojant EORTC QLQ-C30 ir jo plaučių vėžio modulį (EORTC QLQ-LC13). LC13 ir C30 buvo vertinami iš pradžių, pirmas 8 savaites kas 4 savaites ir paskui kas 8 savaites iki gydymo pabaigos arba IMFINZI vartojimo nutraukimo dėl toksinio poveikio arba ligos progresavimo. Vartojimo drausmingumas buvo panašus IMFINZI ir placebo grupėse (atitinkamai 83% ir 85,1% visų užpildytų anketų, kurias buvo galima įvertinti, duomenimis).

Pradedant tyrimą pacientų užfiksuotų pradinių simptomų, funkcijos ir HRQoL skirtumų tarp IMFINZI ir placebo grupių nerasta. Per pirmas 48 tyrimo savaites kliniškai reikšmingų skirtumų tarp IMFINZI ir placebo grupių pagal simptomus, funkciją ir HRQoL (jie apibrėžti kaip 10 balų ar didesnis skirtumas) taip pat nerasta.

NSCLC – POSEIDON tyrimas

POSEIDON tyrimas buvo skirtas įvertinti IMFINZI su tremelimumabu ar be jo veiksmingumą derinant su chemoterapija platinos pagrindu. POSEIDON buvo atsitiktinių imčių atviras daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo 1 013 metastazavusių NSCLC sirgusių pacientų, neturėjusių jautrumą didinančios epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) mutacijos ir anaplatinės limfomos kinazės (ALK) genominių navikinių aberacijų. Tyrime dalyvavo pacientai, kuriems histologiškai arba citologiškai buvo patvirtintas metastazavęs NSCLC, iki tol negavę nei chemoterapijos, nei kitokio sisteminio gydymo dėl metastazavusio NSCLC. Prieš randomizaciją Ventana PD-L1 (SP263) testu buvo ištiriama naviko PD-L1 būklė. Pacientų būklė pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) / Rytų bendradarbiavimo onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) kriterijus įtraukimo metu įvertinta 0 arba 1 balu.

Į tyrimą neįtraukta šių pacientų: sirgusių dokumentuotomis autoimuninėmis ar uždegiminėmis ligomis (tuo metu arba anksčiau), turėjusių aktyvių ir (arba) negydytų metastazių smegenyse, anamnezėje turėjusių imunodeficitą, per paskutines 14 dienų iki IMFINZI ir (arba) tremelimumabo vartojimo

gydytų sisteminiiais imunosupresantais, išskyrus fiziologines sisteminių kortikosteroidų dozes, sirgusių aktyvia tuberkulioze arba hepatito B ar C arba ŽIV infekcija, taip pat per paskutines 30 dienų iki IMFINZI ir (arba) tremelimumabo vartojimo paskiepytų gyvomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.4 skyrių).

Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal naviko ląstelių (NL) *PD-L1* raišką (NL $\geq 50\%$ plg. NL $< 50\%$), ligos stadiją (IVA stadija plg. IVB stadija, pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto [angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*] 8-ąjį leidimą) ir histologinius duomenis (neplokščialąstelinis plg. plokščialąstelinis).

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 vartoti:

- 1 grupė: 1 500 mg IMFINZI, 75 mg tremelimumabo ir chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursus), paskui – 1 500 mg IMFINZI kas 4 savaites monoterapijai. Penkta tremelimumabo 75 mg dozė ir šešta IMFINZI dozė infuzuota 16-ą savaitę.
- 2 grupė: 1 500 mg IMFINZI ir chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursus), paskui – 1 500 mg IMFINZI kas 4 savaites monoterapijai;
- 3 grupė: chemoterapiją platinos pagrindu kas 3 savaites (4 kursus). Tyrėjo nuožiūra esant klinikiniam poreikiui galėjo būti paskirti 2 papildomi gydymo kursai (iš viso po randomizacijos tada galėjo susidaryti 6 kursai).

Taikyta kuri nors iš šių chemoterapijos platinos pagrindu schemų:

- Neplokščialąstelinis *NSCLC*:
 - 500 mg/m² pemetreksedo ir 5-6 *AUC* karboplatinos arba 75 mg/m² cisplatinos kas 3 savaites. Jei tyrėjas nenustatė kontraindikacijų, galėjo būti skiriamas palaikomasis gydymas pemetreksedu;
- Plokščialąstelinis *NSCLC*:
 - 1 000 arba 1 250 mg/m² gemcitabino pirmą ir aštuntą dienomis kartu ir 75 mg/m² cisplatinos arba 5-6 *AUC* karboplatinos pirmą dieną kas 3 savaites;
- Neplokščialąstelinis arba plokščialąstelinis *NSCLC*:
 - 100 mg/m² nab-paklitakselio 1-ą, 8-ą ir 15-ą dienomis ir 5-6 *AUC* karboplatinos 1-ą dieną kas 3 savaites.

Buvo suleidžiama iki 5 tremelimumabo dozių, išskyrus atvejus, kai liga progresavo arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. IMFINZI vartojimas ir histologiniais duomenimis pagrįstas palaikomasis gydymas pemetreksedu (jei taikytas) buvo tęsiamas tol, kol liga pradės progresuoti arba kol pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Vėžio būklė vertinta praėjus 6 ir 12 savaitių po randomizacijos bei vėliau kas 8 savaites, kol objektyviais metodais buvo patvirtintas ligos progresavimas. Nutraukus gydymą, išgyvenamumas vertintas kas 2 mėnesius.

Pagrindinė dviguba šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo *PFS* ir *OS* lyginant IMFINZI ir chemoterapijos platinos pagrindu grupę (Nr. 2) su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo *PFS* ir *OS* lyginant IMFINZI, tremelimumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupę su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe. Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvaus atsako dažnis (angl. *Objective Response Rate, ORR*) ir atsako trukmė (angl. *Duration of Response, DoR*). *PFS*, *ORR* ir *DoR* įvertinti atlikus *BICR* pagal *RECIST v1.1* kriterijus.

Tirtų grupių demografiniai duomenys ir pradinės ligos savybės buvo gerai subalansuotos. Visos tirtos populiacijos pradiniai demografiniai duomenys buvo tokie: vyrai – 76%, 65 metų ir vyresni – 47,1%, 75 metų ir vyresni – 11,3%, amžiaus mediana – 64 metai (diapazonas – 27–87), baltaodžiai – 55,9%, azijiečiai – 34,6%, juodaodžiai ir afroamerikiečiai – 2%, kiti – 7,6%, ne ispanakalbiai ir ne lotynų amerikiečiai – 84,2%, tuo metu arba anksčiau rūkę – 78%, 0 balų fizinė būklė pagal *PSO / ECOG* – 33,4%, 1 balo fizinė būklė pagal *PSO / ECOG* – 66,5%. Ligos savybės buvo tokios: IVA stadija – 50%, IVB stadija – 49,6%, histologiniai pogrupiai: plokščialąstelinis – 36,9%, neplokščialąstelinis –

62,9%, su metastazėmis smegenyse – 10,5%, *PD-L1* raiška $TC \geq 50\%$ (28,8%) ir *PD-L1* raiška $TC < 50\%$ (71,1%).

Tyrimas parodė statistiškai reikšmingai ilgesnį IMFINZI, durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupės (Nr. 1) OS palyginus su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe (Nr. 3) bei taip pat statistiškai reikšmingai ilgesnį IMFINZI, durvalumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu grupės (Nr. 1) PFS palyginus su vien chemoterapijos platinos pagrindu grupe (Nr. 3). Duomenys apibendrinami žemiau.

7 lentelė. POSEIDON tyrimo veiksmingumo duomenys

	1 grupė: IMFINZI, tremelimumabas ir chemoterapija platinos pagrindu (n = 338)	3 grupė: chemoterapija platinos pagrindu (n = 337)
OS^a		
Mirčių skaičius (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (mėn.) (95% PI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
RS (95% PI) ^b	0,77 (0,650, 0,916)	
p reikšmė ^c	0,00304	
PFS^a		
Atvejų skaičius (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (mėn.) (95% PI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
RS (95% PI) ^b	0,72 (0,600, 0,860)	
p reikšmė ^c	0,00031	
ORR n (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Pilnas atsakas, n (%)	2 (0,6)	0
Dalinis atsakas, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediana (mėn.) (95% PI)^{d,e}	9,5 (7,2, NP)	5,1 (4,4, 6,0)

^a PFS duomenų iki 2019 m. liepos 24 d. analizė (stebėjimo trukmės mediana – 10,15 mėn.). OS duomenų iki 2021 m. kovo 12 d. analizė (stebėjimo trukmės mediana – 34,86 mėn.). Veiksmingumo deklaravimo ribos (1 grupė plg. su 3 grupe – PFS 0,00735, OS 0,00797; dvipusės) nustatytos naudojant Lan-DeMets alfa paskirstymo funkcija O'Brien Fleming metodu. PFS įvertintas *BICR* pagal *RECIST v1.1* kriterijus.

^b RS apskaičiuotas naudojant Cox pH modelį, stratifikavus pagal *PD-L1*, histologinius duomenis ir ligos stadiją.

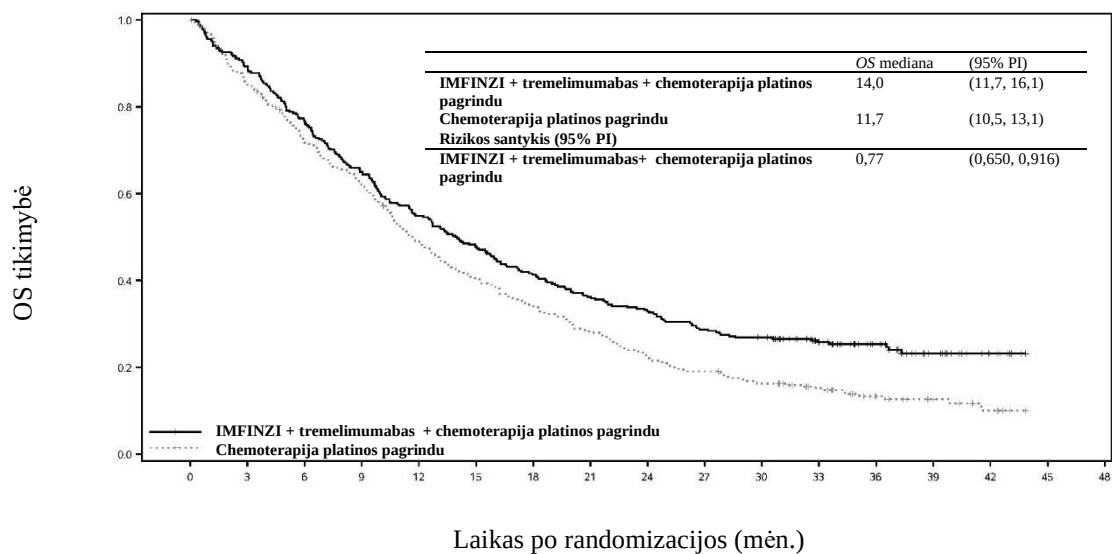
^c Dvipusė p reikšmė nustatyta naudojant logaritminio rango testą, stratifikavus pagal *PD-L1*, histologinius duomenis ir ligos stadiją.

^d Patvirtintas objektyvus atsakas.

^e *Post-hoc* analizė.

NP – nepasiekta, PI – pasikliautinas intervalas.

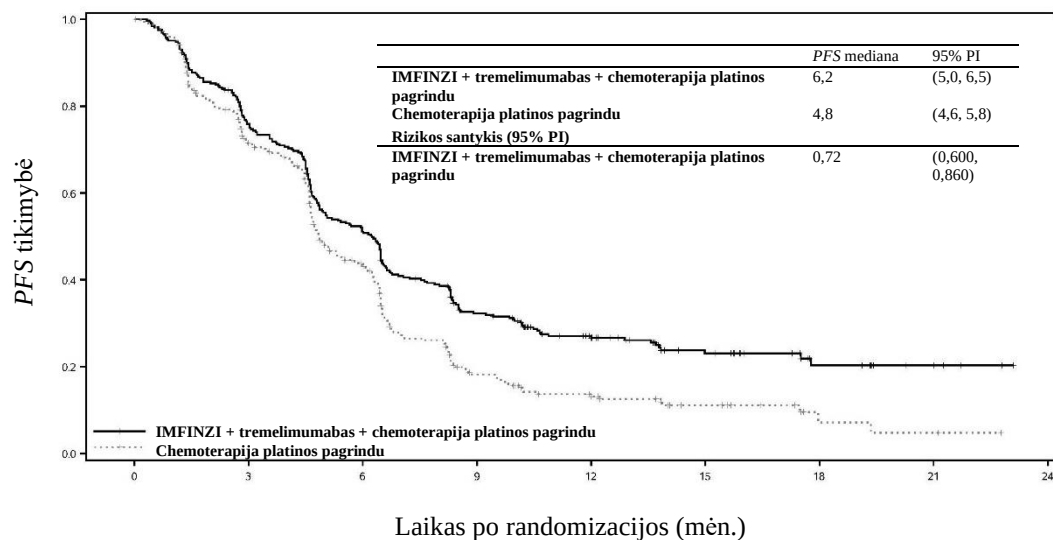
8 pav. Kaplan-Meier OS kreivės



Pacientų su rizika skaičius

Mėn.	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumabas + chemoterapija platinos pagrindu	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemoterapija platinos pagrindu	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

9 pav. Kaplan-Meier PFS kreivės

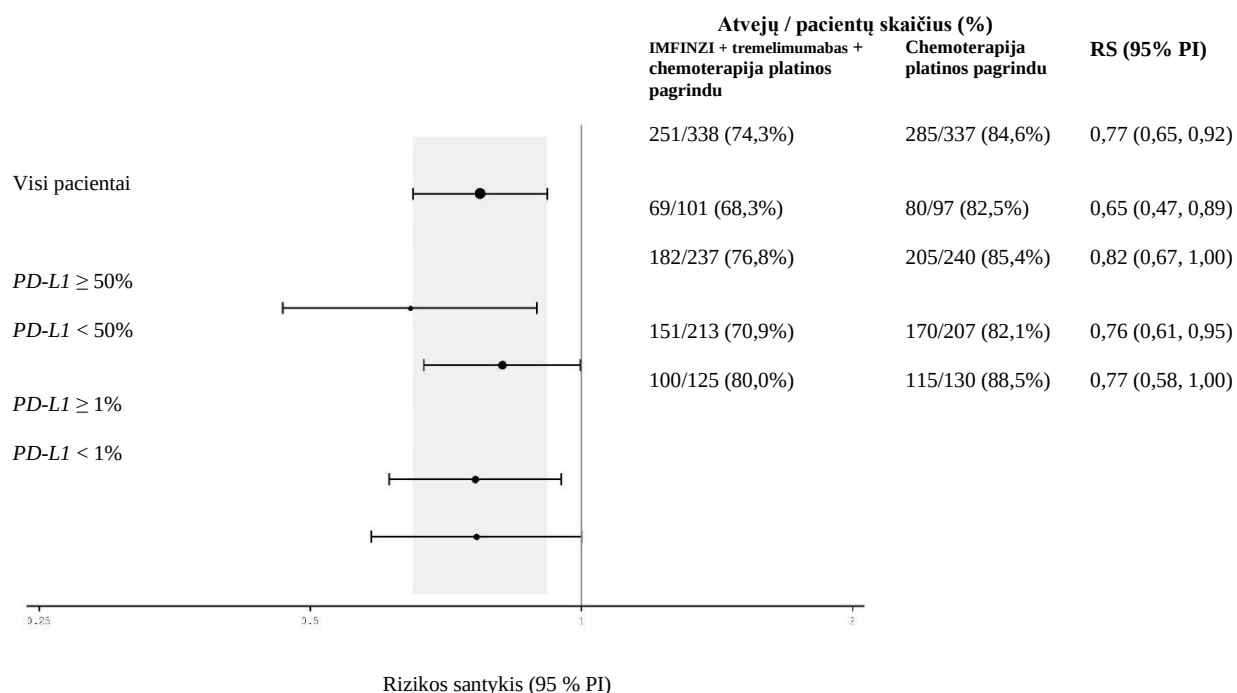


Pacientų su rizika skaičius

Mėn.	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumabas + chemoterapija platinos pagrindu	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemoterapija platinos pagrindu	337	219	121	43	23	12	3	2	0

10 paveiksle apibendrinti veiksmingumo OS požįriu duomenys pagal naviko *PD-L1* raišką išanalizavus iš anksto numatytas grupes.

10 pav. OS Forest intervalai pagal PD-L1 raišką vartojant IMFINZI + tremelimumabą ir chemoterapiją platinos pagrindu plg. su chemoterapiją platinos pagrindu



Senyvi pacientai

I *POSEIDON* tyrimą iš viso įtraukti 75 pacientai, kurių amžius ≥ 75 metai. Iš jų 35 gavo IMFINZI + tremelimumabą ir chemoterapiją platinos pagrindu, 40 – tik chemoterapiją platinos pagrindu. Šiam tyrimo pogrupiui žvalgomas OS RS palyginus IMFINZI + tremelimumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinio bei vien chemoterapijos platinos pagrindu poveikį buvo 1,05 (95% PI – 0,64, 1,71). Dėl žvalgomojo šios pogrupio analizės pobūdžio galutinių išvadų daryti negalima, bet galimybę skirti šį derinį senyviems pacientams būtina vertinti atsargiai.

SCLC – ADRIATIC tyrimas

ADRIATIC tyrimo tikslas – nustatyti gydymo IMFINZI kartu su tremelimumabu arba be tremelimumabo veiksmingumą. *ADRIATIC* tyrimas – tai daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 730 pacientų, kuriems histologiškai arba citologiškai yra patvirtinta *LS-SCLC* (nuo I iki III stadijos pagal 8-ojo leidimo *AJCC* klasifikaciją) diagnozė ir liga po chemospindulinio gydymo neprogresavo. Tyrėjo turėjo būti patvirtinta, kad I arba II stadijos liga sergantys pacientai yra neoperuoti. Pacientai užbaigė 4 definityvinio chemospindulinio gydymo platinos pagrindu (60–66 Gy vieną kartą per parą (1 x p.) per 6 savaites arba 45 Gy du kartus per parą (2 x p.) per 3 savaites) ciklus per 1–42 dienų iki pirmosios tiriamojo gydymo dozės laikotarpį. Tyrėjo nuožiūra po chemospindulinio gydymo ir per nuo 1 iki 42 dienų iki pirmosios tiriamojo gydymo dozės laikotarpį galėjo būti profilaktiškai švitinama kaukolė (*PCI*). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų fizinė būklė pagal *PSO / ECOG* buvo įvertinta 0 arba 1 balu.

Tyrimo negalėjo dalyvauti pacientai, kuriems per 5 metus iki tyrimo pradžios buvo diagnozuota aktyvi arba pirmiau dokumentais patvirtinta autoimuninė liga; turėję aktyvaus pirminio imunodeficito anamnezę; turėję ≥ 2 laipsnio pneumonito arba aktyvios tuberkuliozės, arba hepatito B ar C, arba ŽIV infekcijos anamnezę, ir pacientai, sergantys aktyvia intersticine plaučių liga. Tyrimo taip pat negalėjo dalyvauti pacientai, kuriems histologiškai buvo patvirtintas mišrus *SCLC* ir *NSCLC* tipas.

Randomizacija buvo stratifikuota pagal stadiją (I/II, palyginti su III) ir tai, ar buvo *PCI* (taip, palyginti su ne). Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 vartoti:

- 1 grupė: IMFINZI 1 500 mg + placebo kas 4 savaites 4 ciklai, po jų – IMFINZI 1 500 mg kas 4 savaites;
- 2 grupė: placebo + antrasis placebo kas 4 savaites 4 ciklai, po jų – vienas placebo kas 4 savaites;
- 3 grupė: IMFINZI 1 500 mg + 75 mg tremelimumabo kas 4 savaites 4 ciklai, po jų – IMFINZI 1 500 mg kas 4 savaites.

Kai tik atsitiktinės atrankos būdu į visas tris grupes buvo priimta 600 pacientų, randomizacija į 3 grupę buvo baigta, o kiti 130 pacientų atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo paskirti į 1 arba 2 grupę ir vartojo arba IMFINZI 1 500 mg kas 4 savaites, arba placebo kas 4 savaites.

Gydymas buvo tęsiamas tol, kol liga ėmė progresuoti, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis arba ilgiausiai 24 mėnesius. Pirmąsias 72 savaites navikas buvo vertinamas kas 8 savaites, po to – kas 12 savaitių iki 96 savaitių, o vėliau – kas 24 savaites.

Tirtų grupių demografiniai duomenys ir pradinės ligos savybės buvo gerai subalansuotos. Pradiniai demografiniai duomenys ir ligos savybės IMFINZI ir placebo grupėse buvo tokie: vyriška lytis – 69,1%, 65 metų ir vyresni – 39,2%, baltodžiai – 50,4%, juodaodžiai ir afroamerikiečiai – 0,8%, azijiečiai – 47,5%, kitų rasių – 1,3%, ispanakalbiai ar lotynų amerikiečiai – 4,2%, tuo metu buvę rūkoriai – 22,3%, anksčiau buvę rūkoriai – 68,5%, niekada nerūkę – 9,2%, fizinė būklė pagal PSO / ECOG įvertinta 0 balų – 48,7%, fizinė būklė pagal PSO / ECOG įvertinta 1 balu – 51,3%, I stadija – 3,6%, II stadija – 9,1%, III stadija – 87,4%.

Prieš atsitiktinę atranką visiems pacientams buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu (66,2% cisplatina-etopozidas, 33,8% karboplatina-etopozidas); 72,1% pacientų buvo skirtas spindulinis gydymas vieną kartą per parą (92,4% šių pacientų gavo ≥ 60 – ≤ 66 Gy 1 x p.); 27,9% pacientų buvo skirtas spindulinis gydymas du kartus per parą (96,6% šių pacientų gavo 45 Gy 2 x p.) ir 53,8% pacientų patyrė PCI. Atsakas į chemospindulinį gydymą buvo toks: pilnas atsakas – 12,3%, dalinis atsakas – 73,8%, stabili liga – 14,0%.

Dvi pagrindinės (pirminės) tyrimo vertinamosios baigtys buvo OS ir PFS vartojant IMFINZI, palyginti su placebo. Antraeilės veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė ORR vartojant IMFINZI, palyginti su placebo. PFS ir ORR buvo įvertinti BICR pagal RECIST v1.1.

Remiantis planine tarpine duomenų analize, tyrimas parodė statistškai reikšmingai ilgesnius OS ir PFS vartojant IMFINZI, palyginti su placebo. Žr. 8 lentelę bei 11 ir 12 pav.

8 lentelė. ADRIATIC tyrimo veiksmingumo duomenys

	1 grupė: IMFINZI (n=264)	2 grupė: placebas (n=266)
OS^a		
Mirčių skaičius (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
OS mediana (mėnesiai) (95% PI) ^b	55,9 (37,3, NP)	33,4 (25,5, 39,9)
RS (95% PI) ^c	0,73 (0,569, 0,928)	
p reikšmė ^d	0,01042	
PFS^e		
Atvejų skaičius (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
PFS mediana (mėnesiai) (95% PI) ^b	16,6 (10,2, 28,2)	9,2 (7,4, 12,9)
RS (95% PI) ^f	0,76 (0,606, 0,950)	
p reikšmė ^d	0,01608	

^a Cenzūruotų pacientų OS stebėjimo trukmės mediana – 37,19 mėnesio IMFINZI grupėje ir 37,24 mėnesio placebo grupėje.

^b Apskaičiuota Kaplan-Meier metodų. Medianos PI apskaičiuoti, remiantis Brookmeyer Crowley metodu.

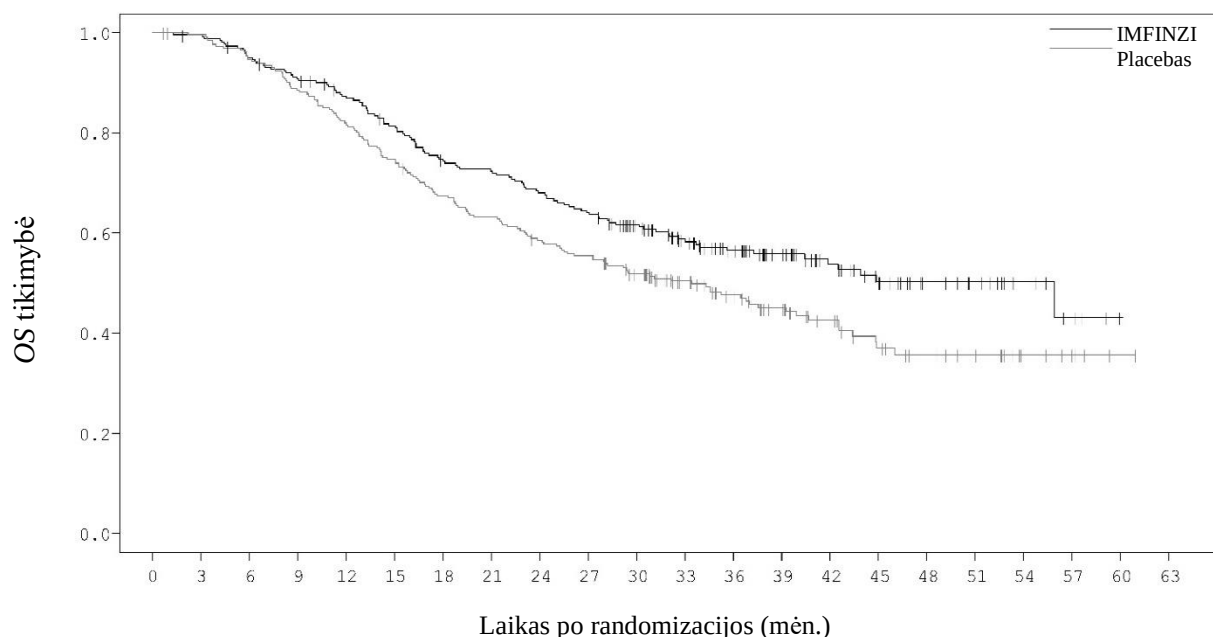
^c RS analizė atlikta, taikant stratifikuotą Cox proporcinės rizikos modelį, o dvipusė p reikšmė nustatyta, naudojant stratifikuoto logaritminio rango testą, abu rodmenys pakoreguoti, atsižvelgiant į tai, buvo ar nebuvo PCI.

^d p reikšmė yra pagrįsta prieš tyrimą suplanuotos tarpinės analizės duomenimis. Statistinio reikšmingumo riba vertinant OS, nustatyta, naudojant Lan-DeMets alfa paskirstymo funkciją O'Brien Fleming metodu ir atsižvelgiant į faktinį stebėtų įvykių skaičių, buvo 0,01679 (4,5% bendrojo alfa), o PFS atveju – 0,02805 (5% bendrojo alfa) (Lan and DeMets 1983).

^e Įvertintas BICR pagal RECIST v1.1 kriterijus.

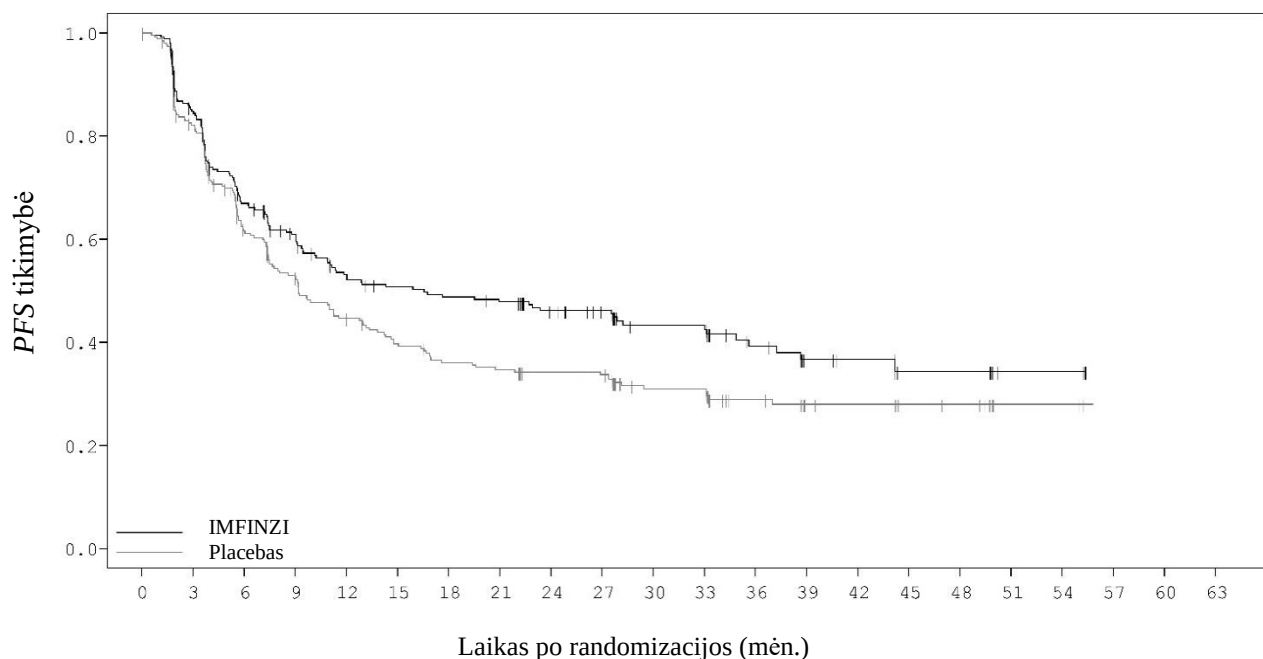
^f RS apskaičiuotas, naudojant Cox proporcinės rizikos modelį, o dvipusė p reikšmė nustatyta, naudojant stratifikuoto logaritminio rango kriterijų, abu rodmenys pakoreguoti, atsižvelgiant TNM stadiją ir tai, buvo ar nebuvo PCI.

11 pav. OS Kaplan-Meier kreivės



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

12 pav. PFS Kaplan-Meier kreivės



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

SCLC – CASPIAN tyrimas

CASPIAN tyrimas buvo suplanuotas IMFINZI (kartu su tremelimumabu arba be jo) derinio su etopozidu ir karboplatina arba cisplatina veiksmingumui įvertinti. CASPIAN buvo randomizuotas atviras daugelyje centrų atliktas tyrimas. Į jį įtraukti 805 anksčiau negydyti ES-SCLC sirgę pacientai, kurie buvo 0 arba 1 balo būklės pagal PSO / ECOG, > 30 kg kūno svorio, tinkami pirmos eilės SCLC chemoterapijai platinos pagrindu, turėjo bent 12 savaičių išgyvenimo prognozę, bent vieną išmatuojamą navikinį židinį (angl. *target lesion*) pagal RECIST 1.1 bei adekvačią organų ir kaulų čiulpų funkciją. Buvo leidžiama įtraukti simptomų neturėjusius ir gydytų metastazių smegenyse turėjusius pacientus. Neįtraukta pacientų, kuriems buvo taikytas arba taikomas krūtinės ląstos spindulinis gydymas; anamnezėje turėjusių aktyvų pirminį imunodeficitą; sirgusių autoimuninėmis ligomis, įskaitant paraneoplazinį sindromą (PNS); sirgusių aktyviomis arba anksčiau dokumentuotomis autoimuninėmis arba uždegiminėmis ligomis; per paskutines 14 dienų iki pirmos gydymo dozės vartojusių sisteminio poveikio imunosupresantų, išskyrus sisteminių kortikosteroidų fiziologines dozes; sirgusių aktyvia tuberkulioze, hepatitu B ar C arba ŽIV infekcija; 30 dienų iki arba po gydymo IMFINZI pradžios skiepytų gyvomis susilpnintomis vakcinomis.

Randomizacija buvo stratifikuota pagal pirmam kursui suplanuotą gydymą platinos pagrindu (karboplatina ar cisplatina).

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 vartoti:

- 1 grupė: IMFINZI (1 500 mg) + tremelimumabą (75 mg) + etopozidą ir karboplatiną arba cisplatina;
- 2 grupė: IMFINZI (1 500 mg) + etopozidą ir karboplatiną arba cisplatina;
- 3 grupė: kiekvieno 21 dienos kurso pirmą dieną – karboplatiną ($AUC - 5-6 \text{ mg/ml/min.}$) arba cisplatina ($75-80 \text{ mg/m}^2$) bei pirmą, antrą ir trečią dienomis – etopozidą ($80-100 \text{ mg/m}^2$) į veną (4–6 kursas).

Pacientams, randomizuotiems į 1 ir 2 grupes, etopozido ir karboplatinos arba cisplatinos buvo leidžiama kas 3 savaites po randomizacijos ne daugiau kaip 4 kursus. IMFINZI monoterapija taikyta

kas 4 savaites, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Ligai pradėjus progresuoti, IMFINZI monoterapiją buvo galima tęsti tais atvejais, kai, tyrėjo nuomone, paciento klinikinė būklė buvo stabili ir gydymas teikė klinikinę naudą.

Pacientams, randomizuotiems į 3 grupę, buvo galima taikyti iki 6 gydymo etopozidu su karboplatina arba cisplatina kursų. Baigus gydymą etopozidu ir platinos preparatu, PCI buvo daryti tik 3 grupėje tyrėjui nusprendus.

Navikas vertintas praėjus 6 ir 12 savaičių po randomizacijos bei paskui kas 8 savaites, kol bus objektyviai patvirtintas ligos progresavimas. Baigus gydymą, išgyvenimas vertintas kas 2 mėnesius.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenimas (*Overall Survival, OS*) vartojant IMFINZI + etopozidą + platinos preparatą (2 grupė) plg. su vien etopozidu + platinos preparatu (3 grupė) ir vartojant IMFINZI + tremelimumabą + etopozidą + platinos preparatą (1 grupė) plg. su vien etopozidu + platinos preparatu (3 grupė). Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas neprogresuojant ligai (angl. *progression-free survival, PFS*). Kitos antrinės vertinamosios baigtys *ORR*, *OS* ir *PFS*, užfiksuoti numatytais momentais, bei *PRO*. *PFS* ir *ORR* buvo fiksuojami remiantis tyrėjų vertinimu pagal *RECIST v1.1*.

Demografinės ir pradinės ligos savybės tarp gydymo grupių buvo gerai subalansuotos (268 pacientai buvo 2 grupėje ir 269 – 3 grupėje). Pradinės demografinės bendros tyrimo populiacijos savybės buvo tokios: vyrai – 69,6%, 65 metų ar vyresni – 39,6% (amžiaus mediana – 63 metai, diapazonas – nuo 28 iki 82 metų), baltodžiai – 83,8%, azijiečiai – 14,5%, juodaodžiai ir afroamerikiečiai – 0,9%, kiti – 0,6%, ne ispaniškos ir ne Lotynų Amerikos kilmės – 96,1%, tuo metu arba anksčiau rūkę – 93,1%, niekada nerūkę – 6,9%, būklė pagal PSO / *ECOG* 0 balų – 35,2%, būklė pagal PSO / *ECOG* 1 balas – 64,8%, 90,3% sirgo IV stadijos liga. 24,6% pacientų gydyti cisplatina ir 74,1% – karboplatina. 56,8% 3 grupės pacientų gavo 6 gydymo etopozidu + platinos preparatu kursus, 7,8 % pacientų taikyta PCI.

Iš anksto numatyta tarpinė (pagrindinė) tyrimo analizė parodė statistškai reikšmingai pailgėjusį *OS* vartojant IMFINZI + etopozidą + platinos preparatą (2 grupė) plg. su vien etopozidu + platinos preparatu (3 grupė) [*RS* = 0,73 (95% *PI* – nuo 0,591 iki 0,909), *p* = 0,0047]. Formalus reikšmingumo testas neatliktas, bet vartojant IMFINZI + etopozidą + platinos preparatą *PFS* buvo ilgesnis negu vartojant vien etopozidą + platinos preparatą [*RS* = 0,78 (95% *PI* – nuo 0,645 iki 0,936)].

Galutinės planinės *PFS*, *ORR* ir *DoR* analizės duomenys (surinkti iki 2020 m. sausio 27 d.) apibendrinti 9 lentelėje. Kaplan-Meier *PFS* kreivės pateikiamos 14 pav.

OS duomenys su įtrauktais planinio ilgalaikio stebėjimo rezultatais, surinkti iki 2021 m. kovo 22 d. (stebėjimo trukmės mediana – 39,3 mėn.), pateikiami 9 lentelėje. Jie rodo tolesnį tvarų IMFINZI, etopozido ir platinos derinį vartojusių (2 grupės) pacientų *OS* pailgėjimą palyginus su vartojusiais etopozido ir platinos derinį (3 grupės). Kaplan-Meier *OS* kreivės pateikiamos 13 pav.

9 lentelė. CASPIAN tyrimo veiksmingumo duomenys

	Galutinė analizė ^a		Vėlesnė ilgalaikių duomenų analizė ^b	
	2 grupė: IMFINZI + etopozidas + karboplatina arba cisplatina (n=268)	3 grupė: etopozidas + karboplatina arba cisplatina (n=269)	2 grupė: IMFINZI + etopozidas + karboplatina arba cisplatina (n=268)	3 grupė: etopozidas + karboplatina arba cisplatina (n=269)
OS				
Mirčių skaičius (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
OS mediana (mėn.) (95% <i>PI</i>)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)

	Galutinė analizė ^a		Vėlesnė ilgalaikių duomenų analizė ^b	
	2 grupė: IMFINZI + etopozidas + karboplatina arba cisplatina (n=268)	3 grupė: etopozidas + karboplatina arba cisplatina (n=269)	2 grupė: IMFINZI + etopozidas + karboplatina arba cisplatina (n=268)	3 grupė: etopozidas + karboplatina arba cisplatina (n=269)
RS (95% PI) ^c	0,75 (0,625, 0,910)		0,71 (0,595, 0,858)	
p reikšmė ^d	0,0032		0,0003	
18 mėn. OS (%) (95% PI)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
36 mėn. OS (%) (95% PI)			17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
PFS				
Atvejų skaičius (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
PFS mediana (mėn.) (95% PI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)		
RS (95% PI) ^c	0,80 (0,665, 0,959)			
6 mėn. PFS (%) (95% PI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)		
12 mėn. PFS (%) (95% PI)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)		
ORR n (%) (95% PI) ^e	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)		
Visiškas atsakas, n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Dalinis atsakas, n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
DoR mediana (mėn.) (95% PI) ^{e,f}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)		

^a Galutinė PFS, ORR ir DoR analizė (duomenys surinkti iki 2020 m. sausio 27 d.).

^b Vėlesnė ilgalaikių OS duomenų analizė (duomenys surinkti iki 2021 m. kovo 22 d.).

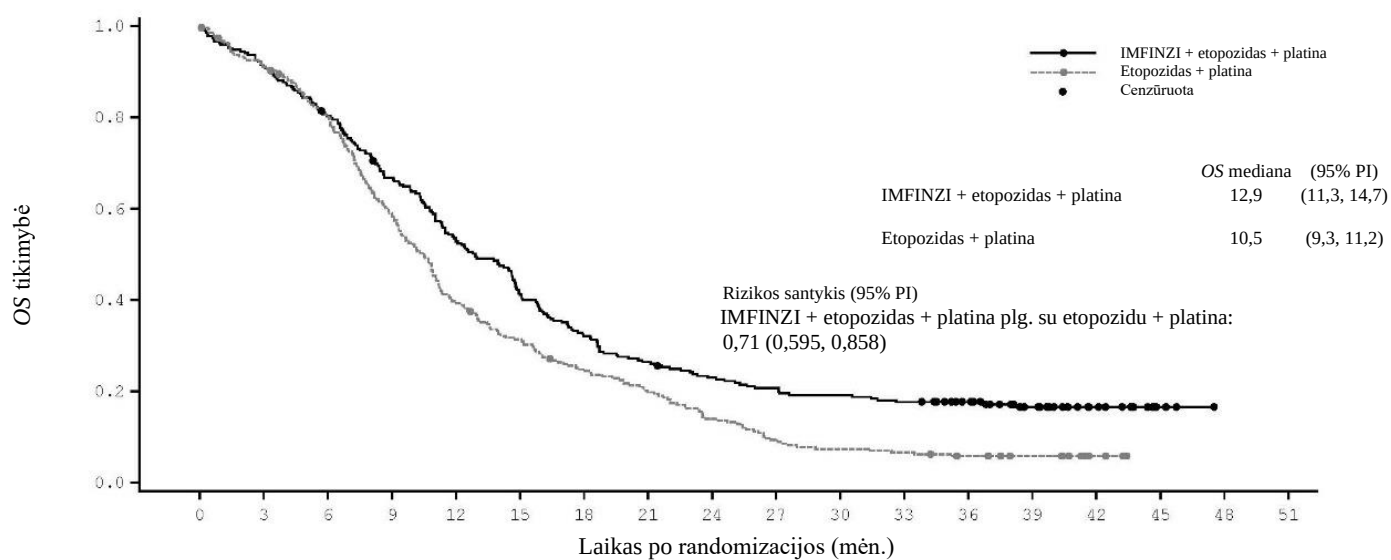
^c Analizė atlikta naudojant stratifikuotą logaritminio rango testą, koreguotą pagal pirmam kursui planuotą gydymą platinos pagrindu (karboplatina arba cisplatina) ir naudojant asociacinius rango testus.

^d Atliekant tarpinę analizę (duomenys baigti rinkti 2019 m. kovo 11 d.), OS p reikšmė buvo 0,0047 ir atitiko 0,0178 statistinio reikšmingumo deklaratavimą ribą 4 % bendrai dvipusei alfa remiantis Lan-DeMets alfa pasiskirstymo funkcija su O'Brien Fleming tipo riba su faktiniu stebimų įvykių skaičiumi.

^e Patvirtintas objektyvus atsakas.

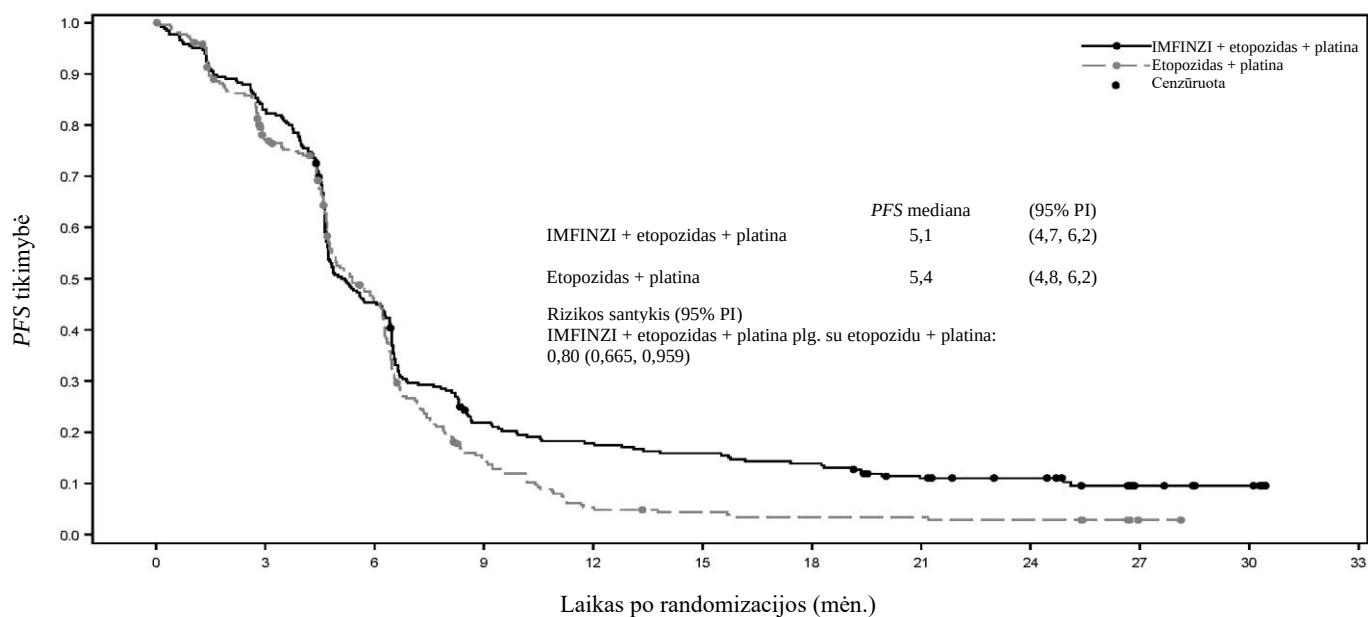
^f Post-hoc analizė.

13 pav. Kaplan-Meier OS kreivės



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

14 pav. Kaplan-Meier PFS kreivės



Pacientų su rizika skaičius	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozidas + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
Etopozidas + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Pogrūpių analizė

OS pailgėjimas vartojant IMFINZI + etopozidą + platiną palyginus su vien etopozidu + platina buvo nuoseklus iš anksto numatytuose pogrūpiuose, sudarytuose pagal demografines savybes, geografinį regioną, karboplatiną ar cisplatiną vartojimą ir ligos savybes.

BTC – TOPAZ-1 tyrimas

TOPAZ-1 tyrimas buvo skirtas IMFINZI derinio su gemcitabinu ir cisplatiną veiksmingumui įvertinti. Šiame atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuotame daugiacentriame tyrime dalyvavo 685 pacientai, sirgę neoperuotinu arba metastazavusiu BTC (įskaitant intrahepatinę ir ekstrahepatinę cholangiokarcinomą ir tulžies pūslės karcinomą). Jų būklė pagal ECOG įvertinta 0 balu arba 1 balu. Tirti pacientai anksčiau nebuvo gydyti nuo išplitusio ir (arba) neoperuotino vėžio. Pacientai, kuriems liga atsinaujino praėjus daugiau kaip 6 mėn. po operacijos ir (arba) adjuvantinio gydymo, buvo įtraukti. Pacientai privalėjo turėti tinkamą organų ir kaulų čiulpų funkciją bei priimtina bilirubino koncentraciją serume ($\leq 2 \times$ viršutinė normos riba, VNR), o kliniškai reikšminga tulžies takų obstrukcija turėjo būti pašalinta iki atsitiktinės atrankos.

Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, sirgusių ampulės karcinoma, turėjusių smegenų metastazių, sergančių aktyviomis autoimuninėmis arba uždegiminėmis ligomis arba jomis (dokumentuotomis) sirgusių anksčiau, turinčių ŽIV infekciją, sergančių aktyviomis infekcinėmis ligomis, įskaitant tuberkuliozę ir hepatitą C, taip pat šiuo metu arba 14 paskutinių dienų laikotarpyje iki pirmosios IMFINZI dozės vartojusių imunosupresantų. Aktyviu HBV sergantiems pacientams buvo leidžiama dalyvauti, jei jiems buvo taikomas antivirusinis gydymas.

Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal ligos būklę (neoperuojama iš pradžių ar recidyvavusi) ir pirminio naviko vietą (intrahepatinė cholangiokarcinoma, ekstrahepatinė cholangiokarcinoma ar tulžies pūslės karcinoma).

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti:

- 1 grupė: 1 500 mg IMFINZI (pirmąją dieną) + 1 000 mg/m² gemcitabino ir 25 mg/m² cisplatinos (abu pirmąją ir aštuntąją dienomis) kas 3 savaites (21 dieną) iki 8 kursų; paskui –

1 500 mg IMFINZI kas 4 savaites, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba

- 2 grupė: placebas (pirmąją dieną) + 1 000 mg/m² gemcitabino ir 25 mg/m² cisplatinos (abu pirmąją ir aštuntąją dienas) kas 3 savaites (21 dieną) iki 8 kursų; paskui – placebas kas 4 savaites, kol liga pradės progresuoti ar pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis.

Naviko būklė vertinta kas 6 savaites pirmąsias 24 savaites po randomizacijos ir paskui kas 8 savaites iki objektyvaus ligos progresavimo patvirtinimo.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo OS, svarbiausia antrinė – PFS. Kitos antrinės baigtys buvo ORR, DoR ir PRO. PFS, ORR ir DoR vertino tyrėjai pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Abejų tyrimo grupių demografiniai duomenys ir pradinės ligos ypatybės buvo gerai subalansuoti (pirmoje buvo 341 pacientas, antroje – 344). Pradiniai tirtos populiacijos demografiniai duomenys buvo tokie: vyrai – 50,4%, < 65 metų – 53,3%, baltieji – 37,2%, azijiečiai – 56,4%, juodaodžiai ir afroamerikiečiai – 2%, kiti – 4,2%, ne ispanakalbiai ir ne lotynų amerikiečiai – 93,1%; funkcinė būklė pagal ECOG – 0 (49,1%) arba 1 balas (50,9%), pirminio naviko vieta (intrahepatinis tulžies latakas 55,9%, ekstrahepatinis tulžies latakas – 19,1%, tulžies pūsle – 25%), naviko pobūdis (recidyvavęs – 19,1% plg. neoperuotinas – 80,7%, metastazavęs – 86% plg. su lokaliai išplitusiu – 13,9%). PD-L1 raiška naviko ir imuninėse ląstelėse įvertinta naudojant Ventana PD-L1 (SP263) testą ir naviko srities pozityvumo (angl. *tumour area positivity*, TAP) algoritmą. 58,7% pacientų TAP buvo ≥ 1%, 30,1% jis buvo < 1%.

OS ir PFS buvo formaliai įvertinti atlikus iki 2021 m. rugpjūčio 11 d. gautų duomenų planinę tarpinę analizę (stebėjimo trukmės mediana – 9,8 mėn.). Veiksmingumo duomenys pateikiami 10 lentelėje ir 16 pav. OS baigtumas buvo 62%, o PFS – 84%. Nustatyta, kad pirmos (IMFINZI ir chemoterapijos) grupės pacientų OS ir PFS buvo statistiškai reikšmingai ilgesni negu antros (placebo ir chemoterapijos).

10 lentelė. TOPAZ-1 tyrimo veiksmingumo duomenys ^a

	IMFINZI + gemcitabinas ir cisplatina (n = 341)	Placebas + gemcitabinas ir cisplatina (n = 344)
OS		
Mirčių skaičius (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
OS mediana (mėn.) (95% PI) ^b	12,8 (11,1, 14,0)	11,5 (10,1, 12,5)
RS (95% PI) ^c	0,80 (0,66, 0,97)	
p reikšmė ^{c,d}	0,021	
Visų pacientų stebėjimo trukmės mediana (mėn.)	10,2	9,5
PFS		
Atvejų skaičius (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
PFS mediana (mėn.) (95% PI) ^b	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)
RS (95% PI) ^c	0,75 (0,63, 0,89)	
p reikšmė ^{c,e}	0,001	
Visų pacientų stebėjimo trukmės mediana (mėn.)	7,2	5,6
ORR ^f	91 (26,7)	64 (18,7)
Visiškas atsakas, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Dalinis atsakas, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
DoR mediana (mėn.) (95% PI) ^b	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)

^a Duomenų, gautų iki 2021 m. rugpjūčio 11 d., analizė.

^b Apskaičiuota Kaplan-Meier metodu. Medianos PI apskaičiuotas Brookmeyer-Crowley metodu.

^c RS analizei naudotas stratifikuotos Cox proporcingos rizikos modelis, dvipusė p reikšmė apskaičiuota naudojant stratifikuotą logaritminio rango testą; abu koreguoti pagal ligos būklę ir pirminio naviko vietą.

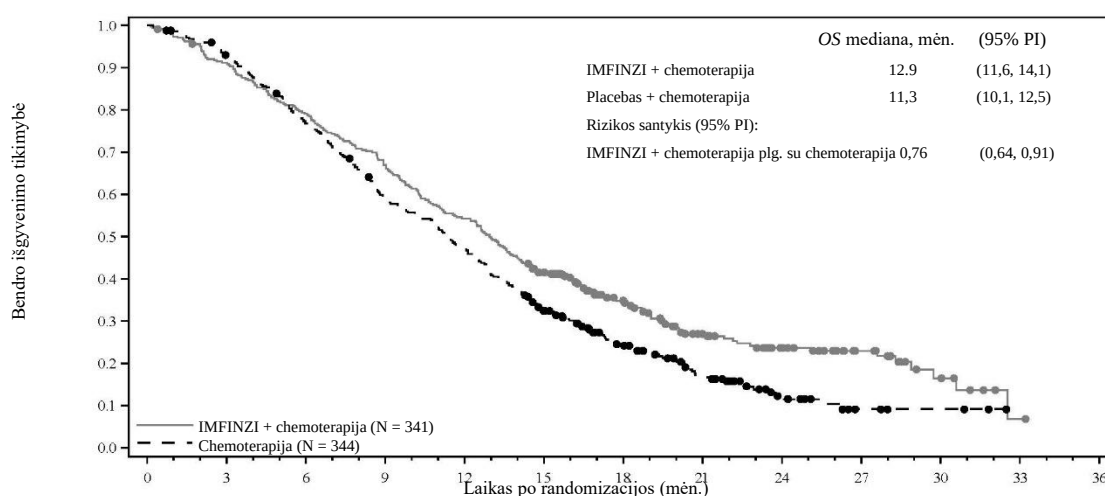
^d Tarpinės (iki 2021 m. rugpjūčio 11 d. gautų duomenų) OS analizės p reikšmė buvo 0,021 – atitiko statistiniam reikšmingumui deklaruoti būtiną 0,03 ribą 4,9% bendrojo dvipusio alfa, remiantis Lan-DeMets alfa sunaudojimo funkcija su O'Brien Fleming tipo riba ir faktiniu užfiksuotų įvykių skaičiumi.

^e Tarpinės (iki 2021 m. rugpjūčio 11 d. gautų duomenų) analizės PFS p reikšmė buvo 0,001, t. y. atitiko statistiniam reikšmingumui deklaruoti būtiną 0,0481 4,9% bendrojo dvipusio alfa, remiantis Lan-DeMets alfa sunaudojimo funkcija su Pocock tipo riba ir faktiniu užfiksuotų įvykių skaičiumi.

^f Patvirtintas objektivyus atsakas.

Papildoma planinė OS stebėjimo duomenų (gautų iki 2022 m. vasario 25 d.) analizė atlikta praėjus 6,5 mėn. po tarpinės, esant 77% OS duomenų baigtumui. IMFINZI ir chemoterapijos derinį vartojusių tiriamųjų OS ir toliau buvo ilgesnis negu gavusių vien chemoterapiją [RS = 0,76 (95% PI: 0,64, 0,91)], o stebėjimo trukmės mediana jau buvo pasiekusi 12 mėn.

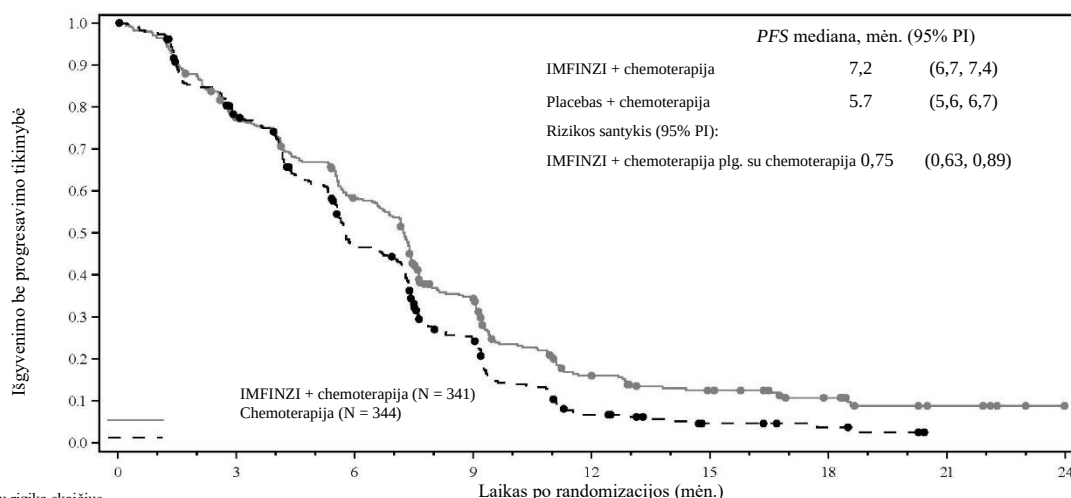
15 pav. Kaplan-Meier OS kreivės, vėlesnė OS analizė (duomenys iki 2022 m. vasario 25 d.)



Tiriamųjų su rizika skaičius

IMFINZI + chemoterapija: 341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0
Chemoterapija: 344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 2 1 0 0

16 pav. Kaplan-Meier PFS kreivės, inferencinė (pirminė) analizė (duomenys iki 2022 m. rugpjūčio 11 d.)



Tiriamųjų su rizika skaičius

IMFINZI + chemoterapija: 341 326 296 258 245 221 189 174 106 100 62 54 38 31 27 25 23 16 15 7 7 5 4 2 2 0 0 0 0
Chemoterapija: 344 327 280 255 237 197 149 137 80 71 39 31 17 14 11 7 7 5 4 2 2 0 0 0 0 0 0 0 0

HCC - HIMALAYA tyrimas

IMFINZI monoterapijos ir derinio su 300 mg vienkartinė tremelimumabo doze veiksmingumas įvertintas HIMALAYA (atsitiktinių imčių, atviro, daugiacentrio) tyrimo metu. Jame dalyvavę patvirtinta HCC sirgę pacientai, kuriems anksčiau netaikytas sisteminis HCC gydymas. Tai buvo C arba B stadijos (netinkami lokaliai ar regioniniam gydymui) pagal Barselonos klinikos kriterijus (angl. *Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC*) kepenų vėžiu sirgę pacientai (*Child-Pugh A* klasės).

Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, turėjusių metastazių smegenyse (tuo metu arba anksčiau), koinfektuotų hepatito B ir C virusais, turėjusių kraujavimą virškinimo trakte (tuo metu arba per paskutinius 12 mėnesių), turėjusių ascitą (jei dėl jo prireikė nefarmakologinės intervencijos per paskutinius 6 mėnesius), turėjusių hepatinę encefalopatiją (per paskutinius 12 mėnesių iki gydymo), taip pat sirgusių dokumentuotomis autoimuninėmis ar uždegiminėmis ligomis (tuo metu arba anksčiau).

Stemplės varikozę turėję pacientai įtraukti į šį tyrimą, jei per paskutinius 12 mėnesių nebuvo kraujavimo virškinimo trakte.

Atsitiktinė atranka stratifikuota pagal makrovaskulinę invaziją (MVI) (taip ar ne), kepenų ligos etiologiją (patvirtintas hepatito B virusas, patvirtintas hepatito C virusas, kita) ir funkcinę būklę pagal ECOG (0 ar 1 balas). Į HIMALAYA tyrimą santykiu 1:1:1 randomizuotas 1 171 pacientas vartoti:

- IMFINZI: 1 500 mg durvalumabo kas 4 savaites;
- Vieną 300 mg tremelimumabo dozę ir 1 500 mg IMFINZI, o paskui – po 1 500 mg IMFINZI kas 4 savaites;
- Po 400 mg sorafenibo 2 kartus per parą.

Naviko būklė buvo vertinama kas 8 savaites pirmuosius 12 mėnesių ir kas 12 savaičių – vėliau. Baigus gydymą, išgyvenamumas vertintas kas mėnesį pirmuosius 3 mėnesius ir kas 2 mėnesius vėliau.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ilgesnis bendrasis išgyvenamumas (angl. *Overall Survival, OS*) vartojant IMFINZI kartu su viena tremelimumabo doze palyginus su sorafenibu. Svarbiausios antrinės baigtys buvo ne trumpesnis ir vėliau ilgesnis OS palyginus IMFINZI ir sorafenibo grupes. Kitos antrinės baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *Progression-Free Survival, PFS*), objektyvaus atsako dažnis tyrėjo vertinimu (angl. *Objective Response Rate, ORR*) ir atsako trukmė (angl. *Duration of Response, DoR*) pagal RECIST v1.1 kriterijus.

Tirtų grupių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės ligos savybės buvo gerai subalansuoti. Visos tirtos populiacijos pradiniai demografiniai duomenys buvo tokie: vyrai – 83,7%, jaunesni kaip 65 metų – 50,4%, baltodžiai – 44,6%, azijiečiai – 50,7%, juodaodžiai ar afroamerikiečiai – 1,7%, kitos rasės – 2,3%, nulinis ECOG funkcinės būklės rodiklis – 62,6%, *Child-Pugh A* klasės – 99,5%, turėję makrovaskulinę invaziją – 25,2%, turėję išplitimą už kepenų – 53,3%, pradinis AFP < 400 ng/ml – 63,7%, pradinis AFP ≥ 400 ng/ml – 34,5%, virusinė etiologija: hepatitas B – 30,6%, hepatitas C – 27,2%, neužsikrėtę – 42,2%; įvertinami *PD-L1* duomenys – 86,3%, *PD-L1* teigiama naviko sritis ≥ 1% – 38,9%, *PD-L1* teigiama naviko sritis < 1% – 48,3%) [naudotas Ventana *PD-L1* (SP263) testas].

Duomenys pateikiami 11 lentelėje, 17 ir 18 pav.

11 lentelė. HIMALAYA tyrimo veiksmingumo duomenys: IMFINZI + vienkartinė 300 mg tremelimumabo dozė ir IMFINZI monoterapija, plg. su sorafenibu

	IMFINZI + 300 mg tremelimumabo (n = 393)	Sorafenibas (n = 389)	IMFINZI (n = 389)
Stebėjimo trukmė			
Stebėjimo trukmės mediana (mėn.)	33,2	32,2	32,6
OS			
Mirčių skaičius (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
OS mediana (mėn.) (95% PI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)	16,6 (14,1, 19,1)
RS (95% PI) ^{b,c}	0,78 (0,66, 0,92)		-
p reikšmė ^d	0,0035		-
RS (95% PI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73, 1,03)	
PFS			
Atvejų skaičius (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
PFS mediana (mėn.) (95% PI)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
RS (95% PI)	0,90 (0,77, 1,05)		-
RS (95% PI)	-	1,02 (0,88, 1,19)	
ORR			
ORR n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Pilnas atsakas, n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Dalinis atsakas, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
DoR mediana (mėn.)	22,3	18,4	16,8

^a Apskaičiuota atvirkštinio Kaplan-Meier metodu (su atvirkštinio cenzūros rodikliu).

^b Atlikta naudojant stratifikuotą Cox modelį, koregavus pagal taikytą gydymą, kepenų ligos etiologiją (HBV plg. su HCV ir plg. su kt.) bei ECOG būklės balą.

^c Atlikta naudojant stratifikuotą logaritminio rango testą, koregavus pagal taikytą gydymą, kepenų ligos etiologiją (HBV plg. su HCV ir plg. su kt.), ECOG funkcinės būklės balą (0 plg. su 1) ir invaziją į stambias kraujagysles (taip ar ne).

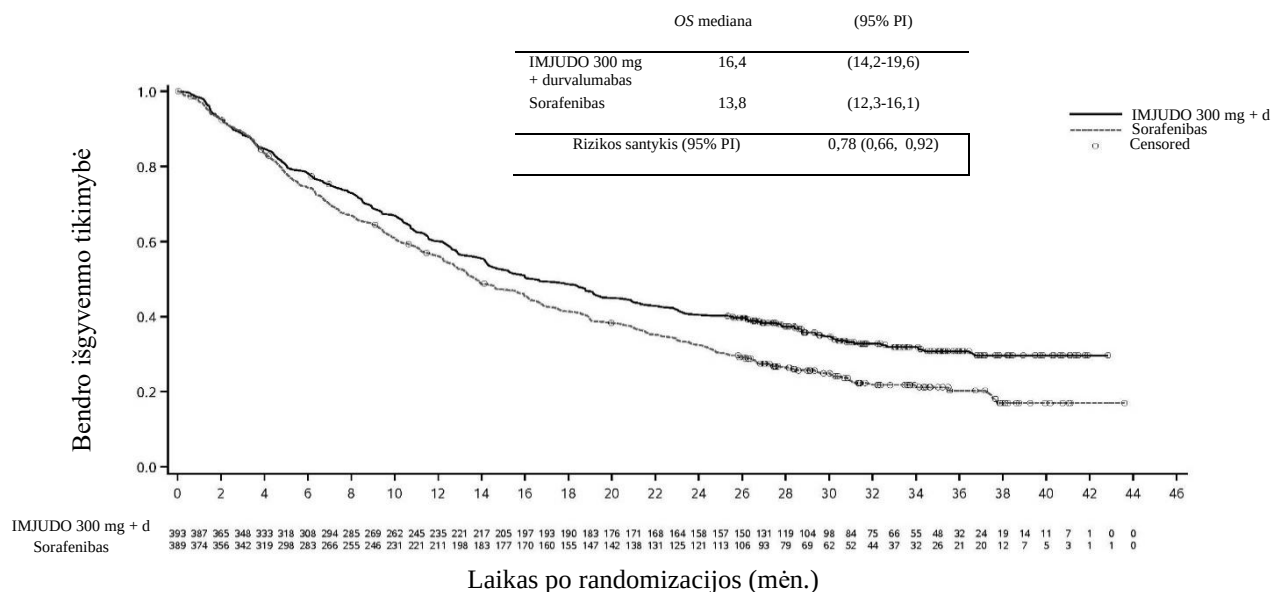
^d Remiantis Lan-DeMets alfa paskirstymo funkcija su O'Brien Fleming tipo riba ir faktiniu užfiksuotų įvykių skaičiumi. IMFINZI + 300 mg tremelimumabo plg. su sorafenibu statistinio reikšmingumo deklaravimo riba buvo 0,0398 (Lan-DeMets 1983).

^e Ne prastesnio RS riba (IMFINZI plg. su sorafenibu) yra 1,08 naudojant 95,67% pasikliautiną intervalą remiantis Lan-DeMets alfa paskirstymo funkcija su O'Brien Fleming tipo riba ir faktiniu užfiksuotų įvykių skaičiumi (Lan-DeMets 1983). P reikšmė vertinant palankesnę IMFINZI poveikį plg. su sorafenibu buvo 0,0674 (nepasiekė statistinio reikšmingumo lygmens).

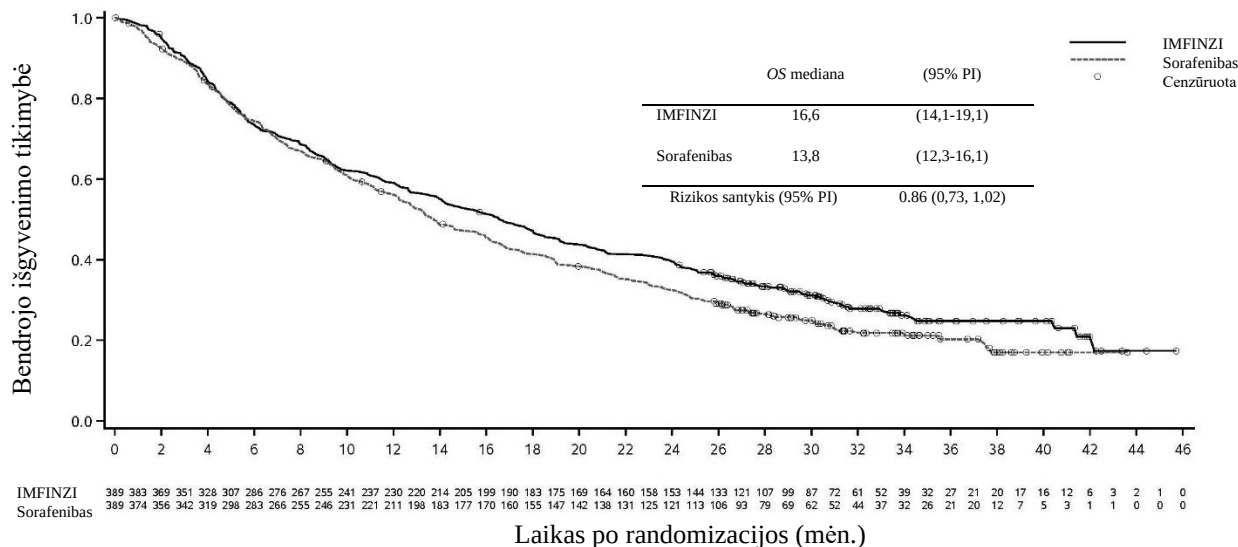
^f Patvirtintas pilnas atsakas.

PI – pasikliautinas intervalas.

17 pav. Kaplan-Meier OS kreivės vartojus IMFINZI kartu su viena 300 mg tremelimumabo doze



18 pav. Kaplan-Meier OS kreivės taikius IMFINZI monoterapiją



Endometriumo vėžys – DUO-E tyrimas

DUO-E – tai daugiacentrinis atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamasis III fazės tyrimas, kurio metu pacientėms, kurioms yra diagnozuotas pažengęs arba atsinaujinęs endometriumo vėžys, buvo skirta pirmos eilės chemoterapija platinos pagrindu kartu su IMFINZI, o po to – IMFINZI kartu su olaparibu arba be olaparibo. Pacientėms turėjo būti diagnozuotas vienos iš išvardytų kategorijų endometriumo vėžys: naujai diagnozuota III stadijos liga (pagal RECIST v1.1 išmatuojama liga po chirurginės operacijos arba diagnostinės biopsijos), naujai diagnozuota IV stadijos liga (su liga arba be ligos po chirurginės operacijos arba diagnostinės biopsijos) arba ligos atsinaujinimas (pagal RECIST v1.1 išmatuojama arba neišmatuojama), kai tikimybė išgydyti vien tik atlikus chirurginę operaciją arba derinant su chirurgine operacija yra menka. Pacientėms, kurioms liga atsinaujino, ankstesnė chemoterapija buvo leistina tik tuo atveju, jei ji buvo taikyta adjuvantinėmis sąlygomis ir po paskutinės taikytos chemoterapijos dozės iki vėlesnio ligos atsinaujinimo yra praėję ne mažiau kaip 12 mėnesių. Į tyrimą buvo įtrauktos pacientės, kurioms buvo diagnozuotos visų histologinių tipų

epitelinės endometriumo karcinomos, įskaitant karcinosarkomas. Endometriumo sarkoma sergančios pacientės į tyrimą įtrauktos nebuvo.

Atsitiktinė atranka buvo grupuojama, atsižvelgiant į neatitikimų taisymo (angl. *MMR*) būklę naviko audinyje (nepažeisto taisymo, palyginti su taisymo trūkumu), ligos būklę (atsinaujinusi, palyginti su naujai diagnozuota) ir geografinį regioną (Azija, palyginti su visu kitu pasauliu). Pacientės atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1:1 buvo paskirtos į vieną iš toliau išvardytų grupių:

- 1 grupė (chemoterapijos platinos pagrindu): chemoterapija platinos pagrindu (paklitakselis ir karboplatina) kas 3 savaites ne daugiau kaip 6 ciklus kartu su durvalumabu placebo kas 3 savaites. Užbaigus chemoterapiją, pacientėms, kurioms nebuvo objektyvaus ligos progresavimo, buvo skirtas palaikomasis gydymas durvalumabu placebo kas 4 savaites ir olaparibo placebo tabletėmis du kartus per parą iki tol, kol liga pradeda progresuoti;
- 2 grupė (chemoterapijos platinos pagrindu + IMFINZI): chemoterapija platinos pagrindu (paklitakselis ir karboplatina) kas 3 savaites ne daugiau kaip 6 ciklus kartu su 1 120 mg durvalumabo kas 3 savaites. Užbaigus chemoterapiją, pacientėms, kurioms nebuvo objektyvaus ligos progresavimo, buvo skirtas palaikomasis gydymas 1 500 mg durvalumabo doze kas 4 savaites kartu su olaparibo placebo tabletėmis du kartus per parą iki tol, kol liga pradeda progresuoti;
- 3 grupė (chemoterapijos platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibo): chemoterapija platinos pagrindu (paklitakselis ir karboplatina) kas 3 savaites ne daugiau kaip 6 ciklus kartu su 1 120 mg durvalumabo kas 3 savaites. Užbaigus chemoterapiją, pacientėms, kurioms nebuvo objektyvaus ligos progresavimo, buvo skirtas palaikomasis gydymas 1 500 mg durvalumabo doze kas 4 savaites kartu su 300 mg olaparibo tablečių doze du kartus per parą iki tol, kol liga pradeda progresuoti.

Pacientėms, kurioms kurio nors vaistinio preparato vartojimas (IMFINZI / placebo arba olaparibo / placebo) buvo nutraukiamas dėl kitokių nei ligos progresavimas priežasčių, jeigu reikėjo, buvo leidžiama tęsti gydymą tyrėjo sprendimu kitais vaistiniais preparatais, atsižvelgiant į toksiškumą.

Gydymas buvo tęsiamas iki tol, kol pagal *RECIST v1.1* buvo patvirtintas ligos progresavimas arba nepriimtinas toksiškumas. Naviko būklė pirmąsias 18 savaitių buvo vertinama kas 9 savaites, o vėliau – kas 12 savaitių.

Svarbiausioji vertinamoji baigtis – *PFS*, apibrėžiamas kaip laikotarpis nuo atsitiktinės atrankos iki tyrėjo pagal *RECIST 1.1* nustatyto ligos progresavimo arba mirties. Antraeilės veiksmingumo vertinamosios baigtys – tai *OS*, *ORR* ir *DoR*.

Tyrimo metu buvo įrodytas statistiškai reikšmingas *PFS* pailgėjimas *ITT* populiacijoje pacientės gydant chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibu, palyginti su viena chemoterapija platinos pagrindu [*RS* = 0,55 (95% *PI*: 0,43, 0,69), *p* < 0,0001] ir pacientės gydant chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI, palyginti su viena chemoterapija platinos pagrindu [*RS* = 0,71 (95% *PI*: 0,57, 0,89), *p* = 0,003]. *PFS* analizės laiku tarpinių *OS* duomenų baigtumas buvo 28% (199 atvejai 718 pacienčių).

Neatitikimų taisymo (angl. *MMR*) būklė buvo nustatyta centralizuotai, naudojant *MMR* imunohistocheminę panelinę analizę. *pMMR* naviko būklė buvo nustatyta 575 iš 718 (80%) atsitiktinės atrankos būdu atrinktų pacienčių, o 143 (20%) pacienčių – *dMMR* naviko būklė.

Pacientės, kurioms yra diagnozuotas endometriumo vėžys su dMMR

Pacienčių, kurioms buvo nustatyta *dMMR* naviko būklė, demografinės ir pradinės charakteristikos tarp gydymo grupių iš esmės buvo gerai subalansuotos. Pagrindiniai demografiniai duomenys visose trijose grupėse buvo tokie: amžiaus mediana – 62 metai (kitimo sritis – nuo 34 iki 85); 41% tiriamųjų buvo 65 metų ar vyresnės; 1,5% – 75 metų ar vyresnės; 62% – baltųjų rasės, 29% – azijietės ir 2% – juodaodės ar afroamerikietės. Ligos charakteristikos buvo šios: funkcinė būklė pagal *ECOG* 0 (58%) ar 1 (42%) balas; 46% – naujai diagnozuota liga ir 54% – atsinaujinusi liga. Histologiniai potipiai

buvo endometrioidinis (83%), mišrus epitelinis (5%), serozinis (3%), karcinosarkoma (33%), nediferencijuotas (2%) ir kiti (3%).

Pacientėms nustatytos *dMMR* naviko būklės duomenų suvestinė pateikiama 12 lentelėje ir 19 paveiksle. Pacienčių, kurioms buvo nustatyta *dMMR* naviko būklė, tolesnio stebėjimo mediana – 15,5 mėnesio chemoterapijos platinos pagrindu + IMFINZI grupėje ir 10,2 mėnesio chemoterapijos platinos pagrindu grupėje. *PFS* analizės laiku tarpinių OS duomenų baigtumas buvo 26% (25 atvejai 95 pacientėms) pacientės gydant chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI ir chemoterapija platinos pagrindu.

12 lentelė. DUO-E tyrimo veiksmingumo duomenys (pacientės, kurioms buvo nustatyta *dMMR* naviko būklė)

	Chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI N=46	Chemoterapija platinos pagrindu N=49
<i>PFS</i>^{a,b}		
Atvejų skaičius (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
<i>PFS</i> mediana (mėnesiai) (95% PI)^c	NP (NP, NP)	7,0 (6,7, 14,8)
RS (95% PI)	0,42 (0,22, 0,80)	-
<i>OS</i>^b		
Atvejų skaičius (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
<i>OS</i> mediana (mėnesiai) (95% PI)^c	NP (NP, NP)	23,7 (16,9, NP)
RS (95% PI)	0,34 (0,13, 0,79)	-
<i>ORR</i>^b		
<i>ORR</i> ^d n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
<i>DoR</i>^b		
<i>DoR</i> mediana (mėnesiai) (95% PI)^c	NP (NP, NP)	10,5 (4,3, NP)

^a Įvertintas tyrėjo.

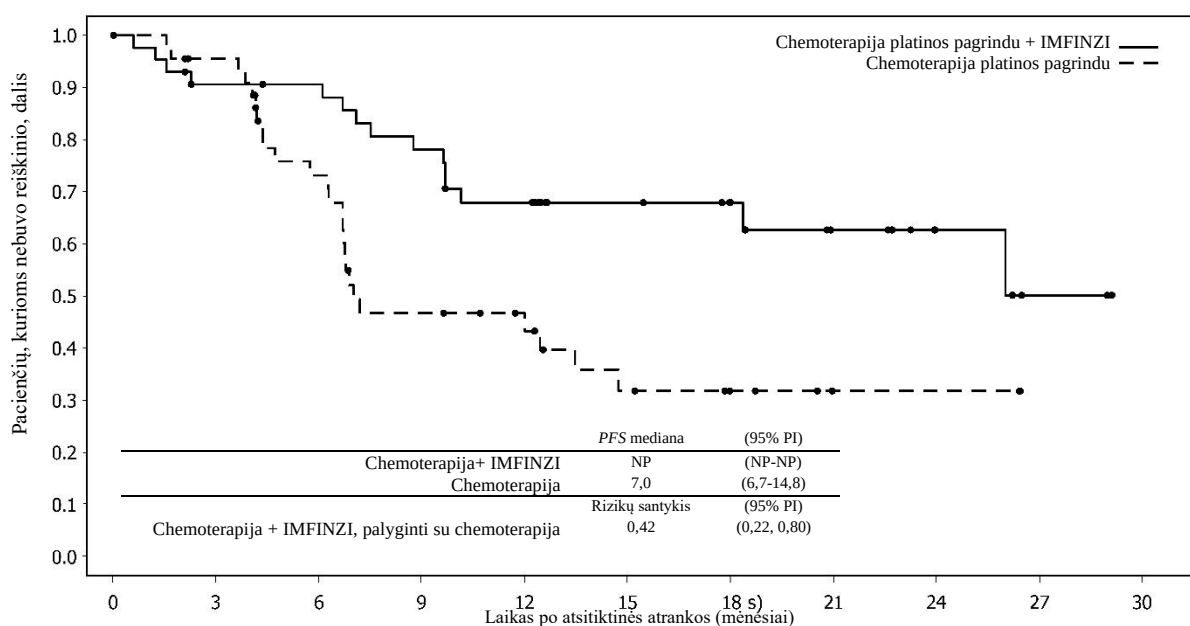
^b Remiantis pirmosios tarpinės analizės duomenimis (*DCO*: 2023 m. balandžio 12 d.).

^c Apskaičiuota Kaplan-Meier metodu.

^d Atsakas: geriausias objektyvus atsakas – tai patvirtintas visiškas arba dalinis atsakas. Atsižvelgiant į pacienčių, kurių liga buvo išmatuojama pradedant tyrimą, skaičių gydymo grupėje (N = 42 chemoterapijos platinos pagrindu + IMFINZI grupėje, N = 42 chemoterapijos platinos pagrindu grupėje).

PI = pasikliautinas intervalas, RS = rizikų santykis, NP = nepasiekta.

19 pav. PFS DUO-E tyrime Kaplan-Meier kreivė (pacientės, kurioms buvo nustatyta *pMMR* naviko būklė)



Pacienčių su rizika skaičius:

Chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI										
46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Chemoterapija platinos pagrindu										
49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

Pacientės, kurioms yra diagnozuotas endometriumo vėžys su *pMMR*

Pacienčių, kurioms buvo nustatyta *pMMR* naviko būklė, demografinės ir pradinės charakteristikos tarp gydymo grupių iš esmės buvo gerai subalansuotos. Pagrindiniai demografiniai duomenys visose trijose grupėse buvo tokie: amžiaus mediana – 64 metai (kitimo sritis – nuo 22 iki 86); 48% tiriamųjų buvo 65 metų ar vyresnės; 8,1% – 75 metų ar vyresnės; 56% – baltųjų rasės, 30% – azijietės ir 6% – juodaodės ar afroamerikietės. Ligos charakteristikos buvo šios: funkcinė būklė pagal ECOG 0 (69%) ar 1 (31%) balas; 47% – naujai diagnozuota liga ir 53% – atsinaujinusi liga. Histologiniai potipiai buvo endometrioidinis (54%), serozinis (26%), karcinosarkoma (8%), mišrus epitelinis (4%), šviesiųjų ląstelių (3%), nediferencijuotas (2%), mucinozinis (< 1%) ir kiti (3%).

Pacientėms nustatytos *pMMR* naviko būklės duomenų suvestinė pateikiama 13 lentelėje ir 20 paveiksle. Pacienčių, kurioms buvo nustatyta *pMMR* naviko būklė, tolesnio stebėjimo mediana – 15,2 mėnesio chemoterapijos platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibo grupėje ir 12,8 mėnesio chemoterapijos platinos pagrindu grupėje.

PFS analizės laiku tarpinių OS duomenų baigtumas buvo 29% (110 atvejų 383 pacientėms) vartojant chemoterapiją platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibą ir chemoterapiją platinos pagrindu.

13 lentelė. DUO-E tyrimo veiksmingumo duomenys (pacientės, kurioms buvo nustatyta *pMMR* naviko būklė)

	Chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibas N=191	Chemoterapija platinos pagrindu N=192
PFS^{a,b}		
Atvejų skaičius (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
PFS mediana^a (mėnesiai) (95% PI)^c	15,0 (12,4, 18,0)	9,7 (9,2, 10,1)

	Chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibas N=191	Chemoterapija platinos pagrindu N=192
RS (95% PI)	0,57 (0,44, 0,73)	-
OS^b		
Atvejų skaičius (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
OS mediana (mėnesiai) (95% PI)^c	NP (NP, NP)	25,9 (25,1, NP)
RS (95% PI)	0,69 (0,47, 1,00)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR		
DoR mediana (mėnesiai) (95% PI)^c	18,7 (10,5, NP)	7,6 (7,1, 10,2)

^a Įvertintas tyrėjo.

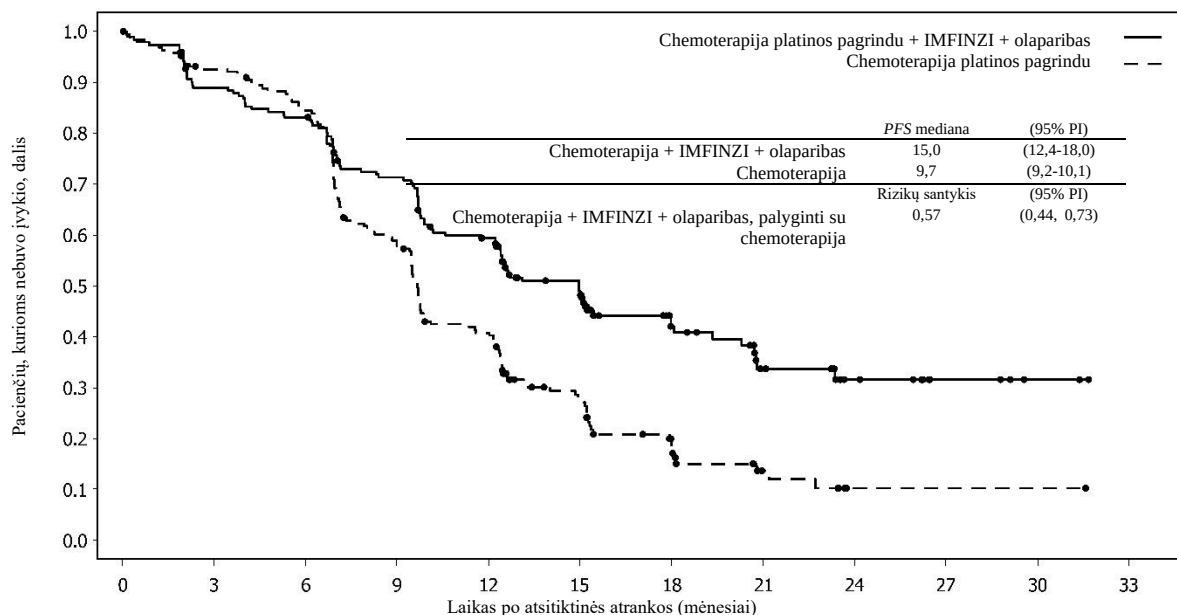
^b Remiantis pirmosios tarpinės analizės duomenimis (DCO: 2023 m. balandžio 12 d.).

^c Apskaičiuota Kaplan-Meier metodu.

^d Atsakas: geriausias objektyvus atsakas – tai patvirtintas visiškas arba dalinis atsakas. Atsižvelgiant į pacienčių, kurių liga buvo išmatuojama pradedant tyrimą, skaičių gydymo grupėje (N = 147 chemoterapijos platinos pagrindu + IMFINZI + oliparibo grupėje, N = 156 chemoterapijos platinos pagrindu grupėje).

PI = pasikliautinis intervalas, RS = rizikų santykis, NP = nepasiekta.

20 pav. DUO-E tyrimo PFS Kaplan-Meier kreivės (pacientės, kurioms buvo nustatyta pMMR naviko būklė)



Pacienčių su rizika skaičius:

Chemoterapija platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibas	191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Chemoterapija platinos pagrindu	192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

PFS RS pacienčių, kurioms buvo nustatyta pMMR naviko būklė, grupėje – 0,44 (95% PI: 0,31, 0,61) pacientėms, kurios buvo aptikta PD-L1 raiška (236 iš 383; 62%), ir 0,87 (95% PI: 0,59, 1,28) pacientėms, kurios PD-L1 neaptikta (140 iš 383; 37%), chemoterapijos platinos pagrindu + IMFINZI + olaparibo grupėje, palyginti su chemoterapijos platinos pagrindu grupe. Aptikta PD-L1 raiška buvo apibrėžiama $\geq 1\%$ pozityvaus naviko ploto (angl. *tumour area positive, TAP*).

Raumenis infiltruojantis šlapimo pūslės vėžys (angl. Muscle invasive bladder cancer, MIBC) – NIAGARA tyrimas

NIAGARA – tai atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentrinis III fazės tyrimas, kuris buvo suplanuotas įvertinti neoadjuvantinio gydymo IMFINZI kartu su gemcitabinu ir cisplatina, po kurio skiriama adjuvantinė monoterapija IMFINZI, veiksmingumą pacientams, sergantiems MIBC. Į tyrimą atsitiktinės atrankos būdu buvo įtraukti 1 063 pacientai, kuriems buvo numatyta atlikti radikalią šlapimo pūslės pašalinimo chirurginę operaciją ir pirmiau nebuvo gavę sisteminės chemoterapijos ar imunoterapijos gydant MIBC, kai klinikinė naviko stadija yra T2-T4aN0/1M0. Tyrime negalėjo dalyvauti pacientai, kuriems buvo nustatyta gryna ne šlapimo takų epitelio histologija, bet kokia smulkiųjų ląstelių histologija ir pirminis ne šlapimo pūslės (t.y. šlapimtakų, šlaplės ar inkstų geldelių) šlapimo takų epitelio vėžys, aktyvi arba anksčiau dokumentuota autoimuninė liga, aktyvi tuberkuliozė arba hepatitas B ar C, arba ŽIV infekcija, arba vartojo imunosupresinių vaistinių preparatų 14 dienų laikotarpiu po durvalumabo dozės suleidimo, išskyrus sisteminio poveikio kortikosteroidus, vartojamus fiziologinėmis dozėmis arba premedikacijai.

Atsitiktinės imtys buvo suskirstytos pagal naviko klinikinę stadiją (T2N0, palyginti su > T2N0, įskaitant T2N1, T3 ir T4a), inkstų funkciją (pakankama inkstų funkcija: kreatinino klirensas [KrkI] ≥ 60 ml/min., palyginti su ribine inkstų funkcija: KrkI nuo ≥ 40 ml/min. iki < 60 ml/min.) ir PD-L1 raišką (didelė, palyginti su maža/neigiama). Pacientams atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo paskirtas vartoti IMFINZI prieš ir po chirurginės operacijos kartu su neoadjuvante chemoterapija (1 grupė) arba vien tik neoadjuvantinė chemoterapija (2 grupė).

- 1 grupė (IMFINZI + chemoterapija): IMFINZI 1 500 mg + 1 000 mg/m² gemcitabino ir 70 mg/m² cisplatinos kas 3 savaites 4 ciklus prieš chirurginę operaciją, po to – IMFINZI 1 500 mg kas 4 savaites iki 8 ciklų po chirurginės operacijos, arba
- 2 grupė (chemoterapija): 1 000 mg/m² gemcitabino ir 70 mg/m² cisplatinos kas 3 savaites 4 ciklus prieš chirurginę operaciją be gydymo po chirurginės operacijos.

Ribinę inkstų funkciją turintiems pacientams cisplatinos dozė buvo vartota dalinė cisplatinos dozė: 35 mg/m² 1 ir 8 kiekvieno ciklo dienomis.

Pradedant ir baigus neoadjuvantinę terapiją navikas buvo įvertintas pagal RECIST 1.1 (prieš chirurginę operaciją). Po chirurginės operacijos navikas buvo vertinamas pagal RECIST 1.1 kas 12 savaitės pirmuosius 24 mėnesius, kas 24 savaites kitus 36 mėnesius ir vėliau – kas 52 savaites tol, kol liga ėmė progresuoti, tyrimas buvo baigtas arba pacientą ištiko mirtis.

Pirmaeilės vertinamosios tyrimo baigtys – tai visiškas patologinis atsakas (angl. *pathological complete response, pCR*), kuris buvo nustatytas koduotu būdu atlikus peržiūrą centrinėje laboratorijoje, ir išgyvenamumas be įvykių (angl. *event-free survival, EFS*), kuris buvo įvertintas koduotu būdu atlikus nepriklausomą centrinę peržiūrą (angl. *blinded independent central review, BICR*). Pagrindinė antraeilė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival, OS*).

Pirmosios (1) grupės 533 pacientų ir antrosios (2) grupės 530 pacientų demografiniai duomenys ir ligos pradinės charakteristikos buvo gerai subalansuoti. Demografiniai duomenys pradedant tyrimą: vyriška lytis (81,8%), amžius <65 metų (46,9%), baltųjų rasė (67%), azijiečiai (27,9%), juodaodžiai ar afroamerikiečiai (0,9%), kiti (0,8%), ispanų ar lotynų amerikiečių kilmė (8,0%), ECOG PS 0 (78%), palyginti su PS 1 (22%). Ligos pradinės charakteristikos: naviko stadija T2N0 (40,3%) ir > T2N0a (59,7%), regioniniai limfmazgiai N0 (94,5%) ir N1 (5,5%), pakankama inkstų funkcija (81,1%) ir ribinė inkstų funkcija (18,9%), didelė PD-L1 raiška (73,1%) ir maža/neigiama PD-L1 raiška (26,9%). Histologiniai potipiai: šlapimo takų epitelio karcinoma (84,5%), šlapimo takų epitelio karcinoma su plokščialąstelinės diferenciacijos požymiais (8,2%), šlapimo takų epitelio karcinoma su histologiniais variantais (5,0%), šlapimo takų epitelio karcinoma su liaukine diferenciacija (2,4%).

Remiantis visos populiacijos duomenimis, 469 (88,0%) 1 grupės pacientams ir 441 (83,2%) 2 grupės pacientui buvo atliktos radikali šlapimo pūslės pašalinimo operacijos.

Duomenys pateikti 14 lentelėje bei 21 ir 22 paveiksluose.

14 lentelė. NIAGARA tyrimo veiksmingumo duomenys

	IMFINZI + chemoterapija (N=533)	Chemoterapija (N=530)
EFS^a		
Atvejų skaičius (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
EFS mediana (mėnesiai) (95% PI)^b	NP (NP, NP)	46,1 (32,2, NP)
RS (95% PI) ^c	0,68 (0,56, 0,82)	
2-pusė p-reikšmė ^{d,e}	< 0,0001	
pCR^f		
Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, skaičius	180	137
Atsako dažnis, % (95% PI) ^g	33,8 (29,8, 38,0)	25,8 (22,2, 29,8)
Šansų santykis (95% PI) ^h	1,49 (1,14, 1,96)	
2-pusė p-reikšmė ^h	0,0038	
OS^a		
Atvejų skaičius (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
OS mediana (mėnesiai) (95% PI)^b	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
RS (95% PI) ^c	0,75 (0,59, 0,93)	
2-pusė p-reikšmė ^{d,e}	0,0106	

^a Duomenys yra pagrįsti prieš tyrimą suplanuotos tarpinės analizės (DCO: 2024 m. balandžio 29 d.), kuri buvo atlikta praėjus 68 mėnesiams nuo tyrimo pradžios, duomenimis.^b Apskaičiuota Kaplan-Meier metodu.

^c Remiantis stratifikuotos Cox proporcingos rizikos modeliu, kai stratifikacijos veiksnys yra naviko stadija [T2N0, palyginti su > T2N0], inkstų funkcija [pakankama, palyginti su ribine] ir *PD-L1* raiška [didelė, palyginti su maža/neigiama].

^d Remiantis stratifikuoto logaritminio rango testu, kai stratifikacijos veiksnys yra naviko stadija [T2N0, palyginti su > T2N0], inkstų funkcija [pakankama, palyginti su ribine] ir *PD-L1* raiška [didelė, palyginti su maža/neigiama].

^e Pirmaeilių (*pCR* dažnis ir *EFS*) ir antraeilės (*OS*) vertinamųjų baigčių ribos buvo nustatytos atliekant daugkartinio testavimo procedūras pritaikius alfa išsamios analizės strategiją. Atliekant tarpinę duomenų analizę, *EFS* ir *OS* priskirta alfa buvo nustatyta, naudojant Lan-DeMets alfa paskirstymo funkciją O'Brien Fleming metodu (*pCR* = 0,001, *EFS* = 0,0412, *OS* = 0,0154, 2-pusė).

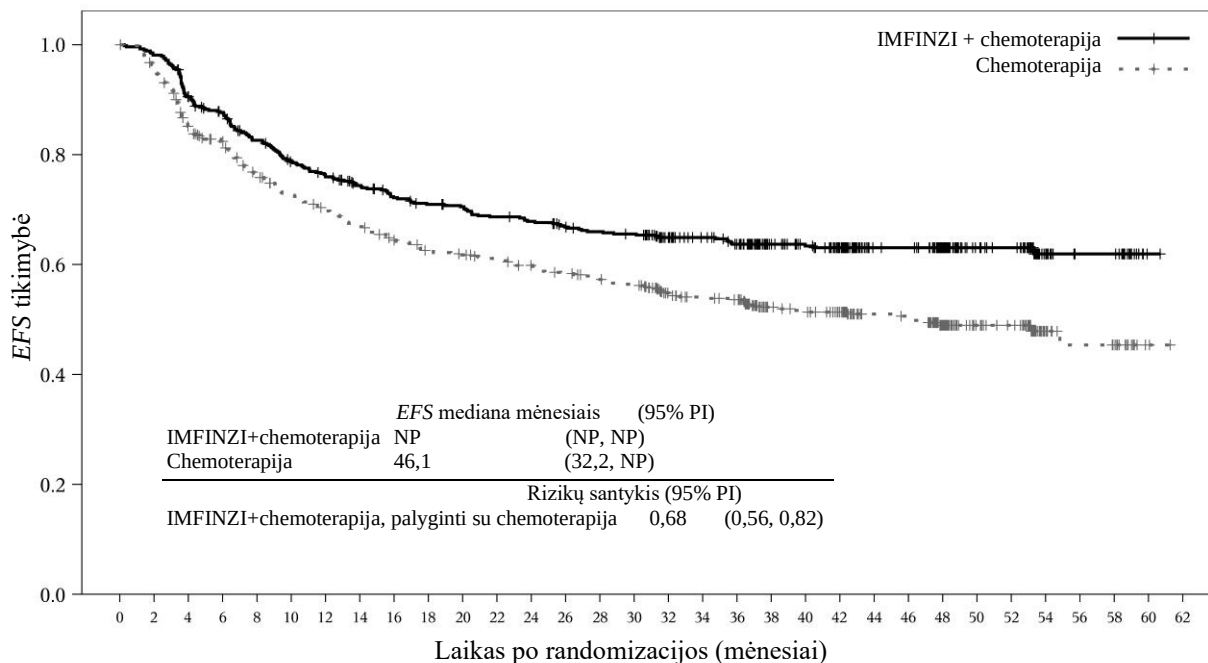
^f Remiantis galutine *pCR* analize (DCO: 2022 m. sausio 14 d.).

^g PI buvo apskaičiuotas Clopper Pearson metodu.

^h Gauta naudojant logistinę regresiją, pakoreguotą atsižvelgiant į stratifikacijos veiksnys (inkstų funkcija [pakankama, palyginti su ribine], naviko stadiją [T2N0, palyginti su > T2N0] ir *PD-L1* raišką [didelė, palyginti su maža/neigiama] pagal *IVRS*).

PI = pasikliautinis intervalas. RS = rizikos santykis. NP = nepasiekta.

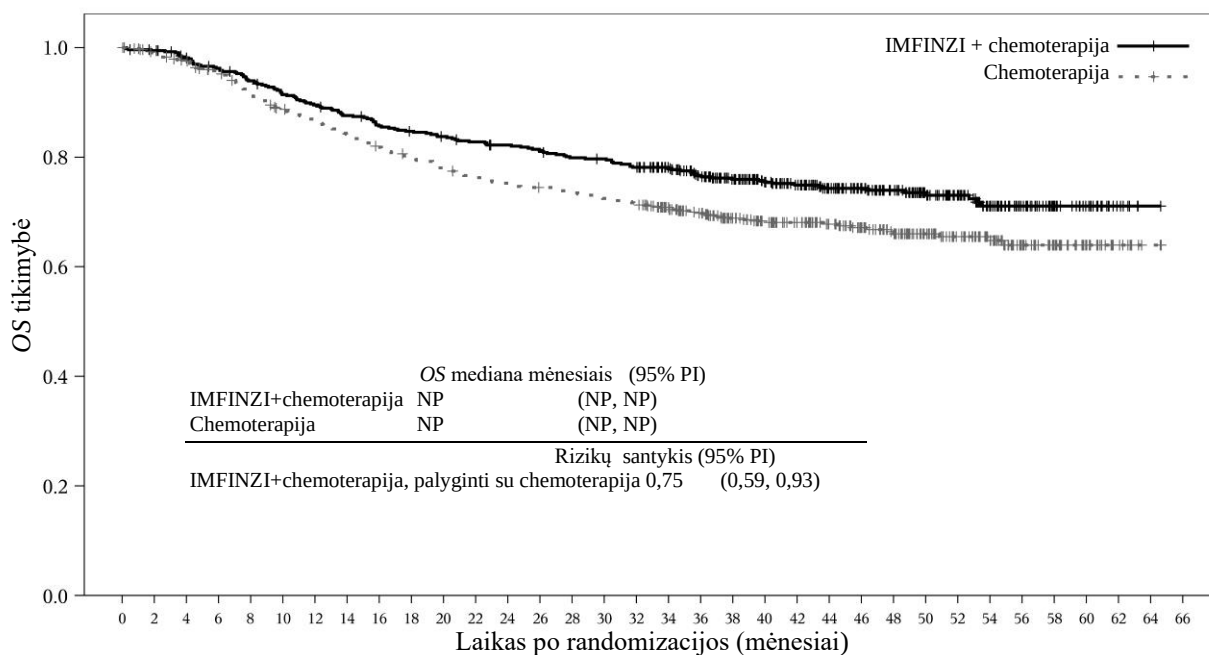
21 pav. EFS Kaplan-Meier kreivė



Pacientų rizikos grupėje skaičius:

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

22 pav. OS Kaplan-Meier kreivės



Pacientų rizikos grupėje

skaičius:

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

Pogrūpių analizė

Remiantis žvalgomoja duomenų atsižvelgiant į naviko stadiją analize, EFS RS pacientų pogrūpiuose buvo: 0,61 (95% PI: 0,48, 0,78) pacientų, kurių klinikinė stadija yra > T2N0, pogrūpyje (N = 635) ir 0,81 (95% PI: 0,60, 1,10) pacientų, kuriems nustatyta T2N0 klinikinė stadija, pogrūpyje (N = 428). OS

RS pacientų pogrupiuose buvo: 0,67 (95% PI: 0,50, 0,89) pacientų, kurių klinikinė stadija yra > T2N0, pogrupyje ir 0,89 (95% PI: 0,62, 1,29) pacientų, kuriems nustatyta T2N0 klinikinė stadija, pogrupyje.

Operabili GC/GEJC – MATTERHORN tyrimas

MATTERHORN tyrimas – tai daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas III fazės tyrimas, kurio tiklas – ištirti IMFINZI derinio su FLOT (5-FU, leukovorinas, oksaliplatina, docetakselis) chemoterapija, skiriant neoadjuvantinį ir adjuvantinį gydymą, po to – adjuvantinę monoterapiją IMFINZI, veiksmingumą gydant pacientus, kuriems yra diagnozuota operabili skrandžio arba skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinoma (nuo IIA iki IVA stadijos [AJCC, 8-asis leidimas]). Į tyrimą buvo įtraukti pirmiau negydyti pacientai, kuriems yra diagnozuota GC/GEJC, anksčiau nebuvo skirta imuninė terapija ir PSO / ECOG veiklumo būklė yra įvertinta 0 arba 1 balu. Pacientai buvo įtraukti į tyrimą nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos lygio. Prieš atsitiktinę atranką, naudojant naviko ploto pozityvumo (angl. *the Tumor Area Positivity, TAP*) vertinimo metodą, kuris apibrėžiamas kaip bendra procentinė dalis naviko ploto (navikas ir bet kuri desmoplastinė stroma), padengto naviko ląstelėmis su PD-L1 būdingu bet kokio intensyvumo membranos nusidažymu, ir su naviku susijusiomis imuninėmis ląstelėmis su PD-L1 būdingu bet kokio intensyvumo nusidažymu, vizualiai įvertintas naudojant Ventana PD-L1 (SP263) tyrimą. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuoti aktyvūs arba anksčiau diagnozuoti autoimuniniai ar uždegiminiai sutrikimai, arba kurie per 14 dienų iki pirmosios durvalumabo dozės vartojimo vartojo imunosupresinių vaistinių preparatų.

Atsitiktinė imtis buvo stratifikuota, atsižvelgiant į geografinę regioną (Azijos, palyginti su ne Azijos), limfmazgių klinikinę būklę (paveikti, palyginti su nepaveikti) ir PD-L1 raiškos lygį ($TAP < 1\%$, palyginti su $TAP \geq 1\%$).

Pacientai atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo paskirstyti į vieną iš toliau išvardytų gydymo grupių. Perėjimas iš vienos tyrimo grupės į kitą nebuvo leidžiamas.

- 1 grupė: IMFINZI 1 500 mg dozė pirmąją (1-ąją) dieną + FLOT (2 600 mg/m² 5-FU, 200 mg/m² leukovorino, 85 mg/m² oksaliplatinos, 50 mg/m² docetakselio) chemoterapija 1-ąją ir 15-ąją dienomis kas 4 savaites 4 ciklus (IMFINZI 1 dozė ir 2 FLOT dozės per ciklą; neoadjuvantinio gydymo fazės 2 ciklai + adjuvantinio gydymo fazės 2 ciklai), po to – IMFINZI 1 500 mg dozė 1-ąją dieną kas 4 savaites iki 10 papildomų ciklų po chirurginės operacijos iš viso 12 ciklų (1 dozė per ciklą).
- 2 grupė: placebo 1-ąją dieną + FLOT (2 600 mg/m² 5-FU, 200 mg/m² leukovorino, 85 mg/m² oksaliplatinos, 50 mg/m² docetakselio) chemoterapija 1-ąją ir 15-ąją kas 4 savaites 4 ciklus (1 placebo dozė ir 2 dozės FLOT per ciklą; neoadjuvantinio gydymo fazės 2 ciklai + adjuvantinio gydymo fazės 2 ciklai), po to – placebo 1-ąją dieną kas 4 savaites iki 10 papildomų ciklų po chirurginės operacijos, iš viso – 12 ciklų (1 dozė per ciklą).

Pacientai, kurie neoadjuvantinio ar adjuvantinio gydymo fazėje nutraukė FLOT chemoterapiją dėl kitokių nei ligos progresavimas ar atsinaujinimas priežasčių, tyrėjo nuožiūra, tęsė gydymą skiriant monoterapiją IMFINZI kaip aprašyta pirmiau.

Prieš pradėdant neoadjuvantinę terapiją, buvo atliktas pradinis naviko įvertinimas pagal *RECIST 1.1*, o per 4 savaites po paskutiniosios chemoterapijos dozės prieš operaciją buvo atliktas pakartotinis skenavimas. Adjuvantinio gydymo fazės pradinis skenavimas buvo atliktas ne anksčiau kaip praėjus 4 savaitėms po operacijos ir prieš pradėdant adjuvantinį gydymą. Navikų tyrimai buvo kartojami kas 12 savaičių (palyginti su adjuvantinio gydymo fazės pradiniu skenavimu) 2 metus, po to – kas 24 savaites iki tol, kol pasireiškė *RECIST 1.1* apibrėžtas radiologinis progresavimas, pacientas atšaukė sutikimą arba mirė.

Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis – *EFS*, remiantis *BICR* įvertinimu, kuris buvo apibrėžtas kaip laikotarpis, praėjęs po atsitiktinės atrankos iki vieno iš toliau išvardytų reiškinių atsiradimo (priklausomai, kuris įvyko pirmiau): ligos progresavimas pagal *RECIST 1.1* versiją, kuris buvo įvertintas koduotu būdu atlikus nepriklausomą centrinę peržiūrą (angl. *blinded independent central*

review, BICR), dėl kurio nebuvo galima atlikti chirurginės operacijos arba dėl kurio neoadjuvanto gydymo laikotarpiu reikėjo skirti gydymą ne pagal protokolą; ligos progresavimas arba atsinaujinimas pagal RECIST 1.1 versiją adjuvantinio gydymo laikotarpiu; ligos progresavimas ne remiantis RECIST (tyrėjo vertinimu arba patvirtintas biopsija), dėl kurių nebuvo galima atlikti chirurginės operacijos arba dėl kurių neoadjuvanto gydymo laikotarpiu reikėjo skirti gydymą ne pagal protokolą, arba kurie buvo aptikti chirurginės operacijos metu; ligos progresavimas arba atsinaujinimas, kurie buvo patvirtinti biopsija po chirurginės operacijos; arba mirtis dėl bet kurios priežasties. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys – OS ir pCR dažnis, kurie buvo nustatyti koduotu būdu atlikus peržiūrą centrinėje patologijos laboratorijoje.

Demografiniai duomenys ir pradinės ligos charakteristikos dviejose tyrimo grupėse buvo gerai subalansuoti (474 pacientai 1 grupėje ir 474 pacientai 2 grupėje). Pagrindiniai demografiniai duomenys: 71,9% tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 41,4% tiriamųjų buvo 65 metų amžiaus ar vyresni, tiriamųjų amžiaus mediana – 62 metai (kitimo sritis – nuo 26 iki 84), 67,8% tiriamųjų buvo baltųjų rasės, azijiečiai – 20,4%, juodaodžiai ar afroamerikiečiai – 1,1%, Amerikos indėnai ar vietiniai Aliaskos gyventojai – 4,0%, kitų rasių tiriamieji – 1,7%, ne ispanų ar Lotynų amerikiečių kilmės tiriamieji – 80,0%, PSO / ECOG PS 0 – 74,2%, palyginti su PS 1 – 25,8%. Ligos charakteristikos: II stadija – 29,4%, III stadija – 61,7%, IVA stadija – 8,8%, skrandžio – 67,5%, skrandžio ir stemplės jungties – 32,5%, Siewert 1 tipo – 10,4%, Siewert 2 tipo – 14,8%, Siewert 3 tipo – 7,3%, žarnyno tipo – 50,9%, difuzinio tipo – 26,3%, nenustatyto tipo – 22,8%, klinikinė limfmazgių būklė „aptikta limfmazgių pažaida“ – 70,4%, klinikinė limfmazgių būklė „limfmazgių pažaidos neaptikta“ – 29,2%, PD-L1 raiška pagal „TAP $\geq$ 1%“ – 90,0%, PD-L1 raiška pagal „TAP < 1%“ – 10,0%.

Pirmoje (1) grupėje 431 (90,9%) pacientui buvo bandyta atlikti gydomąją operaciją, palyginti su 428 (90,3%) pacientais 2 grupėje. Pirmoje (1) grupėje 412 (86,9%) pacientų gydomoji operacija buvo užbaigta, palyginti su 400 (84,4%) pacientų 2 grupėje.

15 lentelė. MATTERHORN tyrimo veiksmingumo duomenys

	IMFINZI + FLOT chemoterapija (N=474)	Placebas + FLOT chemoterapija (N=474)
EFS^a		
Atvejų skaičius, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)
EFS mediana (mėnesiai) (95% PI) ^b	NP (40,7, NP)	32,8 (27,9, NP)
RS (95% PI) ^c	0,71 (0,58, 0,86)	
Dvipusė p-reikšmė ^{d,e}	< 0,001	
EFS praėjus 24 mėnesiams, % (95% CI) ^b	67,4 (62,9, 71,6)	58,5 (53,8, 63,0)
OS^f		
Mirties atvejų skaičius (%)	160 (33,8%)	192 (40,5%)
OS mediana (95% PI) (mėnesiai) ^b	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
RS (95% PI) ^c	0,78 (0,63, 0,96)	
Dvipusė p-reikšmė ^{d,g}	0,021	
OS praėjus 24 mėnesiams, % (95% PI) ^b	75,5 (71,4, 79,1)	70,4 (66,0, 74,3)
OS praėjus 36 mėnesiams, % (95% PI) ^b	68,6 (64,2, 72,6)	61,9 (57,3, 66,2)

^a Duomenys yra pagrįsti prieš tyrimą suplanuotos EFS tarpinės analizės duomenimis (DCO: 2024 m. gruodžio 20 d.).

^b Apskaičiuota Kaplan-Meier metodu.

^c Remiantis stratifikuotos Cox proporcingos rizikos modeliu, stratifikuojant pagal geografinį regioną, klinikinę limfmazgių būklę ir PD-L1 raiškos būklę atsitiktinės atrankos metu. RS < 1 rodo IMFINZI pranašumą. PI buvo apskaičiuotas profilio tikimybės metodu.

^d Remiantis stratifikuoto logaritminio rango testu, atsižvelgiant į geografinį regioną, klinikinę limfmazgių būklę ir PD-L1 raiškos būklę atsitiktinės atrankos metu.

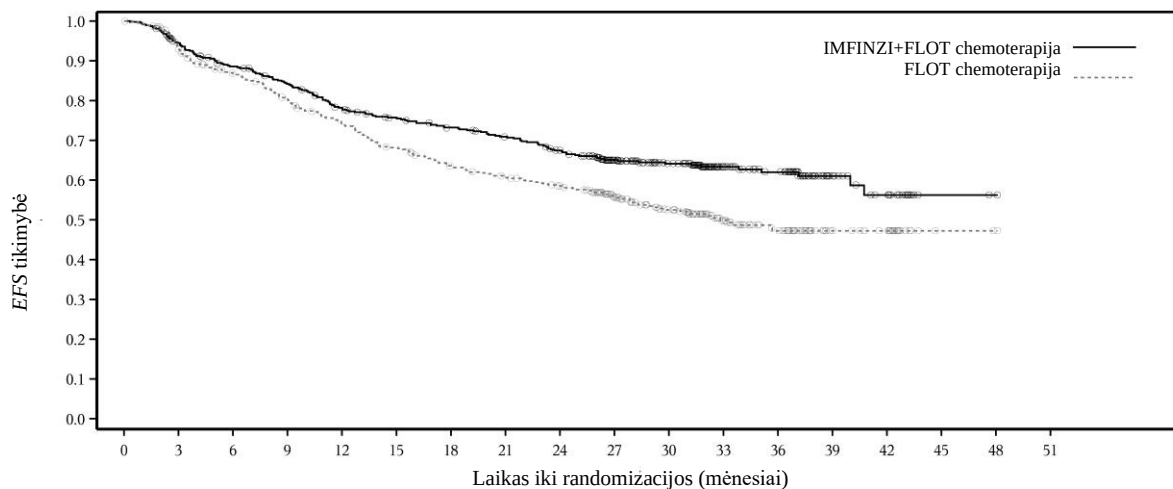
^e Remiantis Lan-DeMets alfa paskirstymo funkcija su O'Brien Fleming riba, apskaičiuota naudojant faktinį atvejų skaičių DCO metu. EFS statistinio reikšmingumo deklaratavimo riba – 0,0239, kai bendras alfa – 5% (dvipusis).

^f Duomenys yra pagrįsti prieš tyrimą suplanuotos OS galutinės analizės duomenimis (DCO: 2025 m. rugsėjo 01 d.).

^g Galutinės analizės OS alfa – 4,99% (dvipusis), atitinkantis 0,0499 statistinio reikšmingumo ribą.

PI = pasikliautinis intervalas. RS = rizikų santykis, NP = nepasiekta.

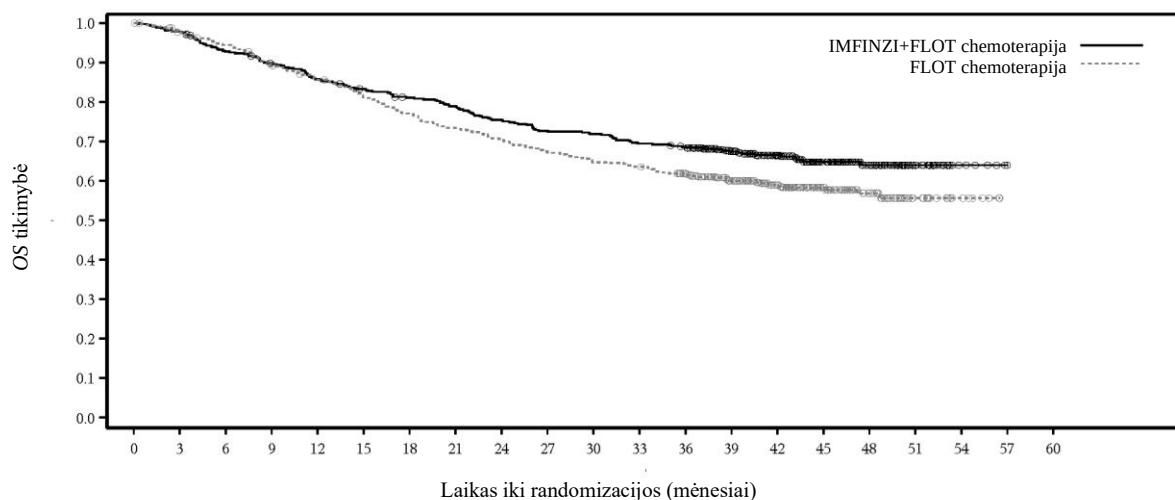
23 paveikslas. EFS Kaplan-Meier kreivė



Pacientų rizikos grupėje skaičius

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

24 paveikslas. OS Kaplan-Meier kreivė



Pacientų rizikos grupėje skaičius:

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

Pogrūpių analizė

Remiantis iš anksto apibrėžta tiriamąja klinikinės limfmazgių būklės duomenų analize, EFS RS klinikinės limfmazgių būklės „aptikta limfmazgių pažaida“ pogrupyje (N = 667) buvo 0,67 (95% PI: 0,53, 0,84), o klinikinės limfmazgių būklės „limfmazgių pažaidos neaptikta“ pogrupyje (N = 277) – 0,85 (95% PI: 0,57, 1,27). OS RS klinikinės limfmazgių būklės „aptikta limfmazgių pažaida“ pogrupyje – 0,73 (95% PI: 0,57, 0,94), o klinikinės limfmazgių būklės „limfmazgių pažaidos neaptikta“ pogrupyje – 1,01 (95% PI: 0,67, 1,51).

Vaikų populiacija

IMFINZI ir tremelimumabo derinio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Daugiacentris atviras dozės nustatymo ir didinimo tyrimas D419EC00001 buvo skirtas įvertinti IMFINZI derinio su tremelimumabu, po kurio taikoma IMFINZI monoterapija, saugumą, preliminarinius veiksmingumo duomenis ir farmakokinetiką išplitusiais piktybiniais solidiniais navikais (išskyrus pirminius centrinės nervų sistemos navikus) sergantiems vaikams, kurių liga progresavo, kai

nėra standartinio gydymo. Į tyrimą įtraukta 50 vaikų nuo 1 iki 17 metų amžiaus. Jie sirgo pirmine neuroblastoma, solidiniais navikais ar sarkoma. Jiems taikyti 4 gydymo kursai kas 4 savaites leidžiant į veną 20 mg/kg IMFINZI ir 1 mg/kg tremelimumabo arba 30 mg/kg IMFINZI ir 1 mg/kg tremelimumabo; vėliau taikyta monoterapija IMFINZI kas 4 savaites. Dozės parinkimo etape prieš leidžiant IMFINZI ir tremelimumabo, taikytas vienas IMFINZI monoterapijos kursas, bet 8 pacientai šio etapo metu nutraukė gydymą dar nesuleidus tremelimumabo. Taigi, 42 iš 50 tyrime dalyvavusių pacientų buvo gydyti IMFINZI ir tremelimumabu, o 8 – tik IMFINZI. Dozės išplėtimo fazės metu vertinamojoje atsako analizės grupėje buvo nustatytas 5% ORR (1 iš 20 pacientų). Naujų saugumo signalų, palyginus su suaugusiesiems turimais IMFINZI ir tremelimumabo saugumo duomenimis, nenustatyta (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Durvalumabo farmakokinetika buvo iširta, vartojant IMFINZI monoterapiją, kartu su chemoterapija, kartu su tremelimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu, kartu su tremelimumabu ir kartu su chemoterapija platinos pagrindu, po kurios buvo vartotas IMFINZI kartu su olaparibu.

Durvalumabo farmakokinetika tirta 2 903 pacientų organizme (jie sirgo solidiniais navikais ir vartojo 0,1–20 mg/kg per parą kas 2, 3 arba 4 savaites monoterapijai). Kai vartotos dozės buvo < 3 mg/kg, farmakokinetinės ekspozicijos didėjimas viršijo proporcingą dozei (netiesinė farmakokinetika); kai dozė buvo ≥ 3 mg/kg, ekspozicijos didėjimas buvo jai proporcingas (tiesinė farmakokinetika). Pusiausvyrinė koncentracija susidarė po maždaug 16 savaitių. 1 878 pacientų, vartojusių ≥ 10 mg/kg durvalumabo dozes kas 2 savaites monoterapijai, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, pusiausvyrinio pasiskirstymo tūrio (V_{ss}) geometrinis vidurkis buvo 5,64 litro. Durvalumabo klirensas (KL) ilgainiui mažėjo, po 365 dienų, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, klirensas (KL_{ss}) geometrinis vidurkis buvo 8,16 ml/val. KL_{ss} mažėjimas kliniškai reikšmingu nelaikytas. Terminalinis pusinis periodas ($t_{1/2}$), remiantis pradiniu KL, buvo maždaug 18 dienų. Kliniškai reikšmingų durvalumabo farmakokinetikos skirtumų jį vartojant monoterapijai, kartu su chemoterapija, kartu su tremelimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu, kartu su tremelimumabu ir kartu su chemoterapija platinos pagrindu, po kurios skirtas IMFINZI kartu su olaparibu, nenustatyta. Pagrindiniai durvalumabo eliminacijos būdai yra baltymų katabolizmas retikuloendotelinėje sistemoje ar su taikiniiais susijusi dispozicija.

Ypatingos populiacijos

Amžius (19–96 metai), kūno svoris (31–149 kg), lytis, rasti antikūnai prieš vaistą (AKV), albumino koncentracija, LDH aktyvumas, kreatinino koncentracija, tirpus *PD-L1*, naviko rūšis, rasė ir būklė pagal ECOG neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos durvalumabo farmakokinetikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Lengvai (kreatinino klirensas [KK] – 60–89 ml/min.) ir vidutiniškai (KK – 30–59 ml/min.) sutrikusi inkstų funkcija neturėjo reikšmingos įtakos durvalumabo farmakokinetikai. Sunkiai sutrikusios inkstų funkcijos (KK – 15–29 ml/min.) įtaka durvalumabo farmakokinetikai nežinoma, tačiau eliminacija IgG per inkstus nėra pagrindinis monokloninių antikūnų šalinimo būdas, todėl pakitusi inkstų funkcija neturėtų daryti įtakos durvalumabo ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Lengvai sutrikusi kepenų funkcija (bilirubino ≤ VNR ir AST > VNR arba bilirubino > 1,0–1,5 × VNR ir bet koks AST) ir vidutiniškai sutrikusi kepenų funkcija (bilirubino > 1,5–3 × VNR ir bet koks AST) neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos durvalumabo farmakokinetikai. Sunkiai sutrikusios kepenų funkcijos (bilirubino > 3,0 × VNR ir bet koks AST) įtaka durvalumabo farmakokinetikai nežinoma, tačiau kepenų funkcija nėra svarbiausia IgG monokloninių antikūnų klirensui, todėl jos pokyčiai neturėtų keisti durvalumabo ekspozicijos.

Vaikų populiacija

Durvalumabo derinio su tremelimumabu farmakokinetika įvertinta atliekant tyrimą D419EC00001, kuriame dalyvavo 50 vaikų nuo 1 iki 17 metų. Jiems taikyti 4 gydymo kursai kas 4 savaites leidžiant į veną 20 mg/kg durvalumabo ir 1 mg/kg tremelimumabo arba 30 mg/kg durvalumabo ir 1 mg/kg

tremelimumabo; vėliau taikyta durvalumabo monoterapija kas 4 savaites. Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad durvalumabo sisteminė ekspozicija ≥ 35 kg svorio vaikams leidžiant 20 mg/kg durvalumabo kas 4 savaites buvo panaši kaip suaugusiesiems leidžiant 20 mg/kg durvalumabo kas 4 savaites; ≥ 35 kg svorio vaikams leidžiant po 30 mg/kg durvalumabo kas 4 savaites ekspozicija buvo maždaug 1,5 karto didesnė negu suaugusiesiems leidžiant 20 mg/kg kas 4 savaites. Mažesnio kaip 35 kg svorio vaikams, leidžiant 30 mg/kg durvalumabo kas 4 savaites sisteminė ekspozicija buvo panaši kaip suaugusiesiems leidžiant 20 mg/kg kas 4 savaites.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Durvalumabo kancerogeninis ir mutageninis poveikiai netirti.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Literatūros duomenimis, *PD-1 / PD-L1* kelias atlieka pagrindinį vaidmenį išsaugant nėštumą (palaiko moters organizmo imuninę toleranciją vaisiui). Tiriant pelių alogeninio vaikingumo modelius nustatyta, kad sutrikus *PD-L1* signalų perdavimui žūva daugiau vaisių. Tiriant poveikį gyvūnų reprodukcijai, vaikingoms *Cynomolgus* beždžionėms nuo vaikingumo patvirtinimo iki atsivedimo buvo leidžiama durvalumabo dozėmis, kurių sukelta ekspozicija maždaug 18 kartų (pagal *AUC*) viršijo susidarantią vartojant terapinę 10 mg/kg durvalumabo dozę. Šis tyrimas parodė durvalumabo patekimą per placentą, bet toksinio poveikio vaikingai patelei, įtakos embriono ar vaisiaus vystymuisi, vaikingumo baigčiai ir vystymuisi po atsivedimo nenustatyta. Praėjus 28 dienoms po atsivedimo, durvalumabo koncentracija *Cynomolgus* beždžionių piene buvo nereikšminga.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Trehalozė dihidratas
Polisorbatas 80 (E 433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Praskiestas tirpalas

Paruošto vartoti tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios iki 30 dienų nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje ir iki 24 val. kambario temperatūroje (iki 25 °C).

Mikrobiologijos požiūriu paruoštą infuzijai tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Už nedelsiant nesuvartoto tirpalo laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai šis laikas turi neviršyti 24 val. 2 °C iki 8 °C temperatūroje arba 12 val. kambario temperatūroje (iki 25 °C), išskyrus atvejį, kai vaistinis preparatas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gaminamos dviejų dydžių IMFINZI pakuotės.

1 tipo stiklo flakone su elastomeriniu kamščiu ir pilka nuplėšiama aliuminine plomba yra 2,4 ml koncentrato (120 mg durvalumabo). Pakuotėje yra 1 flakonas.

1 tipo stiklo flakone su elastomeriniu kamščiu ir balta nuplėšiama aliuminine plomba yra 10 ml koncentrato (500 mg durvalumabo). Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tirpalo ruošimas

IMFINZI tiekiamas vienos dozės flakonuose. Jo sudėtyje nėra konservantų, todėl būtina laikytis aseptikos.

- Apžiūrėkite, ar vaistiniame preparate nėra dalelių, nepakitusi jo spalva. IMFINZI yra nuo skaidraus iki opalinio, nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvo tirpalas. Jeigu tirpalas susidrumstęs, pakitusi spalva arba matosi dalelių, flakoną reikia išmesti. Flakono negalima kratyti.
- Ištraukite reikiamą IMFINZI tūrį iš flakono (-ų) ir suleiskite jį į intraveninį maišelį su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu tirpalu. Sumaišykite praskiestą tirpalą, švelniai vartydami buteliuką. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 mg/ml iki 15 mg/ml. Tirpalo negalima užšaldyti ar kratyti.
- Flakone likusią vaistinio preparato dalį reikia išmesti.

Vartojimas

- Suleiskite infuzinį tirpalą per 1 val. į veną intravenine sistema, turinčia sterilų, mažai baltymų prijungiantį 0,2 arba 0,22 mikrono vidinį filtrą.
- Negalima vartoti kitų vaistinių preparatų ta pačia infuzine sistema.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1322/002 – 120 mg flakonas
EU/1/18/1322/001 – 500 mg flakonas

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. rugsėjo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. balandžio 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Jungtinės Amerikos Valstijos

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Korėjos Respublika

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose jo papildymuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PRVT): siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį pirmos eilės gydymo durvalumabo deriniu su karboplatina ir paklitakseliu veiksmingumą gydant suaugusias pacientės, kurioms yra diagnozuotas pirminis pažengęs arba atsinaujinęs endometriumo vėžys ir numatytas sisteminis gydymas, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą durvalumabo monoterapija edmometriumo vėžio, kai yra neatitikimų taisymo trūkumas (angl. <i>mismatch deficient, dMMR</i>), atveju arba kartu su olaparibu, kai neatitikimų taisymas yra nepažeistas (angl. <i>mismatch proficient, pMMR</i>), atveju, registruotojas turi pateikti III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo daugiacentrinio tyrimo D9311C00001 (<i>DUO-E</i>) antrosios tarpinės OS analizės ir galutinės OS analizės duomenis.	Antroji tarpinė OS analizė: 2027 m. kovo mėn. Galutinė OS analizė: 2028 m. lapkričio mėn.
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PRVT): siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį gydymo IMFINZI deriniu su chemoterapija platinos pagrindu kaip neoadjuvantinio gydymo, o vėliau kaip adjuvantinį gydymą skiriant monoterapiją IMFINZI, veiksmingumą gydant suaugusius pacientus, sergančius operuotinu <i>NSCLC</i> , kuriems yra didelė atkryčio rizika, registruotojas turi pateikti III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo daugiacentrinio tyrimo D9106C00001 (<i>AEGEAN</i>) galutinės OS analizės duomenis.	Galutinė OS analizė: 2029 m. antrasis ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IMFINZI 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
durvalumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml koncentrato yra 50 mg durvalumabo.
Viename flakone (2,4 ml koncentrato) yra 120 mg durvalumabo.
Viename flakone (10 ml koncentrato) yra 500 mg durvalumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1322/002 – 120 mg flakonas

EU/1/18/1322/001 – 500 mg flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

IMFINZI 50 mg/ml sterilus koncentratas
durvalumabum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

AstraZeneca AB

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

IMFINZI 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui durvalumabas (*durvalumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IMFINZI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IMFINZI
3. Kaip vartoti IMFINZI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IMFINZI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IMFINZI ir kam jis vartojamas

IMFINZI veiklioji medžiaga yra durvalumabas – tai monokloninis antikūnas (specialus baltymas, sukurtas tam tikroms medžiagoms organizme atpažinti). IMFINZI padeda imuninei sistemai kovoti prieš vėžį.

IMFINZI vartojamas tam tikram plaučių vėžiui, vadinamam nesmulkiašteliniu (angl. *non-small cell lung cancer, NSCLC*), gydyti suaugusiesiems. Šis vaistas vartojamas vienas, jeigu *NSCLC* :

- yra išplitęs plaučiuose ir jo negalima išoperuoti bei
- reagavo į pradinį gydymą chemoterapiniais vaistais ir spinduliais arba po jo stabilizavosi.

Jis vartojamas kartu su tremelimumabu ir chemoterapija, kai *NSCLC*:

- yra išplitęs abiejuose plaučiuose ir/arba kitose kūno dalyse ir jo negalima pašalinti operuojant bei
- neturi EAFR (epidermio augimo faktoriaus receptoriaus) ir ALK (anaplatinės limfomos kinazės) genų pokyčių (mutacijų).

IMFINZI vartojamas kartu su chemoterapija platinos pagrindu prieš chirurginę operaciją (neoadjuvantinis gydymas) ir vienas po chirurginės operacijos (adjuvantinis gydymas), kai *NSCLC*:

- yra išplitęs plaučiuose ir jį galima pašalinti operuojant.

IMFINZI vartojamas tam tikro tipo plaučių vėžiui, vadinamam neišplitusiu smulkiašteliniu plaučių vėžiu (angl. *limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC*), gydyti suaugusiesiems. Šis vaistas vartojamas, jeigu *SCLC*:

- negalima išoperuoti, ir
- reagavo į pradinį gydymą chemoterapiniais vaistais ir spindulinę terapiją arba po jų stabilizavosi.

IMFINZI kartu su chemoterapija vartojamas gydyti suaugusiųjų išplitusiam smulkiašteliniam plaučių vėžiui (angl. *extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*), kai jis yra:

- išplitęs plaučiuose arba į kitas kūno dalis ir
- anksčiau negydytas.

IMFINZI kartu su chemoterapija vartojamas gydyti suaugusiųjų tulžies latakų vėžiui (cholangiokarcinomai) ir tulžies pūslės vėžiui. Bendrai jis vadinamas tulžies takų vėžiu (angl. *biliary tract cancer*, *BTC*). Šis vaistas vartojamas, jeigu vėžys yra:

- išplitęs tulžies latakuose ir tulžies pūslėje arba į kitas kūno dalis.

IMFINZI atskirai arba kartu su tremelimumabu vartojamas gydyti suaugusiųjų kepenų vėžiui, kuris vadinamas išplitusia arba neoperuotina kepenų ląstelių karcinoma (angl. *hepatocellular carcinoma*, *HCC*). Šis vaistas vartojamas, kai *HCC*:

- negalima pašalinti operuojant (yra neoperuotina) bei
- gali būti išplitusi kepenyse arba kitose kūno dalyse.

IMFINZI yra vartojamas suaugusioms pacientėms, sergančioms tam tikro tipo gimdos vėžiu (gimdos gleivinės vėžiu), kuris yra išplitęs už pirminio naviko ribų arba atsinaujino (recidyvavęs vėžys), gydyti. Šis vaistas skiriamas kartu su chemoterapija (karboplatina ir paklitakseliu), po kurios skiriamas:

- vienas IMFINZI, jei Jūsų navikas turi neatitikimų taisymo trūkumą (angl. *mismatch repair deficient*, *dMMR*);
- IMFINZI kartu su olaparibu, jei Jūsų naviko neatitikimų taisymas yra nepažeistas (angl. *mismatch repair proficient*, *pMMR*).

Gimdos gleivinės vėžio *MMR* būklė yra nustatoma testu.

IMFINZI yra vartojamas pacientams, kurie serga tam tikro tipo šlapimo pūslės vėžiu, vadinamu raumenis infiltruojančiu šlapimo pūslės vėžiu (angl. *muscle invasive bladder cancer*, *MIBC*), gydyti. Tai yra šlapimo pūslės vėžys, kuris yra išplitęs į raumeninį šlapimo pūslės sluoksnį, bet ne į kitas kūno vietas. Šis vaistas skiriamas kartu su chemoterapija prieš chirurginę Jūsų šlapimo pūslės pašalinimo operaciją (neoadjuvantinis gydymas), o po chirurginės operacijos skiriamas gydymas vienu IMFINZI (adjuvantinis gydymas).

IMFINZI yra vartojamas gydyti pacientams, kurie serga tam tikro tipo skrandžio vėžiu, vadinamu skrandžio vėžiu (angl. *gastric cancer*, *GC*) arba skrandžio ir stemplės jungties adenokarcinoma (angl. *gastro-oesophageal junction adenocarcinoma*, *GEJC*), kuriuos galima pašalinti atliekant chirurginę operaciją. Šis vaistas skiriamas kartu su chemoterapija prieš chirurginę operaciją ir po chirurginės operacijos, o vėliau vartojamas vienas IMFINZI.

Jeigu Jums kiltų klausimų apie IMFINZI poveikį arba kodėl šis vaistas skirtas Jums, teiraukitės gydytojo arba vaistininko.

IMFINZI vartojant kartu su kitais vaistais nuo vėžio, svarbu perskaityti ir jų pakuotės lapelius. Jei kiltų klausimų dėl jų, klauskite gydytojo.

2. Kas žinotina prieš vartojant IMFINZI

IMFINZI vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija durvalumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“). Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui prieš Jums leidžiant IMFINZI, jeigu:

- Jūs sergate autoimunine liga (liga dėl kurios organizmo imuninė sistema puola savo ląsteles);
- Jums persodintas organas;
- nesveiki Jūsų plaučiai arba sutrikęs kvėpavimas;
- nesveikos Jūsų kepenys.

Jeigu yra kuri nors anksčiau nurodyta problema arba dėl to abejojate, tai kreipkitės į gydytoją prieš Jums leidžiant IMFINZI.

Vartojant IMFINZI, Jums gali pasireikšti tam tikras sunkus šalutinis poveikis.

Jeigu turite kurią nors iš toliau išvardytų problemų, nedelsdami paskambinkite gydytojui arba apsilankykite pas jį. Gydytojas gali paskirti kitų vaistų, kad išvengtumėte sunkesnių komplikacijų ir palengvėtų simptomai. Gydytojas gali atidėti kitą IMFINZI dozę arba nutraukti gydymą šiuo vaistu, jeigu Jums pasireiškė:

- **plaučių uždegimas:** jį gali rodyti naujai prasidėjęs arba sustiprėjęs kosulys, dusulys arba krūtinės skausmas;
- **kepenų uždegimas:** jį gali rodyti pykinimas ar vėmimas, sumažėjęs apetitas, skausmas pilvo dešinėje, pageltusi oda ar akių baltymai, mieguistumas, tamsus šlapimas arba neįprastai dažni kraujavimai ar kraujosruvos (mėlynės);
- **žarnų uždegimas:** jį gali rodyti viduriavimas ar padažnėjęs tuštinimasis, juodos, panašios į degutą ar lipnios su krauju arba gleivėmis išmatos, stiprus pilvo skausmas arba skausmingumas; žarnos gali prakiurti;
- **liaukų uždegimas** (ypač skydliaukės, antinksčių, hipofizės ir kasos): jį gali rodyti dažni širdies susitraukimai, labai didelis nuovargis, svorio prieaugis arba jo netekimas, svaigulys arba apalpinimas, plaukų slinkimas, šalčio pojūtis, vidurių užkietėjimas, nepraeinantis ar neįprastas galvos skausmas, pilvo skausmas, pykinimas ar vėmimas;
- **1 tipo cukrinis diabetas:** jį gali rodyti didelis cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs apetitas ar troškulys, pagausėjęs ir padažnėjęs šlapinimasis, dažnas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, saldus kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis burnoje arba pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas;
- **inkstų uždegimas:** jį gali rodyti sumažėjęs šlapimo kiekis;
- **odos uždegimas:** jį gali rodyti išbėrimas, niežėjimas, pūslės odoje, opelės burnos ertmėje ar kitoje gleivinėje;
- **širdies raumens uždegimas:** jį gali rodyti krūtinės skausmas, dusulys ar nereguliarus širdies plakimas;
- **raumenų uždegimas arba kitokie sutrikimai:** juos gali rodyti raumenų skausmas, sąstingis ar silpnumas arba greitai atsirandantis raumenų nuovargis;
- **nugaros smegenų uždegimas** (skersinis mielitas), kurio simptomai gali būti rankų arba kojų skausmas, tirpimas, dilgčiojimas arba silpnumas; šlapimo pūslės arba žarnyno sutrikimai, įskaitant poreikį dažniau šlapintis, šlapimo nelaikymą, sunkumą pasišlapinti ir vidurių užkietėjimą.
- **su infuzija susijusios reakcijos:** jas gali rodyti šaltkrėtis ar drebulys, niežėjimas ar išbėrimas, kraujo priplūdymas, dusulys ar švokštimas, svaigulys, karščiavimas;
- **smegenų uždegimas** (encefalitas) **arba nugaros ir galvos smegenų dangalų uždegimas** (meningitas, kurio simptomai gali būti traukuliai, sustingęs kaklas, galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, vėmimas, akių jautrumas šviesai, sutrikusi orientacija ir mieguistumas);
- **nervų uždegimas** (*Guillain-Barré* sindromas, kurio simptomai gali būti galūnių skausmas, silpnumas ir paralyžius);
- **sąnarių uždegimas:** jo požymiai ir simptomai yra sąnarių skausmai, patinimas ir (arba) stingulys (vadinamas imuninės kilmės artritu);
- **akių uždegimas:** jo požymiai ir simptomai yra akių paraudimas, skausmas, šviesos baimė ir (arba) pakitęs regėjimas (vadinamas uveitu);
- **sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje:** jį gali rodyti kraujavimas (iš nosies ar dantenų) ir (arba) kraujosruvos;
- **tiriant nustatomas mažas raudonųjų kraujo kūnelių (eritrocitų) skaičius:** simptomai gali būti dusulys, nuovargis, blyški oda ir (arba) dažnas širdies plakimas. IMFINZI vartojant kartu su kitu vaistu vėžiui gydyti (olaparibu), mažas eritrocitų skaičius gali būti eritropoezės ląstelių aplazijos (angl. *pure red cell aplasia*, *PRCA* – tai yra būklė, kuriai esant, negaminami eritrocitai) arba autoimuninės hemolizinės anemijos (AIHA – tai yra būklė, kuriai esant, pernelyg intensyviai ardomi eritrocitai) požymis.

Jeigu Jums pasireikštų kuris nors iš anksčiau išvardytų simptomų, nedelsdami skambinkite gydytojui arba apsilankykite pas jį.

IMFINZI veikia Jūsų imuninę sistemą ir gali sukelti įvairių kūno dalių uždegimą. Šio šalutinio poveikio rizika gali būti didesnė, jeigu jau sergate autoimunine liga (tuomet organizmas puola savo ląsteles). Be to, dažnai gali paūmėti autoimuninės ligos, bet dauguma atvejų šie paūmėjimai būna lengvi.

Vaikams ir paaugliams

IMFINZI negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes šio vaisto poveikis jiems netirtas.

Kiti vaistai ir IMFINZI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant augalinius ir nereceptinius) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

- Šio vaisto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.
- Jeigu Jūs esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui.
- Jeigu Jūs esate moteris, galinti pastoti, tai naudokite veiksmingas kontracepcijos (apsisaugojimo) priemones, kol vartojate IMFINZI ir bent 3 mėnesius po paskutinės šio vaisto dozės.

Žindymo laikotarpis

- Jeigu žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui.
- Ar Jums galima žindyti vartojant IMFINZI ir vėliau, paklauskite gydytojo.
- Ar IMFINZI patenka į moters pieną, nežinoma.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

IMFINZI neturėtų keisti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmų.

Jeigu vis dėlto pasireikštų šalutinis poveikis, kuris trikdytų gebėjimą sutelkti dėmesį ir reaguoti, tai vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai.

IMFINZI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekvienuose šio vaisto koncentrato 10 mililitrų yra 2 mg polisorbato 80 (tai atitinka 0,2 mg/ml). Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti IMFINZI

IMFINZI Jums bus suleistas ligoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

- Rekomenduojama IMFINZI dozė yra 10 mg kilogramui kūno svorio kas 2 savaites, 20 mg kilogramui kūno svorio kas 4 savaites, 1 120 mg kas 3 savaites arba 1 500 mg kas 3 arba 4 savaites.
- Gydytojas suleis Jums IMFINZI infuzijos būdu (sulašins) į veną per maždaug 1 val.
- Kiek dozių Jums reikia, nuspręs gydytojas.
- Priklausomai nuo vėžio rūšies, IMFINZI gali būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo vėžio.
- IMFINZI vartojant kartu su tremelimumabu ir chemoterapija plaučių vėžiui gydyti, iš pradžių suleidžiamas tremelimumabas, po jo – IMFINZI ir pabaigoje – chemoterapija.
- IMFINZI vartojant kartu su chemoterapija plaučių vėžiui, gimdos gleivinės vėžiui arba skrandžio vėžiui (GC/GEJC) gydyti, iš pradžių suleidžiama IMFINZI ir po to – chemoterapija.
- IMFINZI vartojant kartu su tremelimumabu kepenų vėžiui gydyti, iš pradžių suleidžiamas tremelimumabas ir po to – IMFINZI.

Kad žinotumėte kaip vartojami kiti vaistai nuo vėžio, perskaitykite jų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų klausimų apie juos, kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti IMFINZI

- Nedelsdami paskambinkite gydytojui, kad jis paskirtų Jums kitą laiką.
- Labai svarbu nepraleisti nė vienos šio vaisto dozės.

Jei Jums kiltų kitų klausimų dėl gydymo, klauskite gydytojo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Suleidus IMFINZI, Jums gali pasireikšti tam tikras sunkus šalutinis poveikis (žr. 2 skyrių).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis (jis nustatytas klinikinių tyrimų metu vien IMFINZI vartojusiems pacientams).

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos;
- susilpnėjusi skydliaukės funkcija (dėl jos galite jausti nuovargį ir priaugti svorio);
- kosulys;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- odos išbėrimas arba niežėjimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- karščiavimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sunki plaučių infekcija (pneumonija);
- panaši į gripą liga;
- burnos ertmės grybelinė infekcija;
- dantų ir burnos ertmės minkštųjų audinių infekcijos;
- sustiprėjusi skydliaukės funkcija (dėl jos gali padidėti širdies susitraukimai ir kristi svoris);
- plaučių uždegimas (pneumonitas);
- užkimimas (disfonija);
- kepenų uždegimas, dėl kurio gali pykinti arba sumažėti apetitas (hepatitas);
- nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai (padidėjęs aspartataminotransferazės ir alaninaminotransferazės kiekis);
- prakaitavimas naktimis;
- raumenų skausmas (mialgija);
- nenormalūs inkstų funkcijos rodikliai (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje);
- skausmingas šlapinimasis (dizurija);
- kojų patinimas (periferinė edema);
- reakcija į vaisto infuziją, dėl kurios gali pasireikšti karščiavimas arba paraudimas priplūdus kraujo.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- dėl imuninės reakcijos sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje (imuninė trombocitopenija);
- skydliaukės uždegimas (tiroiditas);
- sumažėjusi antinksčių hormonų sekrecija (dėl to galite jausti nuovargį);
- susilpnėjusi posmegeninės liaukos (hipofizės); hipofizės uždegimas;
- liga, dėl kurios gali padidėti cukraus kiekis kraujyje (1 tipo cukrinis diabetas);
- liga, dėl kurios susilpnėja ir greitai nuvargsta raumenys (generalizuota miastenija);
- galvos smegenų uždegimas (encefalitas);
- širdies uždegimas (miokarditas);
- plaučių audinio randėjimas;
- žarnų uždegimas (kolitas);

- kasos uždegimas (pankreatitas);
- odos uždegimas (dermatitas);
- raudonos, niežtinčios, sausos, žvynuotos sustorėjusios odos dėmės (psoriazė);
- pūslių susidarymas odoje (pemfigoidas);
- raumenų uždegimas (miozitas);
- sąnarių uždegimas (imūninės kilmės artritas);
- inkstų uždegimas (nefritas), dėl kurio gali sumažėti šlapimo kiekis;
- šlapimo pūslės uždegimas (cistitas). Požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- necukrinis diabetas;
- akių uždegimas (uveitas);
- stuburo ir galvos smegenų dangalų uždegimas (meningitas);
- celiakija (pasireiškianti tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, viduriavimas ir pilvo pūtimas pavartojus maisto produktų, kurių sudėtyje yra gliutimo);
- raumenų uždegimas, sukeliantis skausmą ir sąstingį (reumatinė polimialgija);
- raumenų ir kraujagyslių uždegimas (polimiozitas);
- kasos gaminamų virškinimo fermentų trūkumas arba jų kiekio sumažėjimas (egzokrininis kasos nepakankamumas).

Kitas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- nervų uždegimas (*Guillain-Barré* sindromas);
- dalies stuburo smegenų uždegimas (skersinis mielitas).

Greta atskirai vartojamo IMFINZI šalutinio poveikio, klinikinių tyrimų metu IMFINZI kartu su chemoterapija vartojusiems pacientams užfiksuotas šis papildomas šalutinis poveikis (jo dažnis ir sunkumas gali skirtis priklausomai nuo kartu vartojamų chemoterapinių vaistinių preparatų):

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų) skaičius;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių (eritrocitų) skaičius;
- sumažėjęs kraujo plokštelių (trombocitų) skaičius kraujyje;
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas;
- plaukų slinkimas;
- sumažėjęs alkio pojūtis;
- nuovargis ar silpnumas;
- nervų uždegimas, sukeliantis rankų ir kojų tirpimą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį skausmą (periferinė neuropatija).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs leukocitų skaičius su karščiavimo požymiais (febrilinė neutropenija);
- burnos ertmės ar lūpų uždegimas (stomatitas).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- sumažėjęs eritrocitų, leukocitų ir trombocitų skaičius (pancitopenija);
- širdies priepuolis (ūminis miokardo infarktas), dėl kurio gali pasireikšti skausmas ir diskomfortas krūtinėje (kuris gali plisti į rankas, žandikaulį, kaklą, nugarą), dusulys, išpilti šaltas prakaitas, pasireikšti pykinimas ar vėmimas, būti juntamas galvos svaigimas ir silpnumas;
- krešuliai plaučiuose (plaučių embolija), dėl kurio gali pasireikšti simptomai, pavyzdžiui: dusulys, krūtinės skausmas, dažnesnis nei įprastai kvėpavimas arba dažnesnis nei įprastai širdies plakimas (vartojant kartu su chemoterapija pacientams, sergantiems skrandžio vėžiu / skrandžio ir stemplės jungties vėžiu).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- kraujo krešuliai gilioiose venose (giliųjų venų trombozė), dažniausiai kojų, dėl kurių gali pasireikšti simptomai, pavyzdžiui: kojų paraudimas ar šiltumas, skausmas ar patinimas.

Greta atskirai vartojamo IMFINZI šalutinio poveikio, klinikinių tyrimų metu IMFINZI kartu su tremelimumabu ir chemoterapija platinos preparatų pagrindu vartojusiems pacientams užfiksuotas šis papildomas šalutinis poveikis (jo dažnis ir sunkumas gali skirtis priklausomai nuo kartu vartojamų chemoterapinių vaistinių preparatų):

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs eritrocitų skaičius;
- sumažėjęs leukocitų skaičius;
- sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje;
- pykinimas, vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- plaukų slinkimas;
- nuovargio ar silpnumo jautimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs leukocitų skaičius su karščiavimo požymiais (febrilinė neutropenija);
- sumažėjęs eritrocitų, leukocitų ir trombocitų skaičius (pancitopenija);
- nervų uždegimas, sukeliantis rankų ir kojų nejautrą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį skausmą (periferinė neuropatija);
- burnos ertmės ar lūpų uždegimas (stomatitas);
- pakitę kasos funkcijos tyrimų rodmenys

Kitas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- žarnos prakiurimas (perforacija).

Greta atskirai vartojamo IMFINZI šalutinio poveikio, klinikinių tyrimų metu IMFINZI kartu su tremelimumabu vartojusiems pacientams užfiksuotas šis papildomas šalutinis poveikis:

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pakitę kasos funkcijos tyrimų rodmenys.

Kitas šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- žarnos prakiurimas (perforacija).

Greta atskirai vartojamo IMFINZI šalutinio poveikio, klinikinių tyrimų metu IMFINZI kartu su chemoterapija platinos preparatų pagrindu vartojusiems pacientams, po kurios vėliau skiriamas IMFINZI kartu su olaparibu, užfiksuotas šis papildomas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- mažas eritrocitų skaičius;
- mažas leukocitų skaičius (neutropenija ir leukopenija);
- mažas trombocitų skaičius kraujyje;
- sumažėjęs alkio jautimas;
- nervų uždegimas, sukeliantis rankų ir kojų tirpimą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį skausmą (periferinė neuropatija);
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas;
- svaigulys;
- galvos skausmas;

- maisto skonio jutimo pokyčiai (disgeuzija);
- kvėpavimo pasunkėjimas (dusulys);
- burnos ertmės ar lūpų uždegimas (stomatitas);
- plaukų slinkimas;
- nuovargio ar silpnumo jautimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs leukocitų skaičius su karščiavimo požymiais (febrilinė neutropenija);
- sumažėjęs limfocitų skaičius;
- alerginės reakcijos;
- nevirškinimas ar rėmuo (dispepsija);
- krešulių giliausiose venose, dažniausiai kojų, formavimasis (venų trombozė), kuris gali sukelti tokius simptomus, kaip kojų skausmas ar patinimas;
- eritrocitų gamybos nepakankamumas (eritropoezės ląstelių aplazija), kuris gali sukelti tokius simptomus, kaip dusulys, nuovargis, blyški oda ar dažnas širdies plakimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- eritrocitų, leukocitų ir trombocitų skaičiaus kraujyje sumažėjimas (pancitopenija).

Jeigu pasireikštų kuris nors anksčiau nurodytas šalutinis poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IMFINZI

IMFINZI Jums bus suleistas ligoninėje arba klinikoje, o už šio vaisto laikymą bus atsakingi sveikatos priežiūros specialistai. Šis vaistas laikomas kaip nurodyta toliau.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketėje po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šio vaisto vartoti negalima, jeigu jis susidrumstęs, pakitusi spalva arba matosi dalelių.

Nepalikite nesuvartoto infuzinio tirpalo kitam kartui. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IMFINZI sudėtis

Veiklioji medžiaga yra durvalumabas.

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 50 mg durvalumabo.

Kiekviename flakone yra 500 mg durvalumabo (10 ml koncentrato) arba 120 mg durvalumabo (2,4 ml koncentrato).

Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 80 (E 433) ir injekcinis vanduo.

IMFINZI išvaizda ir kiekis pakuotėje

IMFINZI koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra be konservantų, nuo skaidraus iki opalinio, nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvo tirpalas be matomų dalelių.

Jis tiekiamas pakuotėse po 1 stiklinį flakoną su 2,4 ml koncentrato arba po 1 stiklinį flakoną su 10 ml koncentrato.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Infuzinio tirpalo paruošimas ir suleidimas:

- Prieš vartojant vaistinius preparatus parenteraliai, reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių, nepakitusi spalva. Šis koncentratas yra nuo skaidraus iki opalinio, nuo bespalvio iki šiek tiek gelsvo tirpalas be matomų dalelių. Jeigu tirpalas susidrumstęs, pakitusi spalva arba matosi dalelių, flakoną reikia išmesti.
- Flakono negalima kratyti.
- Ištraukite reikiamą koncentrato tūrį iš flakono (-ų) ir suleiskite jį į intraveninį maišelį su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5%) gliukozės injekciniu tirpalu, kad galutinė praskiesto tirpalo koncentracija būtų 1–15 mg/ml. Sumaišykite praskiestą tirpalą, švelniai vartydami buteliuką.
- Praskiedus šį vaistinį preparatą, jį reikia suvartoti nedelsiant. Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti. Tirpalą paruoštus vartoti, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios iki 30 dienų nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje ir iki 24 val. kambario temperatūroje (iki 25 °C).
- Mikrobiologijos požiūriu paruoštą infuzijai tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Už nedelsiant nesuvartoto tirpalo laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai šis

laikas turi neviršyti 24 val. 2 °C iki 8 °C temperatūroje arba 12 val. kambario temperatūroje (iki 25 °C), išskyrus atvejį, kai vaistinis preparatas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptikos sąlygomis.

- Šaldytuve laikytiems intraveniniams maišeliams prieš vartojant reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Suleiskite infuzinį tirpalą į veną per 1 val. naudodami sistemą su steriliu, mažai baltymų prijungiančiu 0,2 arba 0,22 mikrono vidiniu filtru.
- Negalima vartoti kitų vaistinių preparatų ta pačia infuzine sistema.
- IMFINZI flakonas yra vienos dozės. Jame likusią nesuvartotą vaistinio preparato dalį reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.