

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMFINZI 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg durvalumaba (*durvalumabum*).

Viens flakons ar 2,4 ml koncentrāta satur 120 mg durvalumaba.

Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 500 mg durvalumaba.

Durvalumabs ir iegūts no zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām. Šķīduma pH ir aptuveni 6,0, bet osmolaritāte ir aptuveni 400 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSŠPV)

IMFINZI kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju neoadjuvantas terapijas veidā, bet pēc tam IMFINZI adjuvantas monoterapijas veidā ir indicēts rezecējama NSŠPV ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir liels recidīvu risks un nav EGFR mutāciju vai ALK translokāciju (atlases kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

IMFINZI monoterapijas veidā paredzēts lokāli progresējoša, neoperējama nesīkšūnu plaušu vēža (NSŠPV) ārstēšanai pieaugušajiem, kuru audzējs ekspresē PD-L1 $\geq 1\%$ no audzēja šūnām un kuriem slimība nav progresējusi pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas un staru terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju ir paredzēts metastātiska NSŠPV bez sensitizējošām epidermas augšanas faktora receptoru (EGFR; *epidermal growth factor receptor*) mutācijām vai anaplastiskas limfomas kināzes (ALK; *anaplastic lymphoma kinase*) pozitīvām mutācijām pirmās izvēles terapijā pieaugušajiem.

Sīkšūnu plaušu vēzis (SŠPV)

IMFINZI monoterapijas veidā paredzēts ierobežotas stadijas sīkšūnu plaušu vēža (IS-SŠPV) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem slimība nav progresējusi pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas un staru terapijas.

IMFINZI kombinācijā ar etopozīdu un vai nu karboplatīnu, vai cisplatīnu paredzēts vēlīnas stadijas sīkšūnu plaušu vēža (VS-SŠPV) pirmās izvēles terapijā pieaugušajiem.

Žultsceļu vēzis (ŽCV)

IMFINZI kombinācijā ar gemcitabīnu un cisplatīnu ir paredzēts nerezecējama vai metastātiska žultsceļu vēža (ŽCV) pirmās izvēles terapijā pieaugušajiem.

Hepatocelulāra karcinoma (HCK)

IMFINZI monoterapijā ir paredzēts progresējošas vai nerezecējamas hepatocelulāras karcinomas (HCK) pirmās izvēles terapijā pieaugušajiem.

IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu ir paredzēts progresējošas vai nerezecējamas hepatocelulāras karcinomas (HCK) pirmās izvēles terapijā pieaugušajiem.

Endometrija vēzis

IMFINZI kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ir indicēts kā pirmās izvēles terapija pieaugušām pacientēm ar primāru progresējošu vai recidivējošu endometrija vēzi, kuras ir kandidātes sistēmiskai terapijai ar šādu uzturošo terapiju:

- IMFINZI monoterapija endometrija vēža ar neatbilstību labošanas deficītu (*mismatch repair deficient*, dMMR) gadījumā;
- IMFINZI kombinācijā ar olaparibu endometrija vēža ar neatbilstību labošanu (*mismatch repair proficient*, pMMR) gadījumā.

Urīnpūšļa vēzis ar invāziju muskuļos (UVIM)

IMFINZI kombinācijā ar gemcitabīnu un cisplatīnu neadjuvantas terapijas veidā un sekojoša IMFINZI monoterapija adjuvantas terapijas veidā pēc radikālas cistektomijas ir indicēts rezecējama urīnpūšļa vēža ar invāziju muskuļos (UVIM) ārstēšanai pieaugušajiem.

Kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma adenokarcinoma (KV/GESV)

IMFINZI kombinācijā ar FLOT ķīmijterapiju neadjuvantas un adjuvantas terapijas veidā, kam seko adjuvanta IMFINZI monoterapija, ir indicēts rezecējamas kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma adenokarcinomas ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga vēža ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

PD-L1 testēšana pacientiem ar lokāli progresējošu NSŠPV

Pacienti ar lokāli progresējošu NSŠPV jāārstē, balstoties uz PD-L1 ekspresiju audzējā, kas apstiprināta ar validētu testu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

MMR testēšana pacientēm ar endometrija vēzi

Pacientēm ar endometrija vēzi ārstēšana jāizvērtē, pamatojoties uz audzēja MMR statusu, kas apstiprināts ar validētu testu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

IMFINZI ieteicamā deva monoterapijā un kombinācijā ir norādīta 1. tabulā. IMFINZI ievada intravenozas infūzijas veidā 1 stundas laikā.

Ja IMFINZI lieto kombinācijā ar citiem terapeitiskiem līdzekļiem, plašāku informāciju skatiet terapeitisko līdzekļu zāļu aprakstos (ZA).

1. tabula. IMFINZI ieteicamā deva monoterapijā un kombinētā terapijā

Indikācija	IMFINZI ieteicamā deva	Terapijas ilgums
Monoterapija		
Vietēji progresējis NSSPV	10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām vai 1500 mg ik pēc 4 nedēļām ^a	Līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte, vai ne ilgāk par 12 mēnešiem ^b
IS-SŠPV	1500 mg ik pēc 4 nedēļām ^a	Līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte, vai ne ilgāk par 24 mēnešiem
HCK	1500 mg ik pēc 4 nedēļām ^a	Līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei
Kombinēta terapija		
Rezecējams NSSPV	1500 mg ^c kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām ne vairāk kā četrus ciklus pirms operācijas, pēc tam pa 1500 mg monoterapijas veidā ik pēc 4 nedēļām ne vairāk kā 12 ciklus pēc operācijas.	Neoadjuvantās terapijas fāzē līdz slimības progresēšanai, kas izslēdz radikālu ķirurģisku operāciju, vai nepieņemamai toksicitātei. Adjuvantās terapijas fāzē līdz recidīvam, nepieņemamai toksicitātei vai ne vairāk kā 12 ciklus pēc operācijas.
Metastātisks NSSPV	Platīnu saturošas ķīmijterapijas laikā: 1500 mg ^d kombinācijā ar 75 mg tremelimumaba ^d un platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām (21 dienas) 4 ciklus (12 nedēļas) Pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas: 1500 mg ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā, un pemetrekseda uzturošā terapija atbilstoši histoloģiskajai atradei ^e ik pēc 4 nedēļām Tremelimumaba piektā 75 mg deva ^f , ^g jāievada 16. nedēļā līdztekus IMFINZI	Līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei
VS-SŠPV	Četri cikli 1500 mg ^h kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem ik pēc 3 nedēļām (21 dienas) 4 ciklus, turpmāk 1500 mg ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā	Līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte
ŽCV	1500 mg ⁱ kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem ik pēc 3 nedēļām (21 dienas) līdz 8 cikliem,	Līdz brīdim, kad slimība progresē vai rodas nepieņemama toksicitāte

	turpmāk – 1500 mg ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā	
HCK	1500 mgIMFINZI ⁱ kombinācijā ar vienreizēju tremelimumaba 300 mg ^j devu 1. cikla 1. dienā, pēc tam IMFINZI monoterapijā ik pēc 4 nedēļām	Līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei
Endometrija vēzis	1120 mg kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu ik pēc 3 nedēļām (21 dienas) no vismaz 4 līdz 6 cikliem, pēc tam lietojot IMFINZI 1500 mg ^k ik pēc 4 nedēļām monoterapijā (pacientēm ar dMMR) vai kombinācijā ar 300 mg olapariba divas reizes dienā (pacientēm ar pMMR).	Līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei
UVIM	1500 mg ^l deva kombinācijā ar ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām 4 ciklus pirms ķirurģiskās terapijas, un sekojoša 1500 mg ^l devas lietošana ik pēc 4 nedēļām monoterapijā līdz 8 cikliem pēc ķirurģiskās terapijas.	Terapijas neoadjuvantais posms: līdz slimības progresēšanai, kas izslēdz radikālu ķirurģisku operāciju, vai nepieņemamai toksicitātei. Terapijas adjuvantais posms: līdz slimības recidīvam, nepieņemamai toksicitātei un ne vairāk par 8 cikliem pēc operācijas.
KV/GESK	1500 mg ^m kombinācijā ar FLOT ķīmijterapiju ik pēc 4 nedēļām līdz 2 cikliem pirms ķirurģiskās operācijas, pēc tam lietojot 1500 mg ^m ar FLOT ķīmijterapiju ik pēc 4 nedēļām līdz 2 cikliem, un pēc tam - 1500 mg monoterapijas veidā ik pēc 4 nedēļām līdz 10 cikliem, kopā līdz 12 cikliem pēc ķirurģiskās operācijas.	Terapijas neoadjuvantais posms: līdz slimības progresēšanai, kas izslēdz radikālu ķirurģisku operāciju, vai nepieņemamai toksicitātei. Terapijas adjuvantais posms: līdz progresēšanai vai recidīvam, nepieņemamai toksicitātei vai ne vairāk par 12 cikliem pēc operācijas.

^a Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 30 kg, deva jānosaka atkarībā no ķermeņa masas, un līdz brīdim, kad ķermeņa masa palielinās līdz vairāk par 30 kg, tai ir jābūt ekvivalentai ar IMFINZI 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām vai 20 mg/kg ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā.

^b Klīniski stabiliem pacientiem ar sākotnējiem pierādījumiem par slimības progresēšanu terapiju ieteicams turpināt līdz brīdim, kad slimības progresēšana ir apstiprināta.

^c Pacientiem ar rezecējamu NSŠPV un ķermeņa masu līdz 30 kg jāsaņem no ķermeņa masas atkarīga IMFINZI deva – 20 mg/kg. Kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju deva ir 20 mg/kg ik pēc trim nedēļām (21 dienas) pirms operācijas, pēc tam monoterapijas veidā pa 20 mg/kg ik pēc četrām nedēļām pēc operācijas, līdz ķermeņa masa pēc tās palielināšanās ir lielāka par 30 kg.

^d Pacientiem ar metastātisku NSŠPV, kuriem ķermeņa masa ir 30 kg vai mazāka, jāsaņem ķermeņa masai pielāgota deva, kas atbilst 20 mg/kg IMFINZI, līdz ķermeņa masa ir pārsniegusi 30 kg. Pacientiem, kuriem

ķermeņa masa ir 34 kg vai mazāka, jāsaņem ķermeņa masai pielāgota deva, kas atbilst 1 mg/kg tremelimumaba, līdz ķermeņa masa ir pārsnigusi 34 kg.

^e Jāapsver uzturoša pemetrekseda lietošana pacientiem ar neplakanšūnu audzējiem, kuri platīnu saturošas ķīmijterapijas posmā saņēmuši ārstēšanu ar pemetreksedu un karboplatīnu/cisplatīnu.

^f Ja devas(-u) lietošana tiek atlikta, tremelimumaba piekto devu var ievadīt pēc 16. nedēļas līdztekus IMFINZI.

^g Ja pacienti saņem mazāk nekā 4 platīnu saturošas ķīmijterapijas ciklus, pārējie tremelimumaba cikli (līdz pavisam 5 cikliem) līdztekus IMFINZI jāievada pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas.

^h Pacientiem ar VS-SŠPV, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 30 kg, jāsaņem ķermeņa masai atbilstoša IMFINZI deva - 20 mg/kg kombinācijā ar ķīmijterapijas devu ik pēc 3 nedēļām (21 dienas), bet turpmāk – 20 mg/kg ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā līdz brīdim, kad ķermeņa masa palielinās līdz vairāk par 30 kg.

ⁱ Pacientiem ar ŽCV, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 36 kg, jāsaņem ķermeņa masai atbilstoša IMFINZI deva - 20 mg/kg. Kombinācijā ar ķīmijterapijas devu ik pēc 3 nedēļām (21 dienas), bet turpmāk - 20 mg/kg ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā līdz brīdim, kad ķermeņa masa palielinās līdz vairāk par 36 kg.

^j Pacientiem ar ŽCV, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 30 kg, jāsaņem ķermeņa masai pielāgota deva, kas atbilst 20 mg/kg IMFINZI, līdz ķermeņa masa ir pārsnigusi 30 kg. Pacientiem, kuru ķermeņa masa nepārsniedz 40 kg, jāsaņem ķermeņa masai pielāgota deva, kas atbilst 4 mg/kg tremelimumaba, līdz ķermeņa masa ir pārsnigusi 40 kg.

^k Endometrija vēža pacientēm, kuru ķermeņa masa uzturošās terapijas laikā ir 30 kg vai mazāka, jāsaņem ķermeņa masai pielāgota deva, kas līdzvērtīga IMFINZI 20 mg/kg, līdz ķermeņa masa ir pārsnigusi 30 kg.

^l UVM slimniekiem, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai mazāka, IMFINZI jālieto atbilstoši ķermeņa masai, lietojot 20 mg/kg devu.

^m Pacientiem ar KV/GESV, kuru ķermeņa masa ir 30 kg vai mazāka, jāsaņem ķermeņa masai pielāgota IMFINZI deva - 20 mg/kg.

Devas kāpināšana vai samazināšana nav ieteicama. Atkarībā no individuālā drošuma un panesamības var būt nepieciešama terapijas atlikšana vai pārtraukšana, skatīt 2. tabulu.

Norādījumi par imūnās sistēmas mediētu un ar imūno sistēmu nesaistītu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu ir aprakstīti 2. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu turpmākiem aprūpes ieteikumiem, uzraudzības un novērtēšanas informācijai).

2. tabula. IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar citām zālēm terapijas izmaiņas

Nevēlamās blakusparādības	Smagums ^a	Terapijas izmaiņas
Imūnās sistēmas mediētas blakusparādības		
Imūnās sistēmas mediēts pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība	2. pakāpe	Lietošana jāatliek
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēts hepatīts	ALAT vai AsAT > 3 - ≤ 5 x NAr vai kopējo bilirubīnu > 1,5 - ≤ 3 x NAr	Lietošana jāatliek
	ALAT vai AsAT > 5 - < 10 x NAr	

Nevēlamās blakusparādības	Smagums^a	Terapijas izmaiņas
	Vienlaikus AlAT vai AsAT >3 x NAuR un kopējais bilirubīns >2 x NAuR ^b	Jāatliek IMFINZI lietošana un pilnīgi jāpārtrauc tremelimumaba lietošana
	AlAT vai AsAT > 10 x NAuR vai kopējais bilirubīns > 3 x NAuR	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēts hepatīts HCK gadījumā (vai audzējs sekundāri ir skāris aknas un ir patoloģiskas sākotnējās vērtības) ^c	AlAT vai AsAT > 2,5 - ≤ 5 x SV un ≤ 20 x NAuR	Lietošana jāatliek
	AlAT vai AsAT > 5 - 7 x SV un ≤ 20 x NAuR vai vienlaicīgi AlAT vai AsAT 2,5 - 5 x SV un ≤ 20 x NAR un kopējais bilirubīns > 1,5 - < 2 x NAuR ^b	Jāatliek IMFINZI lietošana un pilnīgi jāpārtrauc tremelimumaba lietošana (ja piemērojams)
	AlAT vai AsAT > 7 x SV vai > 20 NAuR, atkarībā no tā, kas rodas vispirms, vai bilirubīns > 3 x NAuR	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēts kolīts vai caureja	2. pakāpe	Lietošana jāatliek
	3. pakāpe IMFINZI monoterapijas gadījumā	Lietošana jāatliek
	3. pakāpe IMFINZI un tremelimumaba kombinācijas gadījumā	Pilnīgi jāpārtrauc tremelimumaba lietošana ^d
	4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Zarnu perforācija ^e	Jebkāda pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēta hipertireoze, tireoidīts	2.-4. pakāpe	Jāatliek zāļu lietošana, līdz stāvoklis ir klīniski stabils
Imūnās sistēmas mediēta hipotireoze	2.-4. pakāpe	Bez izmaiņām

Nevēlamās blakusparādības	Smagums ^a	Terapijas izmaiņas
Imūnās sistēmas mediēta virsnieru mazspēja vai hipofizīts/hipofīzes hipofunkcija	2.-4. pakāpe	Jāatliek zāļu lietošana, līdz stāvoklis ir klīniski stabils
Imūnās sistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts	2.-4. pakāpe	Bez izmaiņām
Imūnās sistēmas mediēts nefrīts	2. pakāpe ar kreatinīna koncentrāciju serumā >1,5-3 x (salīdzinājumā ar NAuR vai sākumstāvokli)	Lietošana jāatliek
	3. pakāpe ar kreatinīna koncentrāciju serumā >3 x salīdzinājumā ar sākumstāvokli vai >3-6 x NAuR; 4. pakāpe ar kreatinīna koncentrāciju serumā >6 x NAuR	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēti izsitumi vai dermatīts (ieskaitot pemfigoīdu)	2. pakāpe >1 nedēļu	Lietošana jāatliek
	3. pakāpe	
	4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēts miokardīts	2.-4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēts miozīts/polimiozīts/rabdomiolīze	2. un 3. pakāpe	Lietošana jāatliek ^{fc}
	4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Ar infūziju saistītas reakcijas	1. vai 2. pakāpe	Infūzija jāpārtrauc vai jāsamazina infūzijas ātrums
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Infekcijas	3. vai 4. pakāpe	Jāatliek zāļu lietošana, līdz stāvoklis ir klīniski stabils
Imūnās sistēmas mediēts <i>Myasthenia gravis</i>	2.-4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēts transversāls mielīts	Visas smaguma pakāpes	Netgriezeniski pārtraukt ārstēšanu
Imūnās sistēmas mediēts meningīts	2. pakāpe	Lietošana jāatliek

Nevēlamās blakusparādības	Smagums ^a	Terapijas izmaiņas
	3. vai 4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēts encefalīts	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Imūnās sistēmas mediēts Gijēna-Barē sindroms	2. - 4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Citas imūnās sistēmas mediētas blakusparādības ^g	2. vai 3. pakāpe	Lietošana jāatliek
	4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana
Ar imūno sistēmu nesaistītas blakusparādības		
Pilnīga sarkano šūnu aplāzija (PRCA) ^h	Jebkura pakāpe	Lietošana pilnīgi jāpārtrauc
Citas ar imūno sistēmu nesaistītas nevēlamās blakusparādības	2. un 3. pakāpe	Lietošana jāatliek, līdz tiek sasniegta ≤ 1. pakāpe vai atjaunojas sākotnējais stāvoklis
	4. pakāpe	Pilnīgi jāpārtrauc lietošana ⁱ

^a Vispārīgie blakusparādību terminoloģijas kritēriji, 4.03. redakcija. ALAT: alanīna aminotransferāze; AsAT: aspartāta aminotransferāze; NAR: normas augšējā robežvērtība; SV: sākotnējā vērtība.

^b Pacientiem, kuriem traucējumam ir cits cēlonis, jāievēro ieteikumi saistībā ar AsAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanos bez vienlaicīgas bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.

^c Ja AsAT un ALAT līmenis pētījuma sākumā pacientiem, kuriem ir skartas aknas, atbilst NAR vai ir zemāks par to, atlieciet vai pilnīgi pārtrauciet durvalumaba lietošanu saskaņā ar ieteikumiem par rīcību hepatīta ar aknu bojājumu vai bez tā gadījumā.

^d Ja ir 3. pakāpes blakusparādības, tremelimumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ārstēšanu ar durvalumabu var atsākt, ja blakusparādības ir izzudušas.

^e Zāļu nevēlamā blakusparādība ir saistīta tikai ar IMFINZI un tremelimumaba kombināciju.

^f Pilnīgi pārtrauciet IMFINZI lietošanu, ja blakusparādību reakcijas neatrisinās līdz ≤ 1. pakāpei 30 dienu laikā vai šajā laikā novērojama respiratorā mazspēja.

^g Tai skaitā imūnā trombocitopēnija, pankreatīts, imūnās sistēmas mediēts artrīts, uveīts, neinfekciozs cistīts un reimatiskā polimialģija.

^h Zāļu nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar ārstēšanu tikai tad, kad olapariba uzturošā terapija tiek izmantota kombinācijā ar IMFINZI pēc IMFINZI terapijas kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju.

ⁱ Izņemot laboratorisko analīžu rezultātu 4. pakāpes novirzes, kuru dēļ par terapijas pārtraukšanu jālemj, pamatojoties uz kopā ar tām novērotajām klīniskajām pazīmēm un (vai) simptomiem un klīnisko novērtējumu.

Pamatojoties uz nevēlamās reakcijas smagumu, IMFINZI un/vai tremelimumaba lietošana jāpārtrauc un jāievada kortikosteroīdi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, kad IMFINZI un/vai tremelimumaba lietošana uz laiku bijusi pārtraukta, to var atsākt 12 nedēļu laikā, ja stāvoklis saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām ir uzlabojies līdz ≤1. pakāpei un ja kortikosteroīdu deva ir samazināta līdz ≤10 mg prednizolona vai ekvivalenta dienā. IMFINZI un tremelimumaba lietošana pilnīgi jāpārtrauc atkārtotu 3. pakāpes (smagu) imunitātes izraisītu blakusparādību gadījumā vai jebkādu 4. pakāpes (dzīvībai bīstamu) imunitātes izraisītu blakusparādību gadījumā, izņemot endokrinopātiju, ko var kontrolēt ar hormonu aizstājterapiju.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (vecums ≥ 65 gadi) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem IMFINZI deva nav īpaši jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par lietošanu šajā pacientu grupā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem IMFINZI deva nav īpaši jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo pacientu grupu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

IMFINZI drošums un efektivitāte, bērniem un 18 gadu vecumu nerasniegušiem pusaudžiem ārstējot NSŠPV, SŠPV, ŽCV, HCK, endometrija vēzi un KV/GESV, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Ārpus apstiprinātajām indikācijām, IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu ir pētīta 1–17 gadus veciem bērniem, kuriem ir neiroblastoma, norobežots audzējs un sarkoma, tomēr pētījuma rezultāti nav ļāvuši secināt, ka šādas lietošanas radītais ieguvums atsver risku. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

IMFINZI paredzēts intravenozai lietošanai. Tas jāievada kā šķīdums intravenozām infūzijām 1 stundas laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Norādījumus par šo zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas lūdzam skatīt 6.6. apakšpunktā.

IMFINZI kombinācijā ar ķīmijterapiju

Ja IMFINZI lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju, ievadiet IMFINZI pirms ķīmijterapijas tajā pašā dienā.

IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju

Ja IMFINZI lieto kombinācijā ar tremelimumambu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, tajā pašā zāļu lietošanas dienā tremelimumabs tiek ievadīts vispirms, tad IMFINZI un pēc tam platīnu saturoša ķīmijterapija.

Lietojot IMFINZI kombinācijā ar tremelimumamba piekto devu un pemetrekseda uzturošo terapiju 16. nedēļā, tajā pašā zāļu lietošanas dienā tremelimumabs tiek ievadīts vispirms, tad IMFINZI un pēc tam pemetrekseda uzturošā terapija.

IMFINZI, tremelimumabs un platīnu saturoša ķīmijterapija tiek ievadīti atsevišķu intravenozu infūziju veidā. Gan IMFINZI gan tremelimumabs tiek ievadīts 1 stundas laikā. Informāciju par platīnu saturošas ķīmijterapijas ievadīšanu skatīt ZA. Informāciju par pemetrekseda uzturošas terapijas lietošanu skatīt ZA. Katrai infūzijai jāizmanto atsevišķi infūziju maisi un filtri.

Pirmā cikla laikā pēc tremelimumaba tiek ievadīts IMFINZI, tā ievadīšanu sākot aptuveni 1 stundu (bet ne vairāk kā 2 stundas) pēc tremelimumaba infūzijas pabeigšanas. Platīnu saturošas ķīmijterapijas infūzija jāsaņem aptuveni 1 stundu (bet ne vairāk kā 2 stundas) pēc IMFINZI infūzijas pabeigšanas. Ja 1. cikla laikā nerodas klīniski nozīmīgas bažas, tad saskaņā ar ārsta norādījumiem nākamās IMFINZI ciklus var uzsākt tūlīt pēc tremelimumaba ievadīšanas, un laika periodu starp IMFINZI infūzijas beigām un ķīmijterapijas sākumu var samazināt līdz 30 minūtēm.

IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu

Lietojot IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu, tremelimumabu ievada pirms IMFINZI tajā pašā dienā. IMFINZI un tremelimumabs tiek ievadīti atsevišķu intravenozu infūziju veidā. Informāciju par tremelimumaba dozēšanu skatīt ZA.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Skatīt 4.2. apakšpunktā 2. tabulu par ieteicamajām ārstēšanas modifikācijām.

Ja ir aizdomas par imūnās sistēmas izraisītām blakusparādībām, jāveic atbilstošs novērtējums, lai apstiprinātu etioloģiju vai izslēgtu alternatīvas etioloģijas. Pamatojoties uz nevēlamās reakcijas smagumu, IMFINZI vai IMFINZI lietošana kombinācijā ar tremelimumabu jāpārtrauc uz laiku vai pilnībā jāpārtrauc. Jāuzsāk ārstēšana ar kortikosteroīdiem vai endokrīno terapiju. Gadījumos, kad nepieciešama kortikosteroīdu terapija, un pēc stāvokļa uzlabošanās līdz ≤ 1 . pakāpei, jāsāk kortikosteroīdu samazināšana un jāturpina vismaz 1 mēnesi. Jāapsver iespēja palielināt kortikosteroīdu devu un/vai lietot papildu sistēmiskus imūnsupresantus, ja stāvoklis pasliktinās vai nav uzlabojumu.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Imūnās sistēmas mediēts pneimonīts

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar IMFINZI, IMFINZI un tremelimumaba kombināciju, IMFINZI kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, pēc tam lietojot IMFINZI kombinācijā ar olaparibu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, ir radies imūnās sistēmas mediēts pneimonīts vai intersticiālā plaušu slimība, ko definē kā nepieciešamību pēc sistēmiskas kortikosteroīdu lietošanas bez pārliecinošas citas etioloģijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

2. pakāpes notikumu gadījumā jāsāk lietot sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana. 3. vai 4. pakāpes notikumu gadījumā jāsāk lietot sākuma devā 2-4 mg/kg/dienā metilprednizolona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana.

Pneimonīts un apstarojuma izraisīts pneimonīts

Pacientiem, kuri saņem staru terapiju plaušu ārstēšanai, bieži novēro starojuma izraisītu pneimonītu, un pneimonīta un starojuma izraisīta pneimonīta klīniskās izpausmes ir visai līdzīgas. Pētījumā PACIFIC pacientiem, kuriem vismaz 2 cikli vienlaicīgas ķīmijterapijas un staru terapijas tika pabeigta 1 līdz 42 dienu laikā pirms pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanas, pneimonīts vai apstarojuma izraisīts pneimonīts radās 161 pacientam (33,9 %) IMFINZI grupā un 58 pacientiem (24,8 %) placebo grupā; tai skaitā radās arī 3. pakāpes (3,4 % un 3,0 %) un 5. pakāpes (1,1 % un 1,7 %) pneimonīts. Pētījumā AEGEAN pēcoperācijas staru terapiju (*post-operative radiotherapy*, PORT) saņēmušajiem pacientiem pneimonīts un staru terapijas izraisīts pneimonīts radās 10 (33,3 %) pacientiem ar IMFINZI ārstētajā grupā un trim (11,1 %) placebo grupas pacientiem, tajā skaitā diviem pacientiem ar visaugstāko 3. pakāpi (6,7 %) IMFINZI grupā.

Pētījumā ADRIATIC pacientiem, kuriem 1–42 dienas pirms pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanas bija pabeigta ķīmijterapijas un staru terapijas kombinācija, pneimonīts vai starojuma izraisīts pneimonīts radās 100 pacientiem (38,2 %) ar IMFINZI ārstētajā grupā un 80 placebo grupas pacientiem (30,2 %), tai skaitā 3. pakāpes (3,1 %, salīdzinot ar 2,3 %) un 5. pakāpes (0,4 %, salīdzinot ar 0,0 %).

Jānovēro, vai pacientiem nerodas pneimonīta vai starojuma izraisīta pneimonīta pazīmes un simptomi. Aizdomas par pneimonītu ir jāapstiprina ar radiogrāfisku attēldiagnostikas izmeklējumu, jāizslēdz citi ar infekcijām un slimībām saistītie cēloņi, un ir nepieciešama 4.2. apakšpunktā ieteiktā ārstēšana.

Imūnās sistēmas mediēts hepatīts

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas mediēts hepatīts, ko definē kā nepieciešamību pēc sistēmiskas kortikosteroīdu lietošanas bez pārliecinošas citas etioloģijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas un pirms katras nākamās infūzijas jākontrolē alanīna aminotransferāzes, aspartāta aminotransferāzes, kopējā bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmenis. Papildu kontrole ir jāapsver, ņemot vērā klīnisko novērtējumu. Imūnās sistēmas mediēts hepatīts jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. Visu pakāpju gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana..

Imūnās sistēmas mediēts kolīts

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas mediēts kolīts vai caureja, ko definē kā nepieciešamību pēc sistēmiskas kortikosteroīdu lietošanas bez pārliecinošas citas etioloģijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu, tika ziņots par tādām nevēlamām blakusparādībām kā tievās un resnās zarnas perforācija. Jāvēro, vai pacientiem nerodas kolīta/caurejas un zarnu perforācijas pazīmes un simptomi, un tie jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. 2.-4.pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana. Ja ir aizdomas par **jebkādas** pakāpes zarnu perforāciju, nekavējoties jākonsultējas ar ķirurgu.

Imūnās sistēmas mediētas endokrinopātijas

Imūnās sistēmas mediēta hipotireoze, hipertireoze un tireoidīts

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas mediēta hipotireoze, hipertireoze un tireoidīts, un hipotireoze var sekot hipertireozei (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas, periodiski ārstēšanas laikā un pēc vajadzības kad indicēts, pamatojoties uz klīniskiem izmeklējumiem, jāvērtē, vai pacientiem nav normai neatbilstošu vairogdziedzera funkcionālo testu rezultātu. Imūnās sistēmas mediēta hipotireoze, hipertireoze un tireoidīts ir jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. Imūnās sistēmas izraisītas hipotireozes gadījumā jāsāk vairogdziedzera hormonu aizvietojošā terapija kā klīniski indicēts 2.–4. pakāpes gadījumā. Imūnās sistēmas mediētas hipertireozes/tireoidīta gadījumā 2.–4. pakāpes gadījumā var īstenot simptomātisku ārstēšanu.

Imūnās sistēmas mediēta virsnieru mazspēja

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas mediēta virsnieru mazspēja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas virsnieru mazspējas klīniskās pazīmes un simptomi. Simptomātiskas virsnieru mazspējas gadījumā pacienti jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. Kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana un hormonu aizstājterapija kā klīniski indicēts 2.-4. pakāpes gadījumā.

Imūnās sistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts, kas vispirms var izpausties kā diabētiskā ketoacidoze, kura var būt letāla, ja tā netiek atklāta agri (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas 1. tipa cukura diabēta klīniskās pazīmes un simptomi. Simptomātiska 1. tipa cukura diabēta gadījumā pacienti jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. Ārstēšanu ar insulīnu var uzsākt kā klīniski indicēts 2.-4. pakāpes gadījumā.

Imūnās sistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas mediēts hipofizīts vai hipofīzes hipofunkcija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas hipofizīta vai hipofīzes hipofunkcijas klīniskās pazīmes un simptomi. Simptomātiska hipofizīta vai hipofīzes hipofunkcijas gadījumā pacienti jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. Kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai

ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana un hormonu aizstājterapija, kā klīniski indicēts 2.-4. pakāpes gadījumā.

Imūnās sistēmas mediēts nefrīts

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas mediēts nefrīts, ko definē kā nepieciešamību pēc sistēmiskas kortikosteroīdu lietošanas bez pārliecinošas citas etioloģijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar IMFINZI vai ar IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un periodiski tās laikā jāvērtē, vai pacientiem nav nieru darbības rādītāju noviržu, un tās jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. 2.-4. pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana.

Imūnās sistēmas mediēti izsitumi

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas mediēti izsitumi vai dermatīts (ieskaitot pemfigoīdu), ko definē kā nepieciešamību pēc sistēmiskas kortikosteroīdu lietošanas bez pārliecinošas citas etioloģijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par *Stevens-Johnson* sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi pacientiem ar PD-1 inhibitoriem. Jāvēro, vai pacientiem nerodas izsitumu un dermatīta pazīmes un simptomi, un tie jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. 2. pakāpes > 1 nedēļu vai 3. un 4. pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana.

Imūnās sistēmas mediēts miokardīts

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās imūnās sistēmas izraisīts miokardīts, kas var būt letāls (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga, vai nerodas imūnās sistēmas mediēta miokardīta pazīmes un simptomi, un jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. 2.-4. pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 2-4 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana. Ja, neraugoties uz kortikosteroīdiem, 2 līdz 3 dienu laikā nav uzlabojumu, nekavējoties jāsāk papildu imūnsupresīva terapija. Pēc izzušanas (0. pakāpe) jāuzsāk pakāpeniska kortikosteroīdu devas samazināšana, kas jāturpina vismaz 1 mēnesi.

Imūnās sistēmas mediēts pankreatīts

Imūnās sistēmas izraisīts pankreatīts radās pacientiem, kuri saņēma IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un ķīmijterapiju vai kombinācijā ar ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga, vai nerodas imūnās sistēmas mediēta pankreatīta pazīmes un simptomi, un jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā.

Citas imūnās sistēmas mediētas blakusparādības

Ņemot vērā IMFINZI vai IMFINZI un tremelimumaba kombinācijas darbības mehānismu, var rasties citas iespējamās ar imūno sistēmu saistītas nevēlamās blakusparādības. Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI monoterapijā novērotas šādas imūnās sistēmas mediētas blakusparādības: *myasthenia gravis*, transversāls mielīts, miozīts, polimiozīts. Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI kā vienīgo līdzekli vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, tika novērotas šādas ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības: *myasthenia gravis*, transversāls mielīts, miozīts, polimiozīts, rabdomiolīze, meningīts, encefalīts, Gijēna-Barē sindroms, imūnā trombocitopēnija, imūnās sistēmas mediēts artrīts, uveīts, neinfekciozs cistīts un reimatiskā polimialģija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāvēro, vai pacientiem nerodas pazīmes un simptomi, un tie jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. 2.-4. pakāpes gadījumā kortikosteroīdi jāievada sākuma devā 1-2 mg/kg/dienā prednizona vai ekvivalenta, kam seko pakāpeniska devas samazināšana.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Jāvēro, vai pacientiem nerodas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi. Ziņots, ka pacientiem, kuri saņēma IMFINZI vai IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, radās smagas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar infūziju saistītas reakcijas ir jāārstē, kā ieteikts 4.2. apakšpunktā. 1. vai 2. smaguma pakāpes gadījumā var apsvērt

premedikāciju, lai novērstu turpmākas infūzijas reakcijas. 3. vai 4. pakāpes gadījumā smagas ar infūziju saistītas reakcijas jāārstē atbilstoši iestādes standartam, atbilstošām klīniskās prakses vadlīnijām un/vai asociāciju vadlīnijām.

Pacienti ar jau esošām autoimūnām slimībām

Novērošanas pētījumos iegūtie dati par pacientiem ar jau esošām autoimūnām slimībām (AIS) liecina, ka salīdzinājumā ar pacientiem, kam nav AIS, šādiem pacientiem pēc ārstēšanas ar imūnkontrolpunktu inhibitoriem ir lielāks ar imunitāti saistītu nevēlamo blakusparādību risks, turklāt bieži tiek novēroti fona AIS uzliesmojumi, tomēr vairumā gadījumu tie ir viegli un kontrolējami.

Slimībai specifisks brīdinājums (ŽCV)

Holangīts un žultsceļu infekcijas

Pacientiem ar progresējušu ŽCV nereti rodas holangīts un žultsceļu infekcijas. Pētījumā TOPAZ-1 par holangīta gadījumiem ziņots abās terapijas grupās (14,5 % [IMFINZI + ķīmijterapija], salīdzinot ar 8,2 % [placebo + ķīmijterapija]); galvenokārt tas bija saistīts ar žultsceļu stentiem, un tā etioloģija nebija saistīta ar imūno sistēmu. Pirms terapijas uzsākšanas un turpmāk regulāri pacienti ar ŽCV (īpaši pacienti ar žultsceļu stentiem) rūpīgi jākontrolē, vai nerodas holangīts vai žultsceļu infekcijas.

Terapijai specifisks brīdinājums (IMFINZI kombinācijā ar olaparibu pacientēm ar endometrija vēzi)

Hematoloģiskā toksicitāte

Ziņots par pilnīgu sarkano šūnu aplāziju (PRCA) (skatīt 4.8. apakšpunktu), kad olaparibu lietoja kombinācijā ar IMFINZI pēc IMFINZI terapijas kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. Ja tiek apstiprināta PRCA, ārstēšana ar olaparibu un durvalumabu jāpārtrauc.

Ziņots par autoimūnu hemolītisko anēmiju (AIHA), kad olaparibu lietoja kombinācijā ar IMFINZI pēc IMFINZI terapijas kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. Ja tiek apstiprināta AIHA, ārstēšana ar olaparibu un durvalumabu jāpārtrauc.

Metastātisks NSŠPV

Ir pieejami ierobežoti dati par gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadus veciem), kuri ārstēti ar IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ieteicams rūpīgi izvērtēt iespējamo ieguvumu/risku no šīs shēmas izmantošanas konkrētam pacientam.

No klīniskiem pētījumiem izslēgtie pacienti

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar šādiem parametriem: ECOG funkcionālo spēju vērtējums pētījuma sākumā ≥ 2 ; aktīva vai iepriekš dokumentēta autoimūna slimība, ja tas noticis 2 gadu laikā pirms pētījuma uzsākšanas; imūndeficīts anamnēzē; smagas imūnās sistēmas mediētas reakcijas anamnēzē; veselības traucējumi, kuru gadījumā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, izņemot sistēmisku kortikosteroīdu fizioloģisku devu (≤ 10 mg/dienā prednizolona vai ekvivalenta); nekontrolētas interkurentas slimības; aktīva tuberkuloze vai B vai C hepatīts, vai HIV infekcija, kā arī pacienti, kuri saņēma dzīvu novājinātu vakcīnu 30 dienu laikā pirms vai pēc IMFINZI lietošanas sākuma. Tā kā datu nav, durvalumabs šajās grupās ir jālieto piesardzīgi, katrā individuālajā gadījumā rūpīgi apsverot potenciālā ieguvuma/riska attiecību.

Vienlaicīgas profilaktiskas galvaskausa apstarošanas (PGA) drošums kopā ar IMFINZI pacientiem ar VS-SŠPV nav zināms.

Sīkāku informāciju par izslēgšanas kritērijiem katrā konkrētajā pētījumā skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Jāizvairās no sistēmiskas kortikosteroīdu vai imūnsupresantu lietošanas, pirms sāk lietot durvalumabu, izņemot sistēmisku kortikosteroīdu fizioloģisku devu (≤ 10 mg/dienā prednizolona vai ekvivalenta), jo šīs zāles var ietekmēt durvalumaba farmakodinamisko aktivitāti un efektivitāti. Tomēr sistēmiskos kortikosteroīdus vai citus imūnsupresantus var lietot ar imūnsistēmu saistītu nevēlamo blakusparādību ārstēšanai pēc tam, kad sāktā durvalumaba lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Formāli farmakokinētiski (FK) zāļu mijiedarbības pētījumi ar durvalumabu nav veikti. Tā kā durvalumaba galvenais eliminācijas mehānisms ir proteīna katabolisms retikuloendoteliālajā sistēmā vai iedarbības mērķa pastarpināta inaktivēšana, metaboliska mijiedarbība ar citām zālēm nav gaidāma. Durvalumaba FK zāļu mijiedarbība, lietojot to kombinācijā ar citām zālēm, tika salīdzināta ar durvalumabu pētījumos CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA un DUO-E; klīniski nozīmīga FK zāļu mijiedarbība netika konstatēta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Durvalumaba terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc durvalumaba pēdējās devas sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ir jālieto efektīva pretapaugļošanās metode.

Grūtniecība

Datu par durvalumaba lietošanu grūtniecēm nav. Ņemot vērā durvalumaba darbības mehānismu, tas var ietekmēt grūtniecības saglabāšanos, un peļu alogēnās grūtniecības modelī PD-L1 signālsistēmas traucējumi izraisīja abortu. Durvalumaba pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka IgG1 šķērso placentāro barjeru, un pētījumos ar dzīvniekiem tika apstiprināta placentas šķērsošana. Pēc lietošanas grūtniecēm durvalumabs var radīt kaitējumu auglim, un tas nav ieteicams lietošanai grūtniecības laikā un sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kas nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus, ārstēšanas laikā un vēl vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās zāļu devas lietošanas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai durvalumabs izdalās cilvēka pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati par makaka pētiņiem liecina par zemu durvalumaba līmeni mātes pienā 28. dienā pēc dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Antivielas var nonākt cilvēka pienā, taču to uzsūkšanās iespēja un potenciālā kaitējuma radīšana jaundzimušajam nav zināma. Tomēr nevar izslēgt iespējamu risku ar krūti barotiem bērniem. Ir jāpieņem lēmums par to, vai sievietēm pārtraukt barošanu ar krūti terapijas laikā, vai atturēties no durvalumaba lietošanas tās laikā vai pilnīgi pārtraukt terapiju, ņemot vērā ieguvumu bērna barošanai ar krūti un ieguvumu sievietes terapijai.

Fertilitāte

Datu par durvalumaba iespējamo ietekmi uz cilvēka vai dzīvnieku fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Durvalumabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

IMFINZI monoterapijā

Informācija par IMFINZI drošumu, lietojot monoterapijā, pamatojas uz apvienotiem datiem par 4642 pacientiem ar dažādu veidu audzējiem. IMFINZI tika lietots 10 mg/kg devā ik pēc 2 nedēļām, 20 mg/kg devā ik pēc 4 nedēļām vai 1500 mg ik pēc 4 nedēļām. Biežākās (> 10 %) nevēlamās blakusparādības bija klepus/produktīvs klepus (18,1 %), caureja (15,1 %), izsitumi (15,0 %), artralģija (12,4 %), pireksija (12,5 %), sāpes vēderā (11,8 %), augšējo elpceļu infekcijas (11,8 %), nieze (11,1 %) un hipotireoze (11,6 %). Biežākās (> 2 %) NCI CTCAE ≥ 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija pneimonija (3,4 %) un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis (2,5 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ IMFINZI lietošana tika pilnīgi pārtraukta 3,9 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta, bija pneimonīts (1,1 %) un pneimonija (0,8 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ IMFINZI ievadīšana tika atlikta vai pārtraukta 13,1 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika atlikta devas ievadīšana vai pārtraukta zāļu lietošana, bija pneimonija (2,3 %) un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis (2,0 %).

IMFINZI kā monoterapijas drošums pacientiem, kuriem tiek ārstēta HCK, pamatojas uz datiem par 492 pacientiem un atbilda IMFINZI monoterapijas apvienotajam drošuma profilam (N = 4642). Biežākās (> 10 %) nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts AsAT/AlAT līmenis (20,3 %), sāpes vēderā (17,9 %), caureja (15,9 %), nieze (15,4 %) un izsitumi (15,2 %). Biežākās (> 2 %) ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts AsAT/AlAT līmenis (8,1 %) un sāpes vēderā (2,2 %).

IMFINZI lietošana nevēlamu blakusparādību dēļ tika pilnīgi pārtraukta 3,7 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta, bija paaugstināts AsAT/AlAT līmenis (0,8 %) un hepatīts (0,6 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ IMFINZI ievadīšana tika atlikta vai pārtraukta 11,6% pacientu. Biežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika atlikta devas ievadīšana vai pārtraukta zāļu lietošana, bija paaugstināts AsAT/AlAT līmenis (5,9 %).

IMFINZI kombinācijā ar ķīmijterapiju

IMFINZI drošuma profils, lietojot to kombinācijā ar ķīmijterapiju, pamatojas uz sešu pētījumu (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA un MATTERHORN) apvienotajiem datiem par 2244 pacientiem. Biežākās (> 10 %) nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (44,6%), slikta dūša (42,4 %), nogurums (41,2 %), anēmija (37,4 %), caureja (27,5 %), aizcietējums (26,7 %), samazināta ēstgriba (24,0 %), alopecija (22,0 %), perifēra neiropātija (21,6 %), trombocitopēnija (19,7 %), izsitumi (19,7 %), vemšana (18,8 %), sāpes vēderā (17,9 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (15,2 %), leukopēnija (14,9 %), nieze (12,5 %), hipotireoze (11,1 %), artralģija (10,9 %), klepus/produktīvs klepus (10,8 %) un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis/paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (10,5 %). Biežākās (> 2 %) NCI CTCAE ≥ 3 . pakāpes blakusparādības bija neitropēnija (28,5 %), anēmija (11,9 %), trombocitopēnija (5,6 %), leukopēnija (4,9 %), nogurums (3,3 %), pneimonija (2,5 %), febrila neitropēnija (2,4 %) un caureja (2,3 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ IMFINZI lietošana pilnīgi pārtraukta tika 6,2 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pilnīgi pārtraukta šo zāļu lietošana, bija pneimīts (0,8 %), izsitumi (0,6 %), hepatīts (0,5 %) un nogurums (0,5 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ IMFINZI ievadīšana tika atlikta vai pārtraukta 32,4 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika atlikta devas ievadīšana vai pārtraukta zāļu lietošana, bija neitropēnija (15,5 %), trombocitopēnija (4,1 %), anēmija (3,3 %), leukopēnija (2,0 %), nogurums (2,0 %) un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis/paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (2,0 %).

IMFINZI kombinācijā ar 75 mg tremelimumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju

IMFINZI drošums, lietojot kombinācijā ar 75 mg tremelimumaba un ķīmijterapiju, ir noteikts, pamatojoties uz datiem par 330 pacientiem ar metastātisku NSŠPV. Biežākās (> 20 %) nevēlamās blakusparādības bija anēmija (49,7 %), slikta dūša (41,5 %), neitropēnija (41,2 %), nogurums (36,1 %), izsitumi (25,8 %), trombocitopēnija (24,5 %) un caureja (21,5 %). Biežākās (> 2 %) NCI CTCAE ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (23,9 %), anēmija (20,6 %), pneimonija (9,4 %), trombocitopēnija (8,2 %), leukopēnija (5,5 %), nespēks (5,2 %), paaugstināts lipāzes līmenis (3,9 %), paaugstināts amilāzes līmenis (3,6 %), febrila neitropēnija (2,4 %), kolīts (2,1 %) un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis (2,1 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ IMFINZI lietošana pilnīgi pārtraukta tika 8,5% pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pilnīgi pārtraukta, bija pneimonija (2,1 %) un kolīts (1,2 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ IMFINZI lietošana tika pārtraukta 49,4 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, bija neitropēnija (16,1 %), anēmija (10,3 %), trombocitopēnija (7,3 %), leukopēnija (5,8 %), pneimonija (5,2 %), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis (4,8 %), kolīts (3,3 %) un pneimonīts (3,3 %).

IMFINZI kombinācijā ar 300 mg tremelimumaba

IMFINZI drošums, lietojot kombinācijā ar vienreizēju tremelimumaba 300 mg devu, ir noteikts, pamatojoties uz apvienotajiem datiem (HCK apvienotajiem datiem) par 462 HCK pacientiem no pētījuma HIMALAYA un cita HCK pacientiem veikta pētījuma (pētījuma Nr. 22). Biežākās (> 10 %) nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (32,5 %), nieze (25,5 %), caureja (25,3 %), sāpes vēderā (19,7 %), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis (18,0 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (13,9 %), hipotireoze (13,0 %), klepus/produktīvs klepus (10,8 %), perifēra tūska (10,4 %) un paaugstināts lipāzes līmenis (10,0 %) (skatīt 4. tabulu). Biežākās smagās nevēlamās blakusparādības (≥ 3 . pakāpe pēc NCI CTCAE kritērijiem) bija paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis (8,9 %), paaugstināts lipāzes līmenis (7,1 %), paaugstināts amilāzes līmenis (4,3 %) un caureja (3,9 %).

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija kolīts (2,6 %), caureja (2,4 %), pneimonija (2,2 %) un hepatīts (1,7 %).

Nevēlamu blakusparādību dēļ terapija pilnīgi pārtraukta tika 6,5 % gadījumu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ pilnīgi tika pārtraukta zāļu lietošana, bija hepatīts (1,5 %) un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis (1,3 %).

Nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe tika vērtēta, pamatojoties uz CTCAE kritērijiem un šādām definīcijām: 1. pakāpe=viegla reakcija, 2. pakāpe=vidēji smaga reakcija, 3. pakāpe=smaga reakcija, 4. pakāpe=dzīvībai bīstama reakcija un 5. pakāpe=nāve.

IMFINZI kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam seko IMFINZI kombinācijā ar 300 mg olaparibu divas reizes dienā

IMFINZI drošums, lietojot kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam seko IMFINZI kombinācijā ar 300 mg olaparibu divas reizes dienā, pamatojas uz datiem par 238 pacientiem ar endometrija vēzi. Biežākās (> 20 %) nevēlamās blakusparādības bija anēmija (61,8 %), slikta dūša (54,6 %), nogurums (54,2 %), perifēra neiropātija (51,7 %), alopecija (50,8 %), neitropēnija (39,5 %), aizcietējums (32,8 %), trombocitopēnija (29,8 %), caureja (28,2 %), vemšana (25,6 %), artrālģija (24,4 %), izsitumi (23,5 %), sāpes vēderā (23,5 %), samazināta ēstgriba (23,1 %) un leukopēnija (20,2 %).

Biežākās (> 2 %) NCI CTCAE ≥ 3 . pakāpes blakusparādības bija neitropēnija (25,2 %), anēmija (23,5 %), leukopēnija (6,7 %), trombocitopēnija (5,9 %), nogurums (5,5 %), febrila neitropēnija (3,4 %), slikta dūša (2,9 %), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis/paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (2,9 %) un perifēra neiropātija (2,5 %).

IMFINZI lietošana tika pārtraukta 4,6% pacienšu. Visbiežākā blakusparādība, kuras rezultātā tika pārtraukta ārstēšana, bija pneimonīts (1,7%).

IMFINZI lietošana tika apturēta uz laiku 38,2% pacienšu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru rezultātā tika apturēta zāļu lietošana, bija anēmija (13,4%), trombocitopēnija (11,8%), neitropēnija (10,1%), leukopēnija (2,9%), hipotireoze (2,1%) un augšējo elpceļu infekcija (2,1%).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

3. tabulā norādīts nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums IMFINZI monoterapijas apvienotajā drošuma datnē (N=4642), pacientiem, kuri IMFINZI saņēma kombinācijā ar ķīmijterapiju (N=2244) un pacientiem, kuri ārstēti ar IMFINZI kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam sekoja IMFINZI kombinācijā ar olaparibu (platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI + olaparibs) (N=238). Ja nav norādīts citādi, 4. tabulā ir iekļauta nevēlamo blakusparādību sastopamība pacientiem, kuri pētījumā POSEIDON tika ārstēti ar IMFINZI un 75 mg tremelimumaba kombināciju un platīnu saturošu ķīmijterapiju (N=330), un visiem pacientiem, kuri HCK dēļ tika ārstēti ar IMFINZI un

vienreizējas tremelimumaba 300 mg devas kombināciju (N=462). Nevēlamās blakusparādības minētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības minētas to biežuma samazināšanās secībā. NB biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar IMFINZI

	IMFINZI monoterapija	IMFINZI kombinācijā ar ķīmijterapiju	Platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI + olaparibs*
Infekcijas un infestācijas			
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas ^a		Augšējo elpceļu infekcijas ^a
Bieži	Pneimonija ^{b,c} , gripa, mutes dobuma kandidoze, zobu un mutes dobuma mīksto audu infekcijas ^d	Pneimonija ^{b,c} , augšējo elpceļu infekcijas ^a , zobu un mutes dobuma mīksto audu infekcijas ^d	Pneimonija, mutes kandidoze, zobu un mutes dobuma mīksto audu infekcijas ^d
Retāk		Mutes dobuma kandidoze, gripa	Gripa
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži		Anēmija, leikopēnija ^e , neitropēnija ^f , trombocitopēnija ^g	Anēmija ^h , leikopēnija ^h , neitropēnija ^h , trombocitopēnija ^h
Bieži		Febrila neitropēnija	Sarkano asinsķermenīšu aplāzija, febrila neitropēnija ^h , limfopoenija ⁱ
Retāk	Imūnā trombocitopēnija ^c	Pancitopēnija ^c	Pancitopēnija ^h
Reti		Imūnā trombocitopēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			
Bieži			Hipersensitivitāte ^{i,j}
Endokrīnās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	Hipotireoze ^k	Hipotireoze ^k	Hipotireoze
Bieži	Hipertireoze ^l	Hipertireoze ^l	Hipertireoze, tireoidīts
Retāk	Tireoidīts ^m , virsnieru mazspēja, hipofizīts/hipopituitārisms, 1. tipa cukura diabēts	Virsnieru mazspēja, 1. tipa cukura diabēts, hipofizīts/hipopituitārisms, tireoidīts ^m	
Reti	Bezcukura diabēts (<i>diabetes insipidus</i>)		
Acu bojājumi			
Retāk			Uveīts
Reti	Uveīts	Uveīts	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ļoti bieži		Samazināta ēstgriba	Samazināta ēstgriba ^h
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži		Neiropātija perifērā ⁿ	Neiropātija perifērā, apjukums ⁱ , galvassāpes ⁱ , disgeizija ^{i,o}
Retāk	<i>Myasthenia gravis</i> , encefalīts ^{c, p}	<i>Myasthenia gravis</i>	
Reti	Meningīts	Encefalīts ^p , Gijēna-Barē sindroms	

Nav zināms	Gijēna-Barē (<i>Guillain-Barré</i>) sindroms, transversāls mielīts ^q		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Bieži			Vēnu trombozes notikumi ^{i, r}
Reti		Dziļo vēnu tromboze ^s	
Sirds funkcijas traucējumi			
Retāk	Miokardīts	Akūts miokada infarkts ^{t,u} , miokardīts ^c	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Ļoti bieži	Klepus/produktīvs klepus	Klepus/produktīvs klepus	Klepus/produktīvs klepus, aizdusa ^{i, y}
Bieži	Pneimonīts ^{c,w} , disfonija	Pneimonīts ^{c,w} , disfonija	Pneimonīts, disfonija
Retāk	Intersticiāla plaušu slimība	Intersticiāla plaušu slimība ^c , plaušu embolija ^s	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	Caureja, sāpes vēderā ^x	Caureja, sāpes vēderā ^x , aizcietējums, slikta dūša, vemšana	Caureja, sāpes vēderā ^x , aizcietējums ^h , slikta dūša ^h , vemšana ^h , stomatīts ^h
Bieži		Stomatīts ^y , kolīts ^z	Dispepsija ⁱ , kolīts ^z
Retāk	Kolīts ^{c, z} , pankreatīts ^{aa}	Pankreatīts ^{aa} , aizkuņģa dziedzera eksokrīnas sekrēcijas mazspēja	
Reti	Celiakija ^q , aizkuņģa dziedzera eksokrīna mazspēja	Celiakija ^q	
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži		Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes vai alanīna aminotransferāzes līmenis ^{bb}	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes vai alanīna aminotransferāzes līmenis
Bieži	Hepatīts ^{c,cc} , paaugstināts aspartāta aminotransferāzes vai alanīna aminotransferāzes līmenis ^{c,bb}	Hepatīts ^{c,cc}	
Retāk			Hepatīts ^{cc}
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Ļoti bieži	Izsitumi ^{dd} , nieze	Izsitumi ^{dd} , alopēcija, nieze	Izsitumi ^{dd} , alopēcija ^h , nieze
Bieži	Svīšana naktīs	Dermatīts	Dermatīts ^{ee}
Retāk	Dermatīts, psoriāze, pemfigoīds ^{ff}	Pemfigoīds ^{ff} , svīšana naktīs, psoriāze	Svīšana naktīs
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Ļoti bieži	Artralģija	Artralģija	Artralģija ^h , mialģija
Bieži	Mialģija	Mialģija	
Retāk	Miozīts ^{gg} , imūnās sistēmas mediēts artrīts ^{hh}	Imūnās sistēmas mediēts artrīts ^{hh} , miozīts ^{gg}	Miozīts
Reti	Polimiozīts ⁱⁱ , reimatiskā polimialģija	Reimatiskā polimialģija ^{jj}	Reimatiskā polimialģija ^{jj}
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži			Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, dizūrija	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, dizūrija	Dizūrija
Retāk	Nefrīts ^{kk} , neinfekciozs cistīts	Neinfekciozs cistīts, nefrīts ^{kk}	Neinfekciozs cistīts ^h
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Ļoti bieži	Pireksija	Pireksija, nogurums ^{ll}	Pireksija, nogurums ^h , Perifēriska tūska ^{mmm}
Bieži	Perifēriska tūska ^{mmm}	Perifēriska tūska ^{mmm}	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija ⁿⁿ	Ar infūziju saistīta reakcija ⁿⁿ	Ar infūziju saistīta reakcija

Nevēlamo blakusparādību biežums nav saistīts tikai ar durvalumabu, bet to var ietekmēt arī pamatslimība vai citas kombinācijā lietotās zāles.

* vispārējs pētījums par ārstēšanu līdz sešiem 21 dienas cikliem ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kombinācijā ar IMFINZI, kam seko IMFINZI kombinācijā ar olaparibu.

^a Ietver laringītu, nazofaringītu, peritonsilāru abscesu, faringītu, rinītu, sinusītu, tonsilītu, traheobronhītu un augšējo elpceļu infekciju.

^b Ietver *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju, pneimoniju, adenovīrusa pneimoniju, bakteriālu pneimoniju, citomegalovīrusa pneimoniju, *Haemophilus* pneimoniju, pneimokoku pneimoniju, streptokoku pneimoniju, *Candida* pneimoniju, *Klebsiella* pneimoniju un *Legionella* pneimoniju.

^c Tai skaitā ar letālu iznākumu.

^d Ietver gingivītu, infekciju mutes dobumā, periodontītu, pulpītu, zoba abscesu un zoba infekciju.

^e Ietver leukopēniju un samazinātu balto asins šūnu skaitu.

^f Ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.

^g Ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

^h Blakusparādība attiecas tikai uz ķīmijterapijas blakusparādībām DUO-E pētījumā.

ⁱ Blakusparādība attiecas tikai uz olapariba nevēlamajām blakusparādībām DUO-E pētījumā.

^j Ietver paaugstinātu jutību pret zālēm un paaugstinātu jutību.

^k Ietver autoimūnu hipotireozi, hipotireozi, imūnās sistēmas mediētu hipotireozi, paaugstinātu tireoīdstimulējošā hormona līmeni asinīs.

^l Ietver hipertireozi, Greivsa slimību, imūnās sistēmas mediētu hipertireozi un pazeminātu tireoīdstimulējošā hormona līmeni asinīs.

^m Ietver autoimūnu tireoidītu, imūnās sistēmas mediētu tireoidītu, tireoidītu un subakūtu tireoidītu.

ⁿ Ietver perifēru neiropātiju, parestēziju un perifēro sensoro neiropātiju.

^o Ietver disgeiziju un garšas izmaiņas

^p Ietver encefalītu, autoimūnu encefalītu, imūnās sistēmas mediētu encefalītu un neinfekciozu encefalītu.

^q Notikumi ziņoti pēcreģistrācijas periodā.

^r Ietver dziļo vēnu trombozi, emboliju, vēnu emboliju, iegurņa vēnu trombozi, virspusējo vēnu trombozi un trombozi.

^s Blakusparādība attiecas tikai uz oksaliplatīna nevēlamām blakusparādībām pētījumā MATTERHORN.

^t Blakusparādība attiecas tikai uz 5-FU nevēlamām blakusparādībām pētījumā MATTERHORN.

^u Ietver akūtu koronāro sindromu, akūtu miokarda infarktu, miokarda infarktu, miokarda išēmiju un koronāro artēriju slimību.

^v Ietver aizdusu un aizdusu fiziskas slodzes apstākļos.

^w Ietver pneimonītu un imūnās sistēmas mediētu plaušu slimību.

^x Ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšējā daļā, sāpes vēdera augšējā daļā un sāpes sānos.

^y Ietver stomatītu un glotādas iekaisumu.

^z Ietver kolītu, enterokolītu, imūnās sistēmas mediētu enterokolītu un proktītu.

^{aa} Ietver pankreatītu, akūtu pankreatītu, nekrotizējošu pankreatītu un imūnās sistēmas mediētu pankreatītu.

^{bb} Ietver paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartāta aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un paaugstinātu transamināžu līmeni.

^{cc} Ietver hepatītu, autoimūnu hepatītu, toksisku hepatītu, akūtu hepatītu, hepatotoksicitāti, imūnās sistēmas mediētu hepatītu un aknu citolīzi.

^{dd} Ietver eritematozus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus, eritēmu, ekzēmu un izsitumus.

^{ee} Ietver dermatītu un imunsistēmas mediētu dermatītu.

^{ff} Ietver pemfigoīdu, bullozo dermatītu un pemfigu. Jau pabeigtos un pašlaik notiekošajos klīniskajos pētījumos ziņotais biežums ir "retāk".

^{gg} Ietver miozītu un rabdomiolīzi.

^{hh} Ietver autoimūnu artrītu, imūnās sistēmas mediētu artrītu, poliartrītu un reimatoīdo artrītu.

ⁱⁱ Pašlaik notiekošā sponsorētā klīniskā pētījumā, kura dati nav iekļauti apvienoto datu kopā, vienam pacientam, kurš saņēma terapiju ar IMFINZI, radās polimiozīts (letāls).

^{jj} Nav novērots apvienotajā IMFINZI un ķīmijterapijas kombināciju saņēmumā pacientu grupā vai apvienotajā platīnu saturošas ķīmijterapijas, IMFINZI un olapariba kombināciju saņēmumā pacientu grupā, bet ir novērots citos AstraZeneca sponsorētajos klīniskajos pētījumos.

^{kk} Ietver autoimūnu nefrītu, tubulointersticiālu nefrītu, nefrītu, glomerulonefrītu, membranozu glomerulonefrītu un imūnās sistēmas mediētu nefrītu.

^{ll} Ietver nogurumu un astēniju.

^{mm} Ietver perifērisku tūsku un perifērisku pietūkumu.

ⁿⁿ Ietver ar infūziju saistītu reakciju un nātreni, kas sākas devas ievadīšanas dienā vai vienu dienu pēc devas ievadīšanas.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības ar IMFINZI un tremelimumaba kombināciju ārstētiem pacientiem

	IMFINZI kombinācijā ar 75 mg tremelimumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju	IMFINZI kombinācijā ar 300 mg tremelimumaba
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas ^a , pneimonija ^b	
Bieži	Gripa, mutes dobuma kandidoze	Augšējo elpceļu infekcijas ^a , pneimonija ^b , gripa, zobu un mutes dobuma mīksto audu infekcijas ^c
Retāk	Zobu un mutes mīksto audu infekcijas ^c	Mutes dobuma kandidoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Anēmija ^d , neitropēnija ^{d,e} , trombocitopēnija ^{d,f} , leukopēnija ^{d,g}	
Bieži	Febrila neitropēnija ^d , pancitopēnija ^d	
Retāk	Imūnās sistēmas mediēta trombocitopēnija	
Nav zināms		Imūnās sistēmas mediēta trombocitopēnija ^h
Endokrīnās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Hipotireoze ⁱ	Hipotireoze ⁱ
Bieži	Hipertireoze ⁱ , virsnieru mazspēja, hipopituitārisms/ hipofīzīts, tireoidīts ^k	Hipertireoze ^j , tireoidīts ^k , virsnieru mazspēja
Retāk	Bezcukura diabēts, 1. tipa cukura diabēts	Hipopituitārisms/hipofīzīts
Nav zināms		Bezcukura diabēts ^h , 1. tipa cukura diabēts ^h
Acu bojājumi		
Retāk	Uveīts	
Reti		Uveīts ^h
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba ^d	
Nervu sistēmas traucējumi		
Bieži	Perifērā neiropātija ^{d,l}	

	IMFINZI kombinācijā ar 75 mg tremelimumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju	IMFINZI kombinācijā ar 300 mg tremelimumaba
Retāk	Encefalīts ^m ,	<i>Myasthenia gravis</i> , meningīts
Nav zināms	<i>Myasthenia gravis</i> ^m , Gijēna-Barē sindroms ⁿ , meningīts ⁿ , transversāls mielīts ^o	Gijēna-Barē sindroms ^h , encefalīts ^h , transversāls mielīts ^o
Sirds funkcijas traucējumi		
Retāk	Miokardīts ^p	Miokardīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži	Klepus/produktīvs klepus	Klepus/produktīvs klepus
Bieži	Pneimonīts ^q , disfonija	Pneimonīts ^q
Retāk	Intersticiāla plaušu slimība	Disfonija, intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Slikta dūša ^d , caureja, aizcietējums ^d , vemšana ^d	Caureja, sāpes vēderā ^p
Bieži	Stomatīts ^{d,s} , paaugstināts amilāzes līmenis, sāpes vēderā ^r , paaugstināts lipāzes līmenis, kolīts ^s , pankreatīts ^u	Paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, kolīts ^t , pankreatīts ^u
Reti	Celiakija ⁿ	Celiakija ^h
Nav zināms	Zarnu perforācija ⁿ , resnās zarnas perforācija ⁿ	Zarnu perforācija ^h , resnās zarnas perforācija ^h
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis ^v	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/alanīna aminotransferāzes līmenis ^v
Bieži	Hepatīts ^w	Hepatīts ^w
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Alopēcija ^d , izsitumi ^x , nieze	Izsitumi ^x , nieze
Bieži		Dermatīts ^y , svīšana naktī
Retāk	Dermatīts, svīšana naktī, pemfigoīds	Pemfigoīds
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	Artralģija	
Bieži	Mialģija	Mialģija
Retāk	Miozīts ^z , polimiozīts ^z , imūnās sistēmas mediēts artrīts ⁿ	Miozīts ^z , polimiozīts ^z , imūnās sistēmas mediēts artrīts, reimatiskā polimialģija
Nav zināms	Reimatiskā polimialģija ⁿ	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, dizūrija	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, dizūrija
Retāk	Nefrīts, neinfekciozs cistīts	Nefrīts ^z
Nav zināms		Neinfekciozs cistīts ^h
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	Nespēks ^d , paaugstināta ķermeņa temperatūra	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, perifēra tūska ^{bb}
Bieži	Perifēra tūska ^{bb}	
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas		
Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija ^{cc}	Ar infūziju saistīta reakcija ^{cc}

^a Ietver laringītu, nazofaringītu, faringītu, rinītu, sinusītu, tonsilītu, traheobronhītu un augšējo elpceļu infekciju.

^b Ietver *Pneumocystis jirovecii* izraisītu pneimoniju, pneimoniju un bakteriālu pneimoniju.

^c Ietver periodontītu, zoba pulpas iekaisumu, zoba abscesu un zoba infekciju.

^d Nevēlamā blakusparādība attiecas tikai uz ķīmijterapijas NBP pētījumā POSEIDON.

- ^e Ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.
- ^f Ietver samazinātu trombocītu skaitu un trombocitopēniju.
- ^g Ietver leukopēniju un samazinātu leukocītu skaitu.
- ^h Nevēlamā blakusparādība netika novērota HCK slimnieku grupā, bet par to tika ziņots ar IMFINZI vai ar IMFINZI un tremelimumaba kombināciju AstraZeneca sponsorētos klīniskajos pētījumos ārstētajiem pacientiem.
- ⁱ Ietver tireoīdstimulējošā hormona koncentrācijas paaugstināšanos asinīs, hipotireozi un ar imūnās sistēmas mediētu hipotireozi.
- ^j Ietver tireoīdstimulējošā hormona koncentrācijas pazemināšanos asinīs un hipertireozi.
- ^k Ietver autoimūnu tireoidītu, imūnās sistēmas mediētu tireoidītu, tireoidītu un subakūtu tireoidītu.
- ^l Ietver perifēro neiropātiju, parastēziju un perifēro sensoro neiropātiju.
- ^m Ietver encefalītu un autoimūnu encefalītu.
- ⁿ Nevēlamā blakusparādība netika novērota pētījumā POSEIDON, bet par to tika ziņots ar IMFINZI vai ar IMFINZI un tremelimumaba kombināciju klīniskajos pētījumos ārstētajiem pacientiem ārpus POSEIDON datu kopas.
- ^o Ziņots pētījumos ārpus POSEIDON pētījuma un HCK pacientu apvienotās grupas.
- ^p Ietver autoimūnu miokardītu.
- ^q Ietver imūnās sistēmas mediētu pneimonītu un pneimonītu.
- ^r Ietver sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un sānos.
- ^s Ietver gļotādas iekaisumu un stomatītu.
- ^t Ietver kolītu, enterītu un enterokolītu.
- ^u Ietver autoimūnu pankreatītu, pankreatītu un akūtu pankreatītu.
- ^v Ietver paaugstinātu alanīna aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aspartāta aminotransferāzes līmeni, paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un paaugstinātu transamināžu līmeni.
- ^w Ietver autoimūnu hepatītu, hepatītu, hepatocelulāru bojājumu, hepatotoksicitāti, akūtu hepatītu un imūnās sistēmas mediētu hepatītu.
- ^x Ietver ekzēmu, eritēmu, izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus un pustulozus izsitumus.
- ^y Ietver dermatītu un imūnās sistēmas mediētu dermatītu.
- ^z Ietver rabdmiolīzi, miozītu un polimiozītu.
- ^{aa} Ietver autoimūnu nefrītu un imūnās sistēmas mediētu nefrītu.
- ^{bb} Ietver perifēru tūsku un perifēru pietūkumu.
- ^{cc} Ietver ar infūziju saistītu reakciju un nātreni.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

IMFINZI tiek saistīts ar imūnās sistēmas mediētām blakusparādībām. Vairums no tām, tajā skaitā smagas reakcijas, atrisinājās pēc atbilstošas medicīniskas terapijas un/vai ārstēšanas izmaiņām. Dati par šīm imūnās sistēmas mediētām nevēlamajām blakusparādībām atspoguļo IMFINZI monoterapijas kombinēto drošuma datubāzi par 4642 pacientiem, kuri piedalījās pētījumos PACIFIC, HIMALAYA un ADRIATIC un papildu pētījumos par dažādu veidu norobežotiem audzējiem un lietošanu tādu indikāciju gadījumā, kuru ārstēšanai durvalumabs nav reģistrēts. Visos pētījumos IMFINZI lietoja 10 mg/kg devā ik pēc 2 nedēļām, 20 mg/kg devā ik pēc 4 nedēļām vai 1500 mg devā ik pēc 3 vai 4 nedēļām. Sīkāka informācija par nozīmīgām IMFINZI nevēlamajām blakusparādībām, to lietojot kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem, ir norādīta tikai tad, ja salīdzinājumā ar IMFINZI monoterapiju tika novērotas klīniski būtiskas atšķirības.

Dati par turpmāk minētajām imūnās sistēmas mediētām nevēlamajām blakusparādībām arī ir pamatoti ar informāciju par 2280 pacientiem, kuri saņēma 20 mg/kg IMFINZI ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar 1 mg/kg tremelimumaba vai 1500 mg IMFINZI kombinācijā ar 75 mg tremelimumaba ik pēc 4 nedēļām. Sīkāka informācija par nozīmīgām IMFINZI nevēlamām blakusparādībām, lietojot kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, ir sniegta, ja ir konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības, salīdzinot ar IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu.

Dati par turpmāk minētajām imūnās sistēmas mediētām nevēlamajām blakusparādībām arī atspoguļo drošuma datus par 462 HCK slimniekiem, kuri tiek ārstēti ar IMFINZI un 300 mg tremelimumaba

kombināciju (HCK apvienotie dati). Šajos divos pētījumos IMFINZI tika lietots 1500 mg devā kombinācijā ar 300 mg tremelimumaba ik pēc 4 nedēļām.

Norādījumi par šo nevēlamo blakusparādību ārstēšanu ir sniegti 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Imūnās sistēmas mediēts pneimonīts

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē (n=4642, dažādi audzēju veidi) imūnās sistēmas mediēts pneimonīts bija radies 147 pacientiem (3,2 %), tai skaitā 37 pacientiem (0,8 %) radās 3. pakāpes, 2 pacientiem (< 0,1 %) 4. pakāpes, un 10 pacientiem (0,2%) radās 5. pakāpes pneimonīts. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 56 dienas (diapazons: 1–1308 dienas). 114 no šiem 147 pacientiem saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus lielās devās (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā), un četri pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus, tai skaitā infliksimabu un ciklosporīnu. IMFINZI lietošana tika pārtraukta 60 pacientiem. Pneimonīts izzuda 85 pacientiem.

Pētījumā PACIFIC imūnās sistēmas mediēts pneimonīts radās biežāk pacientiem, kuriem vienlaicīgas ķīmijterapijas un staru terapijas kurss tika pabeigts 1 līdz 42 dienas pirms pētāmo zāļu lietošanas uzsākšanas (10,7 %), salīdzinot ar citiem pacientiem no kombinētās drošuma datubāzes (1,0%).

Pētījumā PACIFIC (n=475 IMFINZI grupā un n=234 placebo grupā) imūnās sistēmas mediēts pneimonīts radās 47 pacientam (9,9%) IMFINZI grupā un 14 pacientiem (6,0%) placebo grupā, tai skaitā 9 pacientiem (1,9%) IMFINZI grupā un 6 pacientiem (2,6%) placebo grupā radās 3. pakāpes pneimonīts un 4 pacientiem (0,8%) IMFINZI grupā un 3 pacientiem (1,3%) placebo grupā radās 5. pakāpes (letāls) pneimonīts. Laika mediāna līdz sākumam IMFINZI grupā bija 46 dienas (diapazons: 2-342 dienas), bet placebo grupā tā bija 57 dienas (diapazons: 26-253 dienas). IMFINZI grupā visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, tai skaitā 30 pacienti saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiem lielās devās (vismaz 40 mg prednizolona vai ekvivalenta dienā), un 2 pacienti saņēma arī infliksimabu. Placebo grupā visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, tai skaitā 12 pacienti saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiem lielās devās, un 1 pacients saņēma arī ciklofosfamīdu un takrolimu. Pneimonīta izzušana tika novērota 29 pacientiem IMFINZI grupā un 6 pacientiem placebo grupā.

Pētījumā ADRIATIC pacientiem ar IS-SŠPV (n = 262 IMFINZI grupā un n = 265 placebo grupā) imūnās sistēmas mediēts pneimonīts radās 31 pacientam (11,8 %) ar IMFINZI ārstētajā grupā un astoņiem pacientiem (3,0 %) placebo grupā, tai skaitā 3. pakāpes pieciem pacientiem (1,9 %) IMFINZI grupā salīdzinājumā ar vienu pacientu (0,4 %) placebo grupā, un 5. pakāpes (letāls) vienam pacientam (0,4 %) IMFINZI grupā. Laika mediāna līdz sākumam ar IMFINZI ārstētajā grupā bija 55 dienas (1–375 dienas) salīdzinājumā ar 65,5 dienām (24–124 dienām) placebo grupā. Ar IMFINZI ārstētajā grupā visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, tai skaitā 25 pacienti tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai tam līdzvērtīgu zāļu dienā), un viens pacients saņēma arī infliksimabu. Placebo grupā visi pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, tai skaitā septiņi pacienti tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām. Pneimonīts izzuda 18 pacientiem ar IMFINZI ārstētajā grupā salīdzinājumā ar trim pacientiem placebo grupā.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280), imūnās sistēmas mediēts pneimonīts radās 86 (3,8 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes pneimonīts radās 30 (1,3 %) pacientiem, 4. pakāpes pneimonīts - 1 (< 0,1 %) pacientam un 5. pakāpes (letāls) pneimonīts - 7 (0,3 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 57 dienas (diapazons: 8 - 912 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 79 no 86 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Septiņi pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 39 pacientiem. Traucējums izzuda 51 pacientam.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēts pneimonīts radās 6 (1,3 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes pneimonīts radās 1 (0,2 %) pacientam un 5. pakāpes (letāls) pneimonīts - 1 (0,2%) pacientam. Laika līdz sākumam mediāna bija 29 dienas (diapazons: 5 - 774 dienas). Seši pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 5 no 6 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām

(vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Viens pacients saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 2 pacientiem. Traucējums izzuda 3 pacientiem.

DUO-E pētījumā no 238 pacientēm, kuras tika ārstētas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kombinācijā ar IMFINZI, kam sekoja IMFINZI kombinācijā ar olaparibu (platīnu saturoša ķīmijterapijas + IMFINZI + olapariba grupa), imūnās sistēmas mediēts pneimonīts radās 5 pacientēm (2,1%), tai skaitā 3. pakāpes - 3 pacientēm (1,3%). Laika mediāna līdz sākumam bija 85 dienas (diapazons: 65-321 diena). Piecas pacientes saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, tai skaitā 4 pacientes saņēma terapiju ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Visas 5 pacientes atveseļojās.

Imūnās sistēmas mediēts hepatīts

Saskaņā ar IMFINZI monoterapijas apvienotās drošuma datubāzes datiem imūnās sistēmas mediēts hepatīts radās 120 pacientiem (2,6%), tai skaitā 3. pakāpes hepatīts radās 70 pacientiem (1,5%), 4. pakāpes hepatīts-9 pacientiem (0,2 %) un 5. pakāpes (letāls) hepatīts – 6 pacientiem (0,1 %). Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 36 dienas (diapazons: 1–644 dienas). 94 no šiem 120 pacientiem saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiem lielās devās (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā). Deviņi pacienti saņēma arī ārstēšanu ar citiem imūnsupresantiem, tai skaitā mikofenolātu. IMFINZI lietošana tika pārtraukta 30 pacientiem. Traucējumi izzuda 56 pacientiem.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280), imūnās sistēmas mediēts hepatīts radās 80 (3,5 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes hepatīts radās 48 (2,1 %) pacientiem, 4. pakāpes hepatīts - 8 (0,4%) pacientiem un 5. pakāpes (letāls) hepatīts - 2 (<0,1 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 36 dienas (diapazons: 1 - 533 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 68 no 80 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Astoņi pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 27 pacientiem. Traucējums izzuda 47 pacientiem.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēts hepatīts radās 34 (7,4 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes hepatīts radās 20 (4,3 %) pacientiem, 4. pakāpes hepatīts - 1 (0,2 %) pacientam un 5. pakāpes (letāls) hepatīts - 3 (0,6 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 29 dienas (diapazons: 13 -313 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 32 no 34 tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Deviņi pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 10 pacientiem. Traucējums izzuda 13 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts kolīts

Saskaņā ar IMFINZI monoterapijas apvienotās drošuma datubāzes datiem imūnās sistēmas mediēts kolīts vai caureja radās 79 pacientiem (1,7%), tai skaitā 3. pakāpes traucējumi radās 15 pacientiem (0,3%), bet 4. pakāpes traucējumi – 2 pacientiem (<0,1%). Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 72 dienas (diapazons: 1–920 dienas). Piecdesmit pieci no šiem 79 pacientiem saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiem lielās devās (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā). Pieci pacienti saņēma arī ārstēšanu ar citiem imūnsupresantiem, tai skaitā infliksimabu un mikofenolātu. IMFINZI lietošana tika pārtraukta 15 pacientiem. Traucējumi pilnīgi izzuda 54 pacientiem.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediēts kolīts vai caureja radās 167 (7,3 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes reakcija - 76 (3,3 %) pacientiem un 4. pakāpes reakcija - 3 (0,1 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 57 dienas (diapazons: 3 - 906 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 151 no 167 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). 22 pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 54 pacientiem. Traucējums izzuda 141 pacientam.

Pacientiem, kuri saņēma IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu, retāk tika ziņots par tievās un resnās zarnas perforāciju.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēts kolīts vai caureja radās 31 (6,7 %) pacientam, tai skaitā 3. pakāpes reakcija radās 17 (3,7 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 23 dienas (diapazons: 2–479 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 28 no 31 pacienta tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Četri pacienti saņēma arī citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 5 pacientiem. Traucējums izzuda 29 pacientiem.

Pētījumu laikā ārpus apvienotās HCK pacientu grupas IMFINZI un tremelimumaba kombināciju saņēmušajiem pacientiem retos gadījumos ir novērota zarnu perforācija.

Imūnās sistēmas mediētas endokrinopātijas

Imūnās sistēmas mediēta hipotireoze

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē imūnās sistēmas mediēta hipotireoze radās 384 pacientiem (8,3 %), tai skaitā 3. pakāpes traucējumi radās 7 pacientiem (0,2 %). Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 90,5 dienas (diapazons: 1–951 diena). 384 no šiem 379 pacientiem saņēma hormonu aizstājterapiju, un septiņi pacienti imūnās sistēmas mediētas hipotireozes ārstēšanai saņēma kortikosteroīdus lielās devās (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā). Imūnās sistēmas mediētas hipotireozes dēļ IMFINZI lietošana tika pārtraukta vienam pacientam. Traucējums izzuda 79 pacientiem.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediēta hipotireoze radās 209 (9,2 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes hipotireoze radās 6 (0,3 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 85 dienas (diapazons: 1 - 624 dienas). Trīspadsmit pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 8 no 13 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija pilnīgi pārtraukta tika 3 pacientiem. Traucējums izzuda 52 pacientiem. Pirms imūnās sistēmas mediētas hipotireozes 25 pacientiem tika konstatēta imūnās sistēmas mediēta hipertireoze, bet 2 pacientiem - imūnās sistēmas mediēts tireoidīts.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēta hipotireoze radās 46 (10,0 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 85 dienas (diapazons: 26 - 763 dienas). Viens pacients tika ārstēts ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Visiem pacientiem bija nepieciešama cita terapija, tai skaitā hormonu aizstājterapija. Traucējums izzuda 6 pacientiem. Pirms imūnās sistēmas mediētas hipotireozes 4 pacientiem tika konstatēts imūnās sistēmas mediēts tireoidīts.

Imūnās sistēmas mediēta hipertireoze

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē imūnās sistēmas mediēta hipertireoze radās 76 pacientiem (1,6 %)tai skaitā. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 43 dienas (diapazons: 1–253 dienas). 71 no šiem 76 pacientiem saņēma medikamentozu terapiju (tiamazolu, karbimazolu, propiltiouracilu, perhlorātu, kalcija kanālu blokatoru vai bēta blokatoru), 15 pacienti saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus, un astoņi no šiem 15 pacientiem saņēma sistēmiskus kortikosteroīdus lielās devās (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā). Imūnās sistēmas mediētas hipertireozes dēļ IMFINZI lietošanu pārtrauca viens pacients. Traucējumi pilnīgi izzuda 62 pacientiem. 31 pacientam pēc hipertireozes radās hipotireoze.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediēta hipertireoze radās 62 (2,7 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes hipotireoze radās 5 (0,2 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 33 dienas (diapazons: 4 - 176 dienas). Astoņpadsmit pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 11 no 18 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). 53 pacientiem bija nepieciešama cita terapija (tiamazols, karbimazols, propiltiouracils, perhlorāts, kalcija kanālu blokators vai bēta blokators), viens pacients pilnīgi pārtrauca terapiju hipertireozes dēļ. Traucējums izzuda 47 pacientiem.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēta hipertireoze radās 21 (4,5 %) pacientam, tai skaitā 3. pakāpes reakcija radā 1 (0,2 %) pacientam. Laika līdz sākumam mediāna bija 30 dienas (diapazons: 13 - 60 dienas). Četri pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un visi četri pacienti tika ārstēti ar

lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Divdesmit pacientiem bija nepieciešama cita terapija (tiamazols, karbimazols, propiltiouracils, perhlorāts, kalcija kanālu blokators vai bēta blokators). Viens pacients pārtrauca šo zāļu lietošanu hipertireozes dēļ. Traucējums izzuda 17 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts tireoidīts

IMFINZI monoterapijas apvienotajā drošuma datubāzē imūnās sistēmas mediēts tireoidīts radās 21 pacientam (0,5 %), tai skaitā 3. pakāpes traucējumi bija 2 pacientiem (< 0,1 %). Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 57 dienas (diapazons: 14–217 dienas). 18 no šī 21 pacienta saņēma hormonu aizstājterapiju, 3 pacienti saņēma kortikosteroīdus lielā devā (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā). Imūnās sistēmas mediēta tireoidīta dēļ IMFINZI lietošanu pārtrauca viens pacients. Traucējums izzuda astoņiem pacientiem. Pieciem pacientiem pēc tireoidīta radās hipotireoze.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediēts tireoidīts radās 15 (0,7%) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes tireoidīts radās 1 (< 0,1%) pacientam. Laika līdz sākumam mediāna bija 57 dienas (diapazons: 22 - 141 dienas). Pieci pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 2 no 5 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Trīspadsmit pacientiem bija nepieciešama cita terapija, tai skaitā hormonu aizstājterapija, tiamazols, karbimazols, propiltiouracils, perhlorāts, kalcija kanālu blokators vai bēta blokators. Nevienš pacients pilnīgi nepārtrauca terapiju imūnās sistēmas mediēta tireoidīta dēļ. Traucējums izzuda 5 pacientiem.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēts tireoidīts radās 6 (1,3 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 56 dienas (diapazons: 7 - 84 dienas). Divi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 1 no 2 pacientiem tika ārstēts ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Visiem pacientiem bija nepieciešama cita terapija, tai skaitā hormonu aizstājterapija. Traucējums izzuda 2 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēta virsnieru mazspēja

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē imūnās sistēmas mediēta virsnieru mazspēja radās 24 pacientiem (0,5 %), tai skaitā 3. pakāpes traucējumi bija astoņiem pacientiem (0,2 %). Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 157,5 dienas (diapazons: 20–547 dienas). Visi 24 pacienti saņēma sistēmiskos kortikosteroīdus; astoņi no šiem 24 pacientiem saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiem lielās devās (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā). Imūnās sistēmas mediētas virsnieru mazspējas dēļ IMFINZI lietošanu pārtrauca viens pacients. Traucējumi pilnīgi izzuda sešiem pacientiem.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediēta virsnieru mazspēja radās 33 (1,4 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes virsnieru mazspēja radās 16 (0,7 %) pacientiem un 4. pakāpes - 1 (< 0,1 %) pacientam. Laika līdz sākumam mediāna bija 105 dienas (diapazons: 20 - 428 dienas). 32 pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 10 no 32 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika izbeigta vienam pacientiem. Traucējums izzuda 11 pacientiem.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēta virsnieru mazspēja radās 6 (1,3 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes reakcija radās 1 (0,2 %) pacientam. Laika līdz sākumam mediāna bija 64 dienas (diapazons: 43 -504 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 1 no 6 pacientiem tika ārstēts ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Traucējums izzuda 2 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē imūnās sistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts radās 5 pacientiem (0,1 %), ieskaitot 3. pakāpes diabētu trim (0,1%) pacientiem un 4. pakāpes diabētu vienam (< 0,1%) pacientam. Laiks līdz rašanās brīdim bija 43 dienas (diapazons: 29-631 diena). Visiem pieciem pacientiem bija nepieciešama insulīna terapija. IMFINZI

lietošana tika pilnībā pārtraukta vienam pacientam. Viens pacients atveseļojās, un viens pacients atveseļojās ar sekām.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediēts 1. tipa cukura diabēts radās 6 (0,3 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes diabēts - 1 (< 0,1 %) pacientam un 4. pakāpes diabēts - 2 (< 0,1 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 58 dienas (diapazons: 7 - 220 dienas). Visiem pacientiem bija nepieciešams insulīns. Terapija pilnīgi tika pārtraukta 1 pacientam. Šis traucējums izzuda 1 pacientam.

Imūnās sistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē imūnās sistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms radās sešiem pacientiem (0,1 %), ieskaitot 3. pakāpes traucējumus pieciem (0,1 %) pacientiem. Laiks līdz traucējumu sākumam bija 85 dienas (diapazons: 44–225 dienas). Trīs pacienti saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiem lielās devās (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā), trīs pacienti imūnās sistēmas mediēta hipofizīta/hipopituitārisma dēļ pārtrauca IMFINZI lietošanu, un vienam pacientam traucējums izzuda.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediēts hipofizīts/hipopituitārisms radās 16 (0,7 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes traucējums radās 8 (0,4 %) pacientiem. Laika līdz traucējumu sākumam mediāna bija 123 dienas (diapazons: 63 - 388 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 8 no 32 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Četriem pacientiem bija nepieciešama arī endokrīna terapija. Terapija tika pārtraukta 2 pacientiem. Traucējums izzuda 7 pacientiem.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēts hipofizīts radās 5 (1,1 %) pacientiem. Laika līdz traucējumu sākumam mediāna bija 149 dienas (diapazons: 27 - 242 dienas). Četri pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 1 no 4 pacientiem tika ārstēts ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Trim pacientiem bija nepieciešama arī endokrīna terapija. Traucējums izzuda 2 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēts nefrīts

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē imūnās sistēmas mediēts nefrīts radās 17 pacientiem (0,4 %), tai skaitā 3. pakāpes traucējumi radās 4 pacientiem (0,1 %) un 4. pakāpes traucējumi radās vienam (< 0,1 %) pacientam. Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 84 dienas (diapazons: 4-393 dienas). Divpadsmit pacienti saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiem lielās devās (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā) un viens pacients saņēma arī mikofenolātu. IMFINZI lietošanu pārtrauca septiņi pacienti. Traucējumi pilnīgi izzuda astoņiem pacientiem.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediēts nefrīts radās 9 (0,4 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes nefrīts radās 1 (< 0,1 %) pacientam. Laika līdz sākumam mediāna bija 79 dienas (diapazons: 39 -183 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 7 pacienti tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika pārtraukta 3 pacientiem. Traucējums izzuda 5 pacientiem.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediēts nefrīts radās 4 (0,9 %) pacientiem, tai skaitā 3. un 2. pakāpes reakcija radā 2 (0,4 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 53 dienas (diapazons: 26 – 242 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 3 no 4 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteorīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika pārtraukta 2 pacientiem. Traucējums izzuda 3 pacientiem.

Imūnās sistēmas mediēti izsitumi

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē imūnās sistēmas mediēti izsitumi vai dermatīts (ieskaitot pemfigoīdu) radās 74 pacientiem (1,6 %), tai skaitā 3. pakāpes traucējumi radās 20 pacientiem (0,4 %). Laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 56 dienas (diapazons: 4–600 dienas). Trīsdesmit septiņiem no šiem 74 pacientiem saņēma ārstēšanu ar kortikosteroīdiem lielās devās

(vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā). IMFINZI lietošanu pārtrauca pieci pacienti. Traucējumi pilnīgi izzuda 46 pacientiem.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) imūnās sistēmas mediāti izsitumi un dermatīts radās 112 (4,9 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes reakcija radās 17 (0,7 %) pacientiem. Laika līdz sākumam mediāna bija 35 dienas (diapazons: 1 – 778 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 57 no 112 pacientiem tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Terapija tika pārtraukta 10 pacientiem. Traucējums izzuda 65 pacientiem.

HCK datu kopā (n=462) imūnās sistēmas mediāti izsitumi vai dermatīts (tai skaitā pemfigoīds) radās 26 (5,6 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes reakcija radās 9 (1,9 %) pacientiem un 4. pakāpes reakcija – 1 (0,2 %) pacientam. Laika līdz sākumam mediāna bija 25 dienas (diapazons: 2 – 933 dienas). Visi pacienti saņēma kortikosteroīdus sistēmiski, un 14 no 26 tika ārstēti ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā). Viens pacients saņēma citus imūnsupresantus. Terapija tika pārtraukta 3 pacientiem. Traucējums izzuda 19 pacientiem.

DUO-E pētījumā no 238 pacientēm, kuras tika ārstētas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kombinācijā ar IMFINZI, kam sekoja IMFINZI kombinācijā ar olaparibu (platīnu saturošas ķīmijterapijas + IMFINZI + olapariba grupa), imūnmediāti izsitumi radās 8 pacientēm (3,4%), tai skaitā 3. pakāpes - 2 pacientēm (0,8%). Laika mediāna līdz sākumam bija 155 dienas (diapazons: 2-308 dienas). Visas patientes saņēma ārstēšanu ar lielām kortikosteroīdu devām (vismaz 40 mg prednizona vai ekvivalenta dienā). Visas 8 patientes atveseļojās.

Ar infūziju saistītas reakcijas

IMFINZI monoterapijas kombinētajā drošuma datubāzē ar infūziju saistītas reakcijas radās 70 pacientiem (1,5 %), tai skaitā 3. pakāpes traucējumi radās sešiem pacientiem (0,1 %). Nevienam pacientam nebija 4. vai 5. pakāpes traucējumu.

Kombinētā drošuma datu bāzē par IMFINZI lietošanu kombinācijā ar tremelimumabu (n=2280) ar infūziju saistītas reakcijas radās 45 (2,0 %) pacientiem, tai skaitā 3. pakāpes reakcijas radās 2 (<0,1 %) pacientiem. 4. vai 5. pakāpes traucējumi netika konstatēti.

DUO-E pētījumā no 238 pacientēm, kuras tika ārstētas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kombinācijā ar IMFINZI, kam sekoja IMFINZI kombinācijā ar olaparibu (platīnu saturošas ķīmijterapijas + IMFINZI + olapariba grupa), ar infūziju saistītas reakcijas radās 13 pacientēm (5,5%), tai skaitā 3. pakāpes - 1 patientei (0,4%). Nebija 4. vai 5. pakāpes notikumu.

Pilnīga sarkano šūnu aplāzija

Lietojot IMFINZI kombinācijā ar olaparibu, ziņots par pilnīgu sarkano šūnu aplāziju (*Pure Red Cell Aplasia* - PRCA). Klīniskajā pētījumā pacientēm ar endometrija vēzi, kuras tika ārstētas ar IMFINZI kombinācijā ar olaparibu, PRCA sastopamība bija 1,6%. Visi notikumi bija CTCAE 3. vai 4. pakāpes. Notikumi bija vadāmi pēc IMFINZI un olapariba lietošanas pārtraukšanas. Vairums gadījumu tika koriģēti ar asins pārliešanu un imūnsupresiju, un patientes atlaba; notikumu ar letālu iznākumu nebija. Informāciju par riska mazināšanu un pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

No pacientiem, kuri IMFINZI lietoja monoterapijā, to pacientu īpatsvars, kuriem laboratorisko izmeklējumu rezultāti no sākotnējām vērtībām mainījās līdz 3. vai 4. pakāpes traucējumiem, bija šāds: 3,7 % pacientu radās paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, 5,7 % paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, 0,9 % paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, 4,8 % paaugstināts amilāzes līmenis un 8,2 % paaugstināts lipāzes līmenis. Pacientu īpatsvars, kuriem TSH līmenis no sākotnējās vērtības ≤ NAR paaugstinājās līdz jebkādas pakāpes vērtībai > NAR, bija 20 %, bet TSH līmeņa izmaiņas no sākotnējās vērtības ≥ NZR līdz jebkādas pakāpes vērtībai < NZR radās 18,2 % pacientu.

IMFINZI un ķīmijterapijas kombinācijas grupā to pacientu īpatsvars, kuriem laboratorisko izmeklējumu rezultātos tika novērotas novirzes no sākotnējām vērtībām līdz 3. vai 4. pakāpes

patoloģiskai atradei, bija šāds: paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis – 4,2 %, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis – 3,4 %, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs – 4,0 %, paaugstināts amilāzes līmenis – 6,0 %, paaugstināts lipāzes līmenis – 12,1 % un paaugstināts bilirubīna līmenis – 2,3 %. Pacientu īpatsvars, kuriem TSH līmenis no sākotnējās vērtības, kas bija $\leq$ NAR, palielinājās līdz jebkādas pakāpes vērtībai virs NAR bija 22,8 %, savukārt TSH līmeņa izmaiņas no sākotnējās vērtības, kas bija lielāka vai vienāda ar normas apakšējo robežu, līdz jebkādas pakāpes vērtībai zem normas apakšējās robežas, tika novērota 22,6 % pacientu.

No pacientiem, kuri ārstēti ar IMFINZI un tremelimumaba kombināciju un platīnu saturošu ķīmijterapiju, tādu pacientu īpatsvars, kuriem kopš pētījuma sākuma attīstījušās 3. vai 4. pakāpes laboratoriskas novirzes, bija šāds: 6,2 % pacientu paaugstinājās alanīna aminotransferāzes līmenis, 5,2 % pacientu paaugstinājās aspartāta aminotransferāzes līmenis, 4,0 % pacientu paaugstinājās kreatinīna līmenis asinīs, 9,4 % pacientu paaugstinājās amilāzes līmenis un 13,6 % pacientu paaugstinājās lipāzes līmenis. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem sākotnējais TSH līmenis izmainījās diapazonā no $\leq$ NauR līdz $>$ NauR, bija 24,8 %, un TSH sākotnējā līmeņa izmaiņas diapazonā no $\geq$ ApNR līdz $<$ ApNR tika konstatētas 32,9 % pacientu.

No pacientiem, kuri ārstēti ar IMFINZI un tremelimumaba kombināciju, tādu pacientu īpatsvars, kuriem kopš pētījuma sākuma attīstījušās 3. vai 4. pakāpes laboratoriskas novirzes, bija šāds: 5,1 % pacientu paaugstinājās alanīna aminotransferāzes līmenis, 5,8 % pacientu paaugstinājās aspartāta aminotransferāzes līmenis, 1,0 % pacientu asinīs paaugstinājās kreatinīna līmenis, 5,9 % pacientu paaugstinājās amilāzes līmenis un 11,3 % pacientu paaugstinājās lipāzes līmenis. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem sākotnējais TSH līmenis izmainījās diapazonā no $\leq$ NauR līdz $>$ NauR, bija 4,2 %, un TSH sākotnējā līmeņa izmaiņas diapazonā no $\geq$ ApNR līdz $<$ ApNR tika konstatētas 17,2 % pacientu.

Pacientēm, kuras ārstētas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju kombinācijā ar IMFINZI, kam seko IMFINZI kombinācijā ar olaparibu (platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI + olaparība grupa), pacienšu īpatsvars, kurām novēroja nobīdi no sākotnējā stāvokļa uz 3. vai 4. pakāpes laboratorijas novirzēm, platīna bāzes ķīmijterapijas + IMFINZI grupā bija šāda: alanīna aminotransferāzes līmenis palielinājās par 3,8%, aspartātaaminotransferāzes līmenis palielinājās par 3,4% un kreatinīna līmenis asinīs palielinājās par 1,7%. Pacienšu īpatsvars, kurām novēroja TSH nobīdi no sākotnējā līmeņa, kas bija $\geq$ ANR uz $>$ ANR, bija 28,6%, un TSH nobīde no sākotnējā līmeņa, kas bija $\geq$ LLN uz $<$ LLN, bija 20,1%.

Imūngenitāte

Informācija par IMFINZI imūngenitāti, lietojot monoterapijā, pamatojas uz apvienotiem datiem par 3069 pacientiem, kas IMFINZI monoterapijā lietoja 10 mg/kg devā ik pēc 2 nedēļām vai 20 mg/kg devā ik pēc 4 nedēļām un kuriem bija iespējams noteikt anti-zāļu antivielu (AZA) klātbūtni. Ārstēšanas izraisītu AZA testā pozitīva atrade bija astoņdesmit četriem pacientiem (2,7 %). Neitralizējošas antivielas (nAv) pret durvalumabu konstatēja 0,5% pacientu (16/3069). AZA klātbūtnei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz farmakokinētiku un drošumu. Pacientu skaits, lai noteiktu AZA ietekmi uz efektivitāti, nav pietiekams.

Daudzos 3. fāzes pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar IMFINZI kombinācijā ar citiem terapijas līdzekļiem, terapijas laikā AZA radās 0-10,1 % pacientu. Durvalumabu neitralizējošas antivielas tika atklātas 0-1,7 % pacientu, kuri ārstēti ar IMFINZI kombinācijā ar citiem terapijas līdzekļiem. AZA klātbūtnei nebija acīmredzamas ietekmes uz farmakokinētiku vai drošumu.

Gados vecāki pacienti

Drošuma atšķirības gados vecākiem pacientiem (vecumā no 65 gadiem) un jaunākiem pacientiem netika novērotas.

Pētījumos PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, NIAGARA un MATTERHORN drošuma dati par pacientiem vecumā no 75 gadiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu jebkādas secinājumus par šo populāciju.

Pētījumā POSEIDON pacientiem, kuriem ar pirmās izvēles terapiju tiek ārstēts metastātisks NSSPV, tika ziņots par dažām drošuma atšķirībām gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) un jaunākiem pacientiem. Drošuma dati par 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir pieejami par tikai 74 pacientiem. Nopietnu nevēlamu blakusparādību un jebkuras pētījuma terapijas pilnīgas pārtraukšanas nevēlamu blakusparādību dēļ biežums bija lielāks - 35 pacientiem vecumā no 75 gadiem, kuri tika ārstēti ar IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju (attiecīgi 45,7 % un 28,6 %), salīdzinot ar 39 pacientiem vecumā no 75 gadiem, kuri saņēma tikai platīnu saturošu ķīmijterapiju (attiecīgi 35,9 % un 20,5 %).

Pētījumā AEGEAN par pacientiem ar rezecējamu NSSPV ir ziņots, ka starp gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) un jaunākiem pacientiem ir novērotas noteiktas zāļu drošuma atšķirības. Dati par zāļu drošumu pacientiem no 75 gadu vecuma ir pieejami tikai par 86 abu grupu pacientiem. Starp vismaz 75 gadus vecajiem pacientiem, kuri bija saņēmuši IMFINZI kombinācijā ar ķīmijterapiju, nopietno blakusparādību sastopamība bija lielāka nekā starp tikai ķīmijterapiju saņēmušajiem pacientiem (attiecīgi 26,5%, salīdzinot ar 10,8% gadījumu). Vismaz 75 gadus vecajiem pacientiem, kuri IMFINZI bija saņēmuši kombinācijā ar ķīmijterapiju, jebkuru pētāmo zāļu lietošana blakusparādību dēļ tika pārtraukta biežāk nekā tikai ķīmijterapiju saņēmušajiem pacientiem (attiecīgi 16,3%, salīdzinot ar 8,1%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācijas par durvalumaba pārdozēšanu nav. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientiem nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāsāk piemērota simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa:

pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, PD-1/PDL-1 (programmētās šūnu nāves proteīns 1/nāves ligands 1) inhibitori
ATĶ kods: L01FF03.

Darbības mehānisms

Programmētās šūnu bojāejas liganda-1 (PD-L1) proteīna ekspresija ir adaptīva imūnreakcija, kas palīdz audzējiem izvairīties no imūnās sistēmas veiktas noteikšanas un iznīcināšanas. PD-L1 var inducēt iekaisuma signāli (piemēram, IFN-gamma), un tas var būt ekspresēts gan uz audzēja šūnām, gan uz ar audzēju saistītajām imūnkompetentajām šūnām audzēja mikrovidē. PD-L1 bloķē T limfocītu darbību un aktivizāciju, mijiedarbojoties ar PD-1 un CD80 (B7.1). Saistoties pie tā receptoriem, PD-L1 samazina citotoksisko T limfocītu aktivitāti, proliferāciju un citokīnu veidošanos.

Durvalumabs ir pilnīga cilvēka imūnglobulīna G1 kappa (IgG1 κ) monoklonālā antiViela, kas selektīvi bloķē PD-L1 mijiedarbību ar PD-1 un CD80 (B7.1). Durvalumabs neinducē no antivielām atkarīgo šūnu mediēto citotoksicitāti (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). PD-L1/PD-1 un PD-L1/CD80 mijiedarbības selektīva blokāde pastiprina pret audzēju vērsto imūno atbildes reakciju un paaugstina T limfocītu aktivizāciju.

CTLA-4 inhibitora tremelimumaba un PD-L1 inhibitora durvalumaba kombinācija darbojas, veicinot pretaudzēja T šūnu aktivizāciju un darbību vairākos imūnās atbildes reakcijas posmos, kā rezultātā

uzlabojas atbildes reakcijas pret audzējiem. Peļu singēniskos audzēju modeļos dubulta PD-L1 un CTLA-4 blokāde uzlaboja pretaudzēja aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Durvalumaba devas 10 mg / kg ik pēc 2 nedēļām, 1120 mg ik pēc 3 nedēļām vai 1500 mg ik pēc 4 nedēļām tika novērtētas NSŠPV, VS-ŠSPV un endometrija vēža klīniskajos pētījumos. Pamatojoties uz iedarbības modelēšanu un imitēšanu, iedarbības drošuma un iedarbības-efektivitātes datu salīdzinājumiem, nav paredzamu klīniski nozīmīgu efektivitātes un drošuma atšķirību starp durvalumaba devām 10 mg/kg ik pēc 2 nedēļām, 1120 mg ik pēc 3 nedēļām vai 1500 mg ik pēc 4 nedēļām.

Rezecējams NSŠPV – pētījums AEGEAN

AEGEAN bija randomizēts dubultmaskēts, placebo kontrolēts 3. fāzes daudzcentru pētījums, kas bija izstrādāts, lai novērtētu neoadjuvantas terapijas veidā lietota IMFINZI kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju efektivitāti pacientiem ar rezecējamu NSŠPV, kad pēc operācijas ārstēšana tiek turpināta ar IMFINZI monoterapiju.

Pacientus ar lielu recidīvu risku, kuri iekļauti terapeitiskajā indikācijā un atspoguļo pacientu populāciju ar slimību 2.A stadijā, lai atlasītu pacientus ar slimību 3.B stadijā, saskaņā ar AJCC/UICC stadiju noteikšanas 8. redakciju definē šādi kritēriji:

- audzēja lielums ≥ 4 cm jebkuram pacientam;
- N1 vai N2 slimība jebkuram pacientam neatkarīgi no primārā audzēja lieluma, tai skaitā vairākās vietās lokalizēta N2 slimība;
- pacienti ar vairākiem audzēja mezgliem vienā daivā vai audzējiem, kas ietver galveno bronhuvai audzēji ar invāziju viscerālajā pleirā, krūšu kurvja sienā (tai skaitā parietālajā pleirā un un plaušas augšdaļā), diafragmas nervā vai parietālajā perikardā, vai audzēji, kuri saistīti ar atelektāzēm vai obstruktīvu pneimonītu, kas izplatīties hilārajā reģionā vai daļēji vai pilnībā skāris plaušu.

Pētījumā bija iekļauti iepriekš neārstēti pacienti ar dokumentētu plakanšūnu vai neplakanšūnu NSŠPV, kuri iepriekš nebija saņēmuši imūn-mediētu terapiju, kuru vispārējā stāvokļa novērtējums pēc PVO/ECOG klasifikācijas bija “0” vai “1”, un kuriem saskaņā ar RECIST 1.1 versiju bija vismaz viens mērķbojājums. Pirms randomizēšanas pacientu audzēja PD-L1 ekspresijas statuss bija apstiprināts ar VENTANA PD-L1 (SP263) analīzes metodi.

No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija aktīva vai iepriekš dokumentēta autoimūna slimība vai imūnsupresantu lietošana 14 dienu laikā pirms pirmās durvalumaba devas saņemšanas. No efektivitātes analīzei paredzētās pētījuma populācijas (modificētās ārstēto pacientu jeb mITT populācijas) bija izslēgti pacienti, kuriem bija atklātas EGFR mutācijas vai ALK translokācijas. Saskaņā ar protokola grozījumiem bija obligāta ALK testēšana vietējā laboratorijā un EGFR testēšana centrālajā laboratorijā (izņemot plakanšūnu histoloģisko radītāju gadījumus). Pētījumā tika iekļauts un ārstēts 51 pacients, kam bija EGFR mutācijas, un 11 pacienti, kam bija ALK translokācijas, tomēr šie pacienti netika iekļauti efektivitātes analīzei paredzētajā mITT populācijā, tādēļ nav iespējams izdarīt precīzus secinājumus par pacientiem ar EGFR mutācijām vai ALK translokācijām.

Randomizēšana tika stratificēta pēc slimības stadijas (2. stadija, salīdzinot ar 3. stadiju) un PD-L1 ekspresijas statusa (TC < 1%, salīdzinot ar TC $\geq$ 1%).

Pēcoperācijas staru terapija (PORT) bija atļauta pacientiem, kuriem tā bija indicēta saskaņā ar vietējām vadlīnijām. PORT bija jāuzsāk astoņu nedēļu laikā pēc operācijas, un durvalumaba vai placebo lietošana adjuvantas terapijas veidā bija jāuzsāk triju nedēļu laikā pēc PORT pabeigšanas.

Pētījumā AEGEAN 802 pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti perioperatīvai IMFINZI (1. grupa) vai placebo (2. grupa) saņemšanai kombinācijā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju. Pārejas starp pētījuma grupām nebija atļautas.

- 1. grupa: IMFINZI pa 1500 mg kombinācijā ar ķīmijterapiju ik pēc trim nedēļām ne vairāk kā četrus ciklus pirms operācijas, pēc tam IMFINZI pa 1500 mg ik pēc četrām nedēļām ne vairāk kā 12 ciklus pēc operācijas.
- 2. grupa: placebo kombinācijā ar ķīmijterapiju ik pēc trim nedēļām ne vairāk kā četrus ciklus pirms operācijas, pēc tam placebo ik pēc četrām nedēļām ne vairāk kā 12 ciklus pēc operācijas.

Abu grupu pacienti atkarībā no viņu histoloģiskajiem rādītājiem saņēma vienu no tālākminētajām ķīmijterapijas shēmām.

- Plakanšūnu NSŠPV
 - Karboplatīns kombinācijā ar paklitakselu: karboplatīns AUC 6 un paklitaksels pa 200 mg/m² I. V. infūzijas veidā katra triju nedēļu cikla 1. dienā četrus ciklos.
- Plakanšūnu NSŠPV
 - Cisplatīns kombinācijā ar gemcitabīnu: cisplatīns pa 75 mg/m² i.v. infūzijas veidā katra triju nedēļu cikla 1. dienā četrus ciklos un gemcitabīns pa 1250 mg/m² i.v. infūzijas veidā katra triju nedēļu cikla 1. un 8. dienā četrus ciklos.
- Neplakanšūnu NSŠPV
 - Pemetrekseds kombinācijā ar cisplatīnu: pemetrekseds pa 500 mg/m² un cisplatīns pa 75 mg/m² i.v. infūzijas veidā katra triju nedēļu cikla 1. dienā četrus ciklos.
- Neplakanšūnu NSŠPV
 - Pemetrekseds kombinācijā ar karboplatīnu: pemetrekseds pa 500 mg/m² un karboplatīns AUC 5 i.v. infūzijas veidā katra triju nedēļu cikla 1. dienā četrus ciklos.

Ja ārstēšana bija slikti panesama, pacientiem bija iespējams jebkurā brīdī cisplatīna terapiju nomainīt pret karboplatīna terapiju, un pacientiem, kuriem cisplatīns saskaņā ar pētnieka novērtējumu bija nepanesams, karboplatīnu AUC 5 bija iespējams ievadīt, sākot no 1. cikla.

Audzējs saskaņā ar RECIST 1.1 versiju tika vērtēts pētījuma sākumā un neoadjuvantās terapijas perioda beigās (pirms operācijas). Pirmie krūšu kurvja un vēdera dobuma orgānu (tai skaitā visu aknu un abu virsnieru dziedzeru) DT un/vai MRA skenēšanas rezultāti tika iegūti 5 ± 2 nedēļas pēc operācijas un pirms adjuvantās terapijas uzsākšanas, tomēr laika ziņā pēc iespējas tuvāk adjuvantās terapijas uzsākšanai. Vēlāk audzēja vērtēšana notika ik pēc 12 nedēļām (attiecībā pret operācijas datumu) līdz 48. nedēļai, ik pēc 24 nedēļām (attiecībā pret operācijas datumu) līdz 192. nedēļai (aptuveni četrus gadus), un pēc tam ik pēc 48 nedēļām (attiecībā pret operācijas datumu) līdz saskaņā ar RECIST 1.1 versiju apstiprinātai pacienta slimības progresēšanai, piekrišanas atsaukšanai vai nāvei. Dzīvildze tika analizēta 2., 3. un 4. mēnesī pēc ārstēšanas pārtraukšanas, pēc tam ik pēc diviem mēnešiem līdz 12. mēnesim, un vēlāk ik pēc trim mēnešiem.

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija pilnīga patoloģijas atbildes reakcija (*pathological complete response*, pCR) saskaņā ar centralizētu patoloģijas novērtējumu un dzīvildze bez notikumiem (*event-free survival*, EFS) saskaņā ar maskētu neatkarīgu centralizētu novērtējumu (*blinded independent central review*, BICR). OS bija galvenais sekundārais mērķa kritērijs.

Efektivitāte tika analizēta, pamatojoties uz datiem par 740 mITT populācijas pacientiem. 1. grupā tika ārstēti 366 pacienti, un 2. grupā tika ārstēti 374 pacienti. Populācijā sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības īpašības bija šādas: vīrieši – 71,6%, sievietes – 28,4%, vecums ≥ 65 gadi - 51,6%, vecuma mediāna – 65 gadi (diapazons 30–88), FS pēc PVO/ECOG klasifikācijas “0” - 68,4%, FS pēc PVO/ECOG klasifikācijas “1” - 31,6%, baltādaini - 53,6%, aziāti - 41,5%, melnādainie vai afroamerikāņi - 0,9%, Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji - 1,4%, citu rasu pārstāvji - 2,6%, nebija spānieši vai latīņamerikāņi - 83,9%, smēķētāji un bijušie smēķētāji - 85%, nekad nebija smēķējuši - 14,5%, pacienti ar histoloģiskiem plakanšūnu rādītājiem - 50,7%, slimība 2. stadijā - 28,4% pacientu, slimība 3. stadijā - 71,6% pacientu, PD-L1 ekspresijas statuss TC $\geq 1\%$ (66,6%), PD-L1 ekspresijas statuss TC $< 1\%$ (33,4%).

mITT populācijā mērķtiecīgas izārstējošas operācijas bija izdarītas 295 (80,6%) 1. grupas pacientiem salīdzinājumā ar 302 (80,7%) 2. grupas pacientiem. PORT saņēma 26 (7,1%) 1. grupas un 24 (6,4%) 2. grupas pacienti.

Primārās (definētās) EFS analīzes laikā (DCO: 2022. gada 10. novembris), kad bija apkopoti 31,9% pētījuma datu, un cenzēto pacientu EFS novērošanas ilguma mediāna bija 11,7 mēneši, salīdzinājumā ar placebo grupu IMFINZI grupā bija novērota būtiska EFS uzlabošanās (RA = 0,68, 95% TI 0,53–0,88; $p = 0,003902$).

Atjauninātās (definētās) EFS analīzes laikā (DCO: 2024. gada 10. maijs) cenzēto pacientu EFS novērošanas ilguma mediāna bija 25,9 mēneši. Šīs analīzes laikā OS netika formāli testēta attiecībā uz statistisko nozīmību, un OS RA bija 0,89 (95% TI 0,70–1,14) IMFINZI grupā salīdzinājumā ar placebo grupu.

5. tabula. Pētījuma AEGEAN efektivitāti raksturojošie rezultāti (mITT)

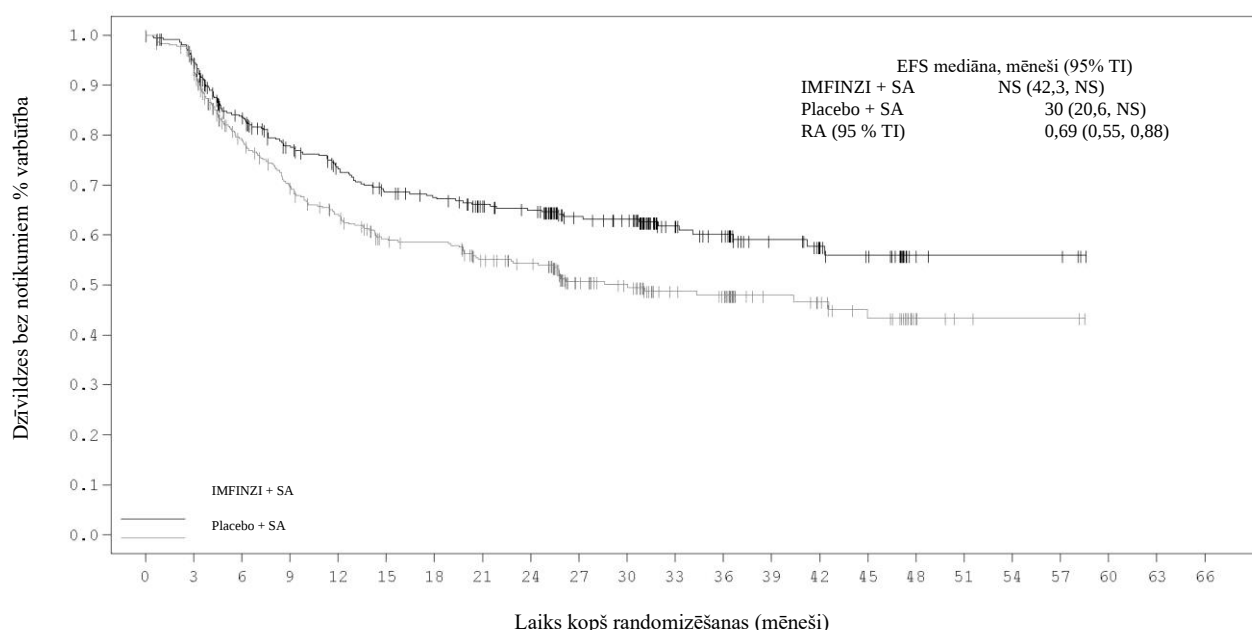
	IMFINZI + ķīmijterapija (N=366)	Placebo +ķīmijterapija (N=374)
EFS^{a, c}		
Notikumu skaits, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
EFS mediāna 95% TI (mēneši)	NS (42,3, NS)	30 (20,6, NS)
Riska attiecība (95% TI)	0,69 (0,55, 0,88)	
pCR^{a, b, c}		
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	63	16
Atbildes reakcijas sastopamība, % (95% TI)	17,21 (13,49, 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Proporciju atšķirība, % (95% TI)	12,96 (8,67, 17,57)	

^a Rezultātus pamato atjauninātie definētās EFS analīzes (DCO: 2024. gada 10. maijs) un pCR galīgās analīzes rezultāti (DCO: 2022. gada 10. novembris).

^b Pamatojoties uz definētās pCR starpposma analīzes (DCO: 2022. gada 14. janvāris) rezultātiem par 402 pacientiem, pCR sastopamība salīdzinājumā ar nozīmības līmeni 0,0082% bija statistiski nozīmīga ($p = 0,000036$).

^c Divpusējā pCR vērtība aprēķināta, pamatojoties uz stratificētiem KMH testa rezultātiem. Divpusējā EFS p vērtība aprēķināta, pamatojoties uz stratificētiem *log-rank* testa rezultātiem. Stratifikācijas faktori bija PD-L1 pētījuma sākumā un slimības stadija. Statistiskās nozīmības robežvērtība saistībā ar visiem efektivitāti raksturojošajiem mērķa kritērijiem tika noteikta, izmantojot *Lan-DeMets* alfa izkliedes funkciju, kas līdzinās *O'Brien-Fleming* pieejai (EFS = 0,9899%, pCR = 0,0082%, divpusējas analīzes rezultāts).

1. attēls. Atjaunināto EFS analīzes rezultātu Kaplana-Meijera likne (DCO: 2024. gada 10. maijs)



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

NSŠPV-PACIFIC pētījums

IMFINZI efektivitāte vērtēta pētījumā PACIFIC, kas bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 713 pacienti ar lokāli progresējušu, neoperējamu NSŠPV. Pacienti 1 līdz 42 dienas pirms pētījuma sākuma bija pabeigts pilns platīna bāzes ķīmijterapijas un staru terapijas kurss, un viņu funkcionālo spēju statuss pēc ECOG klasifikācijas atbilda 0. vai 1. pakāpei. Deviņdesmit divi procenti pacientu bija saņēmuši 54 līdz 66 Gy lielu kopējo starojuma devu. Šajā pētījumā neiekļāva pacientus, kuriem pēc vienlaicīgi veiktās ķīmijterapijas un staru terapijas bija novērota slimības progresēšana, pacientu, kuri iepriekš bija lietojuši kādu anti-PD-1 vai anti-PD-L1 antivielu, pacientus ar aktīvu vai iepriekš dokumentētu autoimūnu slimību 2 gadu laikā pirms pētījuma sākuma; pacientus, kuriem anamnēzē bija imūndeficīts; pacientus, kuriem anamnēzē bija smagas imūnās sistēmas medietas nevēlamās blakusparādības; pacientus, kuru medicīniskā stāvokļa dēļ bija nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, izņemot fizioloģiskas sistēmisko kortikosteroīdu devas; pacientus ar aktīvu tuberkulozi vai B vai C hepatītu, vai HIV infekciju, kā arī pacientus, kuri 30 dienu laikā pirms vai pēc IMFINZI lietošanas sākuma saņēma dzīvu, novājinātu vakcīnu. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu 10 mg/kg IMFINZI (n=476), vai 10 mg/kg placebo (n=237) intravenozas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām līdz 12 mēnešus vai līdz nepieņemamai toksicitātei, vai apstiprinātai slimības progresēšanai. Randomizācija bija stratificēta pēc dzimuma, vecuma (<65 gadi un ≥ 65 gadi) un smēķēšanas statusa (smēķētāji un nesmēķētāji). Pacienti, kuru slimība pēc 12 mēnešiem bija kontrolēta, tika dota iespēja saņemt atkārtotu ārstēšanu slimības progresēšanas gadījumā. Audzēju novērtēja ik pēc 8 nedēļām pirmo 12 mēnešu laikā un ik pēc 12 nedēļām pēc tam.

Pacienti tika iesaistīti neatkarīgi no audzēja PD-L1 ekspresijas līmeņa. Kad iespējams, tika paņemti arhīva audzēju audu paraugus, kas ņemti pirms ķīmiskās izstarošanas terapijas, tos retrospektīvi pārbaudīja PD-L1 ekspresiju audzēja šūnās (TC), izmantojot VENTANA PD-L1 (SP263) IHC testu. No 713 pacientiem, kuri tika randomizēti, 63% pacientu nodrošināja pietiekamas kvalitātes un daudzuma audu paraugu, lai noteiktu PD-L1 ekspresiju, un 37% nebija zināmi.

Demogrāfiskie un slimības sākotnējie raksturlielumi starp pētījuma grupām bija labi sabalansēti. Kopējās pētījuma populācijas sākotnējie demogrāfiskie raksturlielumi bija šādi: vīrieši (70%), vecums ≥ 65 gadi (45%), eiropēdi (69%), aziāti (27%), citi (4%), smēķētāji (16%), agrākie smēķētāji (75%) un cilvēki, kuri nekad nav bijuši smēķētāji (9%), PVO/ECOG funkcionālo spēju statusa pakāpe 0 (49%), PVO/ECOG funkcionālo spēju statusa pakāpe 1 (51%). Slimības raksturlielumi bija šādi: IIIA stadija (53%), IIIB stadija (45%), histoloģiskās apakšgrupas plakanšūnu (46%), ne-plakanšūnu (54%). No 451 pacientiem ar pieejamu PD L1 ekspresiju, 67% bija TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] un 33% bija TC < 1%.

Šī pētījuma divi primārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS), lietojot IMFINZI salīdzinājumā ar placebo. Sekundārie efektivitāti raksturojošie mērķa kritēriji ietvēra PFS pēc 12 mēnešiem (PFS 12) un 18 mēnešiem (PFS 18) kopš randomizācijas, un laiku no randomizētas iedalīšanas grupās līdz slimības otrajai progresēšanai (PFS 2). Dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS) noteica neatkarīgā, maskētā režīmā organizētā centrālā pārbaudē (*Blinded independent central review* -BICR) saskaņā ar RECIST 1.1. versiju.

Pētījums parādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos PFS IMFINZI grupā, salīdzinot ar placebo grupu [risku attiecība (HR) = 0,52 (95% TI: 0,42, 0,65), p <0,0001]. Pētījums parādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos OS ar IMFINZI ārstēto grupu, salīdzinot ar placebo grupu [HR = 0,68 (95% CI: 0,53, 0,87), p = 0,00251].

5 gadus ilgā novērošanas perioda (novērošanas laika mediāna 34,2 mēneši) analīzē IMFINZI grupā arvien tika novēroti labāki OS un PFS rādītāji salīdzinājumā ar placebo. Primārās analīzes un novērošanas perioda analīzes OS un PFS rezultāti ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā PACIFIC

	Primārā analīze ^a		5 gadu novērošanas perioda analīze ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Nāves gadījumu skaits (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediāna (mēneši) (95% TI)	NS (34,7, NS)	28,7 (22,9, NS)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
RA (95% TI)	0,68 (0,53, 0,87)		0,72 (0,59, 0,89)	
Abpusējā p vērtība	0,00251			
OS pēc 24 mēnešiem (%) (95% TI)	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 vērtība	0,005			
OS pēc 48 mēnešiem (%) (95% TI)			49,7% (45,0%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
OS pēc 60 mēnešiem (%) (95% TI)			42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Notikumu skaits (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	16,9 (13,0, 23,9)	5,6 (4,8, 7,7)
RA (95% TI)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,45, 0,68)	
p vērtība	p < 0,0001			
PFS pēc 12 mēnešiem (%) (95% TI)	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 pēc 18 mēnešiem (%) (95% TI)	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 pēc 48 mēnešiem (%) (95% TI)			35,0% (29,9%, 40,1%)	19,9% (14,4%, 26,1%)
PFS pēc 60 mēnešiem (%) (95% TI)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2^c				
PFS2 mediāna (mēneši) (95% TI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
RA (95% TI)	0,58 (0,46, 0,73)			
p vērtība	p < 0,0001			

^a Primārā PFS analīze datu iegūšanas beigu datumā 2017. gada 13. februārī. Primārās OS un PFS2 analīzes datu iegūšanas beigu datumā 2018. gada 22. martā.

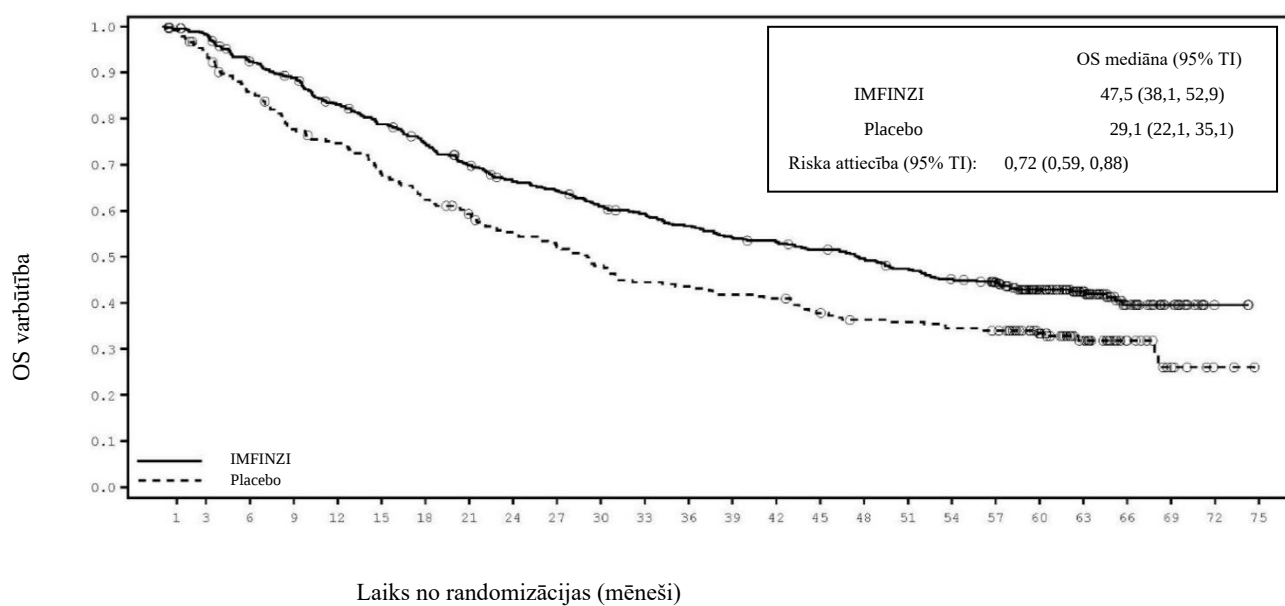
^b Novērošanas perioda OS un PFS analīzes datu iegūšanas beigu datumā 2021. gada 11. janvārī.

^c PFS2 definē kā laiku no randomizācijas datuma līdz otrās progresēšanas datumam (saskaņā ar vietējās klīniskās prakses definīciju) vai nāvei.

NS: nav sasniegts

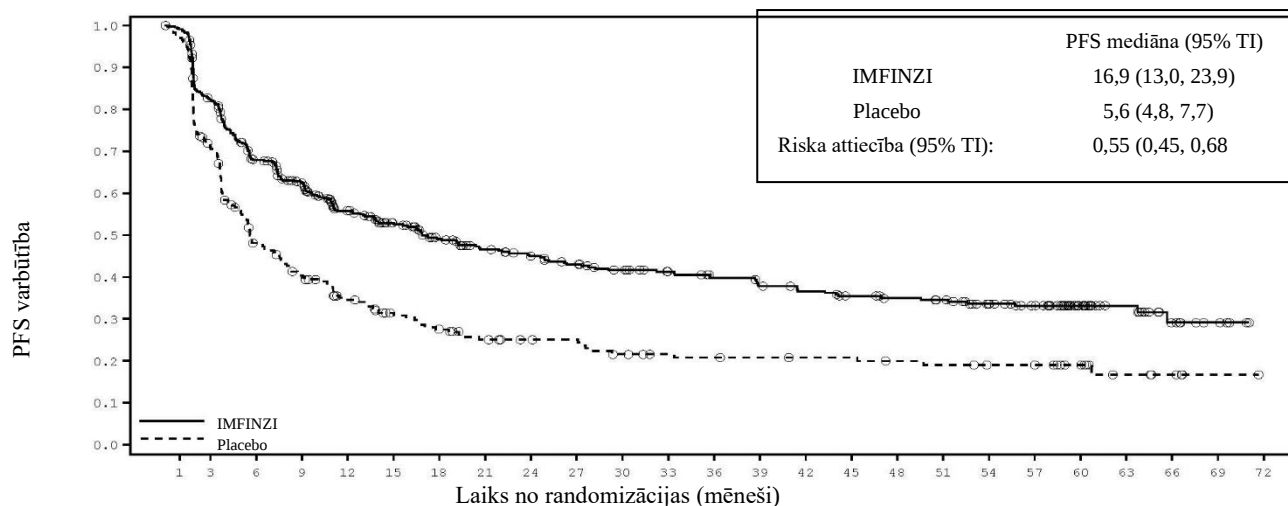
5 gadus ilgā novērošanas perioda OS un PFS Kaplana-Meiera līknes ir parādītas 2. un 3. attēlā.

2. attēls. Kaplana-Meijera OS līkne



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

3. attēls. Kaplana-Meijera PFS līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits

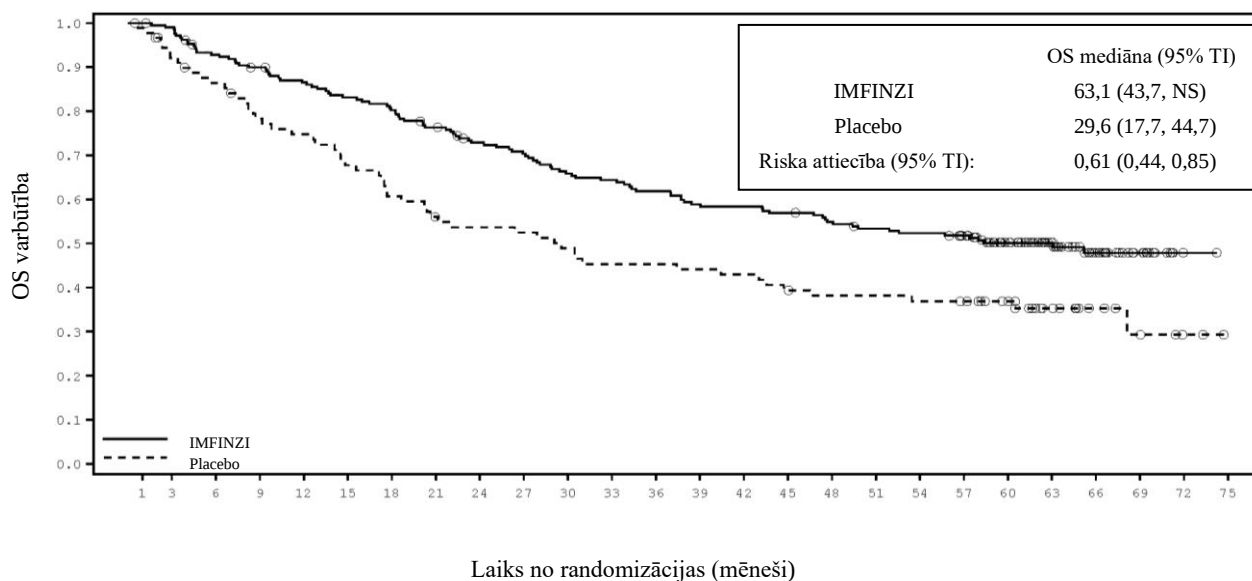
Mēneši	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

PFS un OS uzlabojumu par labu IMFINZI lietojošajiem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo, konsekventi novēroja visās iepriekš noteiktajās analizētajās apakšgrupās, tai skaitā etniskās piederības, vecuma, dzimuma, smēķēšanas vēstures, EGFR mutāciju statusa un histoloģijas apakšgrupās.

Post-hoc apakšgrupu analīze, izmantojot PD-L1 izteiksmi

Tika veikta papildu apakšgrupu analīze, lai novērtētu efektu audzēja PD-L1 ekspresijas ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $<1\%$) gadījumā un pacientiem, kuriem PD-L1 stāvoklis nav nosakāms (PD-L1 nav zināms). 5 gadus ilgā novērošanas perioda PFS un OS analīžu rezultāti ir apkopoti 4., 5., 6. un 7. attēlā.

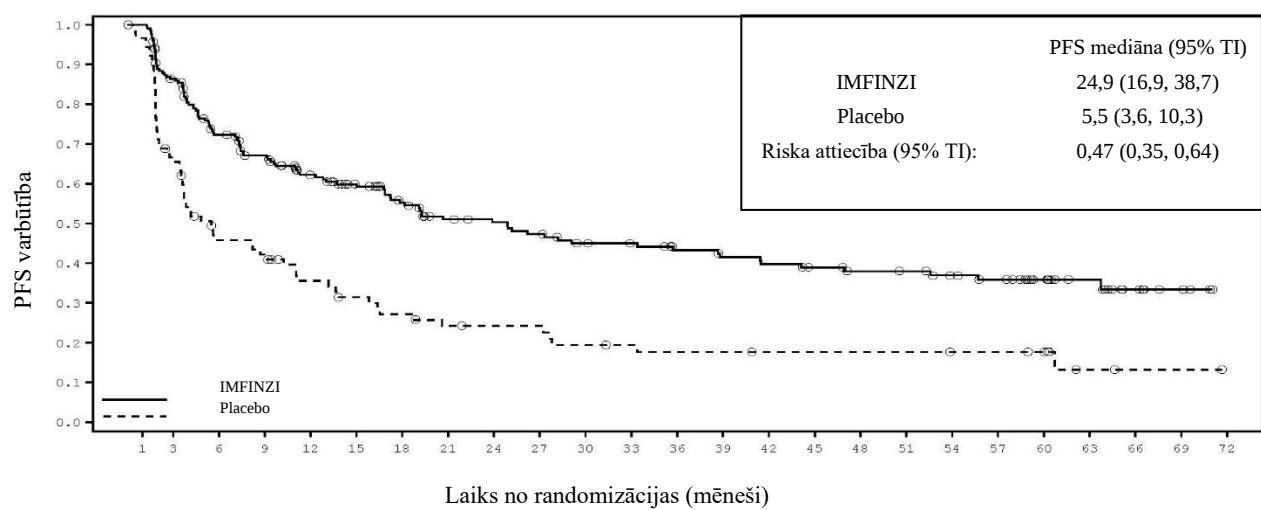
4. attēls. Kaplana – Meijera OS līkne PD-L1 TC $\geq 1\%$



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

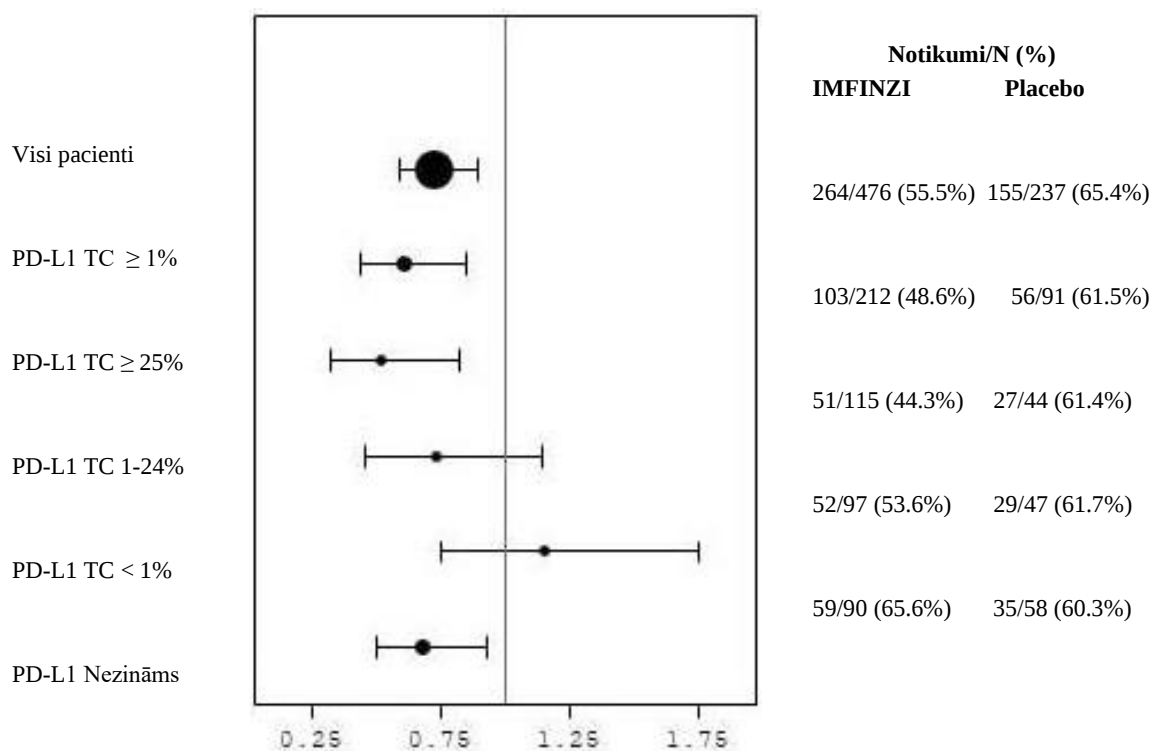
5. attēls. Kaplana- Meijera līkne PFS PD-L1 TC ≥ 1%



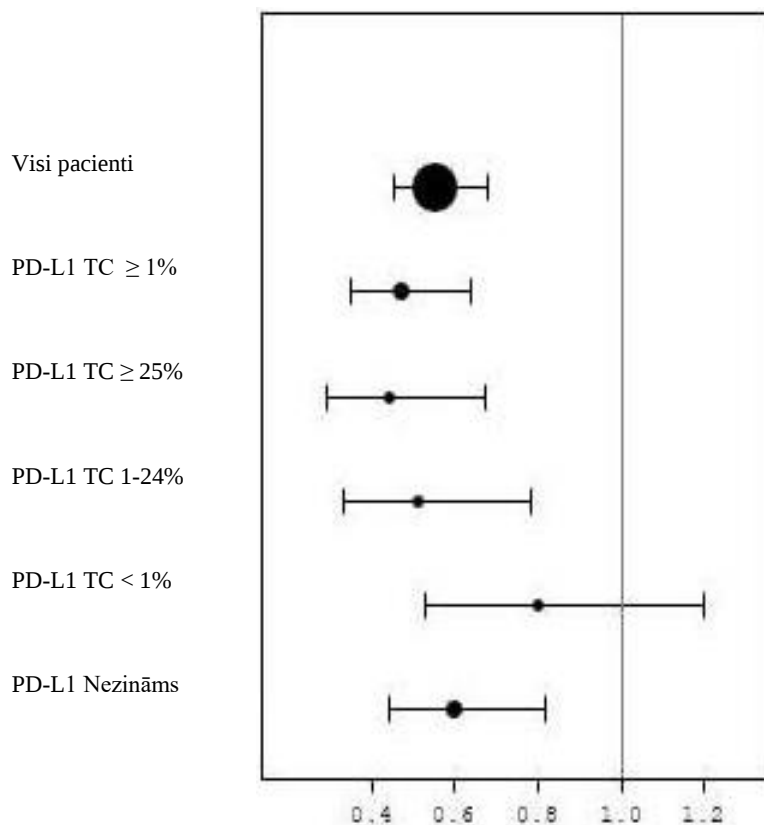
Riskam pakļauto pacientu skaits

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

6. attēls. Foresta (*Forest plot*) OS attēls PD-L1 ekspresijai



7. attēls. Foresta (*Forest plot*) attēls PFS PD-L1 ekspresijai



Kopējais durvalumaba drošuma profils PD-L1 TC $\geq$ 1% apakšgrupā atbilda ārstēšanai paredzētās populācijas (*intent to treat population*) profilam, tāpat kā PD-L1 TC <1% apakšgrupā.

Pacientu ziņotie iznākumi (Patient-reported outcomes - PRO)

Pacientu ziņotā informācija par simptomiem, funkcijām un ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (*health-related quality of life*, HRQoL) tika apkopota, izmantojot EORTC QLQ-C30 un šīs anketas plaušu vēža moduli (EORTC QLQ-LC13). LC13 un C30 novērtēja pētījuma sākumā, ik pēc 4 nedēļām pirmo 8 nedēļu laikā, bet pēc tam - ik pēc 8 nedēļām līdz ārstēšanas perioda beigām vai IMFINZI lietošanas pārtraukšanai toksicitātes vai slimības progresēšanas dēļ. Līdzestība bija līdzīga IMFINZI un placebo grupās (83% un 85,1% no aizpildītajām anketas veidlapām).

Sākotnēji starp IMFINZI un placebo grupu nebija vērojamas pacientu ziņoto simptomu, funkciju un HRQoL atšķirības. Visā pētījuma laikā līdz pat 48. nedēļai starp IMFINZI un placebo grupu nenovēroja klīniski nozīmīgas simptomu, funkcionālo spēju un HRQoL atšķirības (ko noteica kā atšķirību, kas lielāka par vai vienāda ar 10 punktiem).

NSŠPV – pētījums POSEIDON

Pētījums POSEIDON bija veidots ar mērķi novērtēt IMFINZI efektivitāti, lietojot to kopā ar tremelimumabu vai bez tā un kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. POSEIDON bija randomizēts, atklāts daudzcentru pētījums 1013 pacientiem ar metastātisku NSŠPV bez sensibilizējošas epidermas augšanas faktora receptoru (EGFR) mutācijas vai anaplastiskās limfomas kināzes (ALK) aberācijām audzēja genomā. Iekļaušanai pētījumā bija piemēroti pacienti ar histoloģiski vai citoloģiski dokumentētu metastātisku NSŠPV. Pacientiem iepriekš nebija veikta ķīmijterapija vai jebkāda cita sistēmiska terapija metastātiska NSŠPV ārstēšanai. Pirms randomizācijas pacientiem, izmantojot Ventana PD-L1 (SP263) testu, bija jānosaka audzēja PD-L1 statuss. Iekļaušanas brīdī pacientiem funkcionālo spēju vērtējumam pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO)/Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (ECOG) kritērijiem bija jābūt 0 vai 1.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu vai iepriekš dokumentētu autoimūnu slimību; aktīvām un/vai neārstētām metastāzēm galvas smadzenēs; imūndeficītu anamnēzē; tie, kuriem 14 dienu laikā pirms IMFINZI vai tremelimumaba lietošanas ir veikta sistēmiska imūnsupresija, izņemot fizioloģiskas sistēmisko kortikosteroīdu devas lietošanu; pacienti, kuriem ir aktīva tuberkuloze, B vai C hepatīts vai HIV infekcija, kā arī pacienti, kuri 30 dienu laikā pirms un pēc IMFINZI un/vai tremelimumaba lietošanas uzsākšanas ir saņēmuši dzīvu novājinātu vakcīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Randomizācija tika stratificēta atbilstoši audzēja šūnu (TC) PD-L1 ekspresijai (TC $\geq$ 50 % salīdzinājumā ar TC < 50 %), slimības stadijai (IVA stadija salīdzinājumā ar IVB stadiju, saskaņā ar Amerikas Vienotās vēža komitejas 8. izdevumu) un histoloģiskajai atradei (neplakanšūnu salīdzinājumā ar plakanšūnu).

Pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti šādai terapijai:

- 1. grupa: 1500 mg IMFINZI kopā ar 75 mg tremelimumaba un platīnu saturošu ķīmijterapiju ik pēc 3 nedēļām 4 cikli, pēc tam 1500 mg IMFINZI ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā. Tremelimumaba piektā 75 mg deva tika ievadīta 16. nedēļā kopā ar IMFINZI 6. devu.
- 2. grupa: 1500 mg IMFINZI un platīnu saturoša ķīmijterapija ik pēc 3 nedēļām 4 cikli, pēc tam 1500 mg IMFINZI ik pēc 4 nedēļām monoterapijas veidā.
- 3. grupa: platīnu saturoša ķīmijterapija ik pēc 3 nedēļām 4 cikli. Pacienti varēja saņemt 2 papildu ciklus (pēc randomizācijas pavisam 6 ciklus) atbilstoši klīniskām indikācijām un pētnieka atzinumam.

Visās 3 terapijas grupās pacientiem tika izmantota viena no šīm ķīmijterapijas shēmām atbilstoši histoloģiskajai atradei:

- neplakanšūnu NSŠPV
 - 500 mg/m² pemetrekseda kombinācijā ar karboplatīnu AUC 5-6 vai 75 mg/m² cisplatīna ik pēc 3 nedēļām. Ja pētnieks nebija norādījis, ka šīs zāles ir kontrindicētas, varēja dot pemetrekseda uzturošo terapiju.
- Plakanšūnu NSŠPV

- 1000 vai 1250 mg/m² gemcitabīna 1. un 8. dienā kopā ar 75 mg/m² cisplatīna vai karboplatīna AUC 5-6 1. dienā ik pēc 3 nedēļām.
- Neplakanšūnu vai plakanšūnu NSSPV
 - 100 mg/m² nabpaklitaksela 1., 8. un 15. dienā kopā ar karboplatīnu AUC 5-6 1. dienā ik pēc 3 nedēļām.

Tika ievadītas ne vairāk kā 5 tremelimumaba devas, izņemot gadījumus, kad tika konstatēta slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte. IMFINZI un atbilstoši histoloģiskai atradei nozīmēta pemetrekseda uzturošā terapija (ja piemērojama) tika turpināta līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Audzējs tika vērtēts 6. un 12. nedēļā pēc randomizācijas datuma un turpmāk ik pēc 8 nedēļām līdz objektīvi tiek apstiprināta slimības progresēšana. Pēc terapijas izbeigšanas dzīvildze tika novērtēta ik pēc 2 mēnešiem.

Divi pētījuma primārie mērķa kritēriji bija PFS un OS, lietojot IMFINZI un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju, salīdzinājumā ar gadījumiem, kad tiek lietota tikai platīnu saturoša ķīmijterapija. Pētījuma galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija PFS un OS, lietojot IMFINZI, tremelimumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju, vai tikai platīnu saturošu ķīmijterapiju. Sekundārie mērķa kritēriji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate* - ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*Duration of Response* - DoR), PFS, ORR un DoR, un tie tika vērtēti, izmantojot BICR pieeju saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās iezīmes starp pētījuma terapijas grupām bija labi līdzsvarotas. Kopējās pētījuma populācijas sākotnējie demogrāfiskie rādītāji bija šādi: vīrieši (76,0 %), vecums $\geq$ 65 gadi (47,1 %), vecums $\geq$ 75 gadi (11,3 %), vecuma mediāna 64 gadi (diapazons: 27-87 gadi), baltā rase (55,9 %), aziāti (34,6 %), melnā rase vai afroamerikāņi (2,0 %), cita rase (7,6 %), ne spāņu vai latīņamerikāņu izcelsme (84,2 %), smēķē pašlaik vai smēķējis agrāk (78,0 %), PVO/ECOG funkcionālo spēju statuss 0 (33,4 %), PVO/ECOG funkcionālo spēju statuss 1 (66,5 %). Slimības raksturojums bija šāds: IVA stadija (50,0 %), IVB stadija (49,6 %), plakanšūnu audzēja histoloģiskās apakšgrupas (36,9 %), ne plakanšūnu audzējs (62,9 %), metastāzes galvas smadzenēs (10,5 %), PD-L1 ekspresija TC $\geq$ 50 % (28,8 %), PD-L1 ekspresija TC < 50 % (71,1 %).

Pētījumā tika pierādīta statistiski ticama OS uzlabošanās, lietojot IMFINZI, tremelimumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju salīdzinājumā ar platīnu saturošas ķīmijterapijas izmantošanu. Lietojot IMFINZI, tremelimumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombināciju, tika pierādīta statistiski ticama PFS uzlabošanās salīdzinājumā ar gadījumiem, kad tiek izmantota tikai platīnu saturoša ķīmijterapija. Rezultāti ir apkopoti turpmāk.

7. tabula. Pētījuma POSEIDON efektivitātes rezultāti

	1. grupa: IMFINZI+tremelimumabs +platīnu saturoša ķīmijterapija (n = 338)	3. grupa: platīnu saturoša ķīmijterapija (n=337)
OS ^a		
Nāves gadījumu skaits (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
RA (95 % TI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p vērtība ^c	0,00304	
PFS ^a		
Notikumu skaits (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
RA (95 % TI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p vērtība ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)

	1. grupa: IMFINZI+tremelimumabs +platīnu saturoša ķīmijterapija (n = 338)	3. grupa: platīnu saturoša ķīmijterapija (n=337)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	2 (0,6)	0
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediāna (mēneši) (95 % TI)^{d,e}	9,5 (7,2, NS)	5,1 (4,4, 6,0)

^a PFS analīze datu apkopošanas noslēguma dienā 2019. gada 24. jūlijā (novērošanas mediāna 4,76 mēneši). OS analīze datu apkopošanas noslēguma dienā 2021. gada 12. martā (novērošanas mediāna 12,29 mēneši). Efektivitātes konstatēšanas robežvērtības (1. grupa salīdzinājumā ar 3. grupu: PFS 0,00735, OS 0,00797; divpusēja vērtība) tika noteikta, izmantojot *Lan-DeMets* alfa izkliedes funkciju, kas līdzinās *O'Brien Fleming* pieejai. PFS vērtēja BICR saskaņā ar RECIST v1.1.

^b RA ir noteiktas, izmantojot Koksas pH modeli, kas stratificēts atbilstoši PD-L1, histoloģiskajai atradei un slimības stadijai.

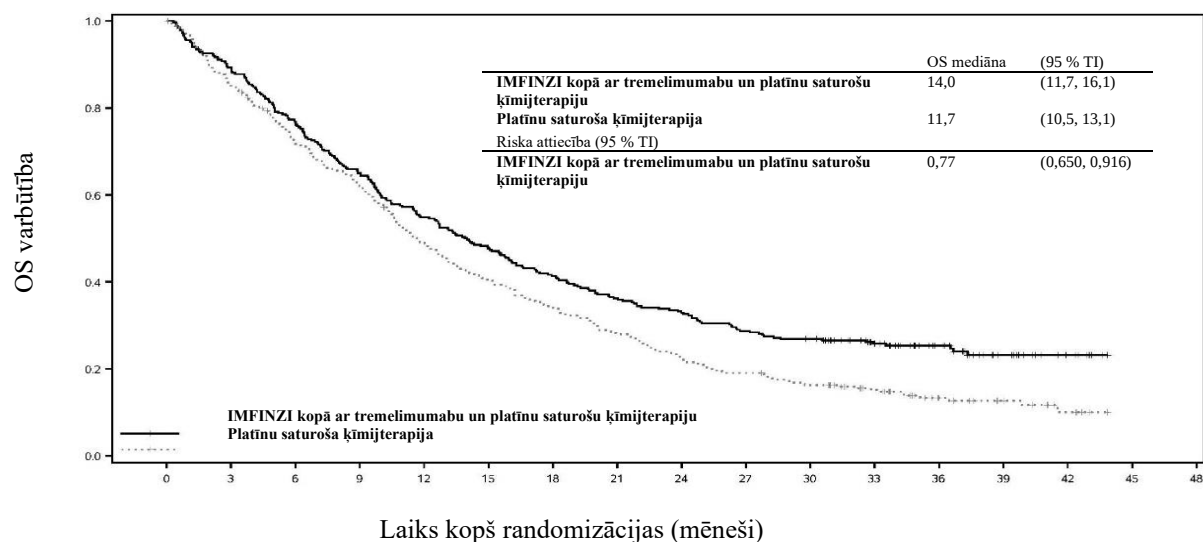
^c Divpusējā p vērtība, pamatojoties uz log-rank testu, kas stratificēts atbilstoši PD-L1, histoloģiskajai atradei un slimības stadijai.

^d Apstiprināta objektīva atbildes reakcija.

^e *Post-hoc* analīze.

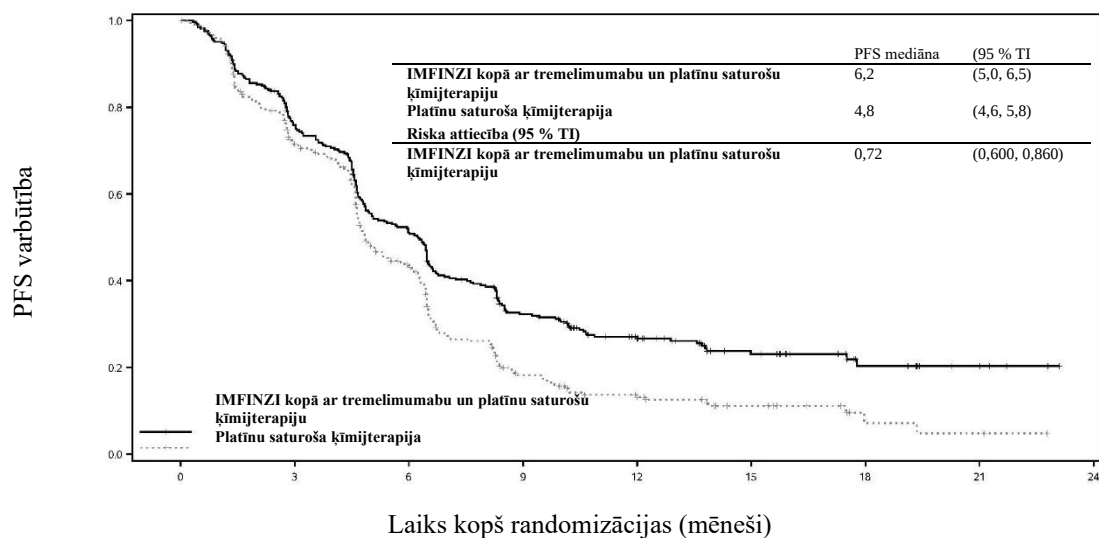
NS = nav sasniegts, TI = ticamības intervāls

8. attēls. Kaplana-Meijera OS līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits																
Mēnesis	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI kopā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platīnu saturoša ķīmijterapija	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

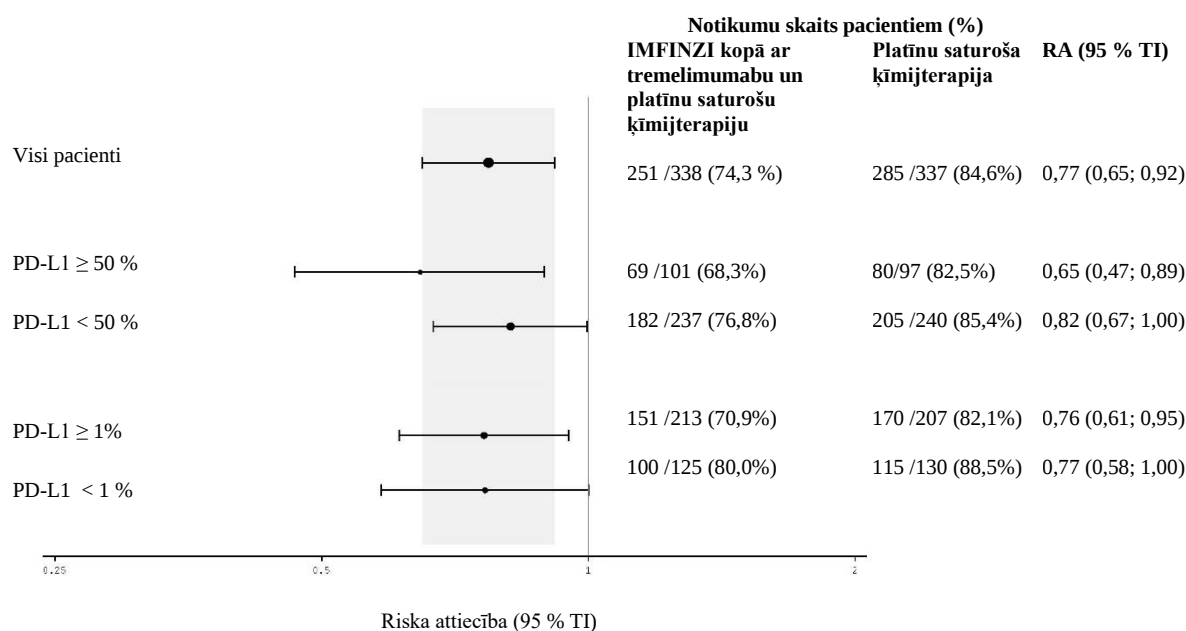
9. attēls. Kaplana-Meijera PFS līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits									
Mēnesis	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI kopā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platīnu saturoša ķīmijterapija	337	219	121	43	23	12	3	2	0

10. attēlā ir apkopoti efektivitātes rezultāti attiecībā uz OS atkarībā no audzēja PD-L1 ekspresijas iepriekš definētās apakšgrupu analīzēs.

10. attēls. Foresta (Forest plot) attēls atbilstoši PD-L1 ekspresijai IMFINZI, tremelimumaba un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombinācijai salīdzinājumā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju



Gados vecāku cilvēku populācija

Pētījuma POSEIDON IMFINZI, tremelimumaba un ķīmijterapijas kombinācijas (n=35) un tikai platīnu saturošas ķīmijterapijas (n=40) grupās bija iekļauti pavisam 75 pacienti ≥ 75 gadu vecumā. Šajā pētījuma grupā, lietojot IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, tika novērots, ka OS RA ir 1,05 (95 % TI: 0,64, 1,71), salīdzinot ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. Turklāt pacientiem, kuri tika ārstēti ar IMFINZI un tremelimumaba kombināciju un platīnu saturošu ķīmijterapiju, biežāk tika konstatētas nopietnas nevēlamās blakusparādības un zāļu lietošanas pilnīgas pārtraukšanas gadījumi nevēlamo blakusparādību dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā kā šī apakšgrupu analīze bija pētnieciska, viennozīmīgus secinājumus izdarīt nav iespējams, taču ieteicams ievērot piesardzību, apsverot šīs shēmas izmantošanu gados vecākiem pacientiem.

SŠPV – pētījums ADRIATIC

Pētījums ADRIATIC bija plānots, lai novērtētu IMFINZI efektivitāti kombinācijā ar tremelimumabu vai bez tā. ADRIATIC bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru pētījums, iesaistot 730 pacientus ar histoloģiski vai citoloģiski apstiprinātu IS-SŠPV (1.–3. stadija saskaņā ar AJCC 8. izdevumu), kas nebija progresējis pēc vienlaicīgas staru terapijas un ķīmijterapijas. Pacientiem ar slimību 1. vai 2. stadijā bija jābūt neoperējamiem saskaņā ar pētnieka novērtējumu. Pacientiem 1–42 dienas pirms pirmās pētāmo zāļu devas saņemšanas bija pabeigti četri obligātas platīnu saturošas ķīmijterapijas un staru terapijas cikli 60–66 Gy vienu reizi dienā (QD) sešas nedēļas pēc kārtas vai 45 Gy divas reizes dienā (BID) trīs nedēļas pēc kārtas. Pēc ķīmijterapijas un staru terapijas kombinācijas saņemšanas un 1–42 dienu laikā pirms pirmās pētāmo zāļu devas saņemšanas pēc pētnieka ieskatiem bija atļauta profilaktiska kraniāla apstarošana (PKA). Iekļaušanas laikā pacientu funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc PVO/ECOG klasifikācijas bija “0” vai “1”.

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aktīvu vai anamnēzē dokumentētu autoimūnu slimību piecu gadu laikā pirms pētījuma uzsākšanas, aktīvu primāru imūndeficītu anamnēzē, ≥ 2 . pakāpes pneimonītu anamnēzē vai aktīvu tuberkulozi, B vai C hepatītu vai HIV infekciju, kā arī pacienti ar aktīvu intersticiālu plaušu slimību. Tika izslēgti arī pacienti ar jaukta tipa SŠPV un NSŠPV histoloģiju.

Randomizācija tika stratificēta pēc stadijas (1./2., salīdzinot ar 3.) un PKA saņemšanas (“jā”, salīdzinot ar “nē”). Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu:

- 1. grupa: IMFINZI 1500 mg kombinācijā ar placebo ik pēc četrām nedēļām četru ciklu veidā un pēc tam IMFINZI 1500 mg ik pēc četrām nedēļām;
- 2. grupa: placebo kombinācijā ar otru placebo ik pēc četrām nedēļām četru ciklu veidā un pēc tam viens placebo ik pēc četrām nedēļām;
- 3. grupa: IMFINZI 1500 mg kombinācijā tremelimumabu 75 mg ik pēc četrām nedēļām četru ciklu veidā un pēc tam IMFINZI 1500 mg ik pēc četrām nedēļām.

Kad bija pabeigta 600 pacientu randomizēšana visās trīs grupās, randomizācija 3. grupā bija noslēgusies, un nākamie 130 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vai nu 1. vai 2. grupā un saņēma IMFINZI 1500 mg, vai placebo ik pēc četrām nedēļām.

Terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei vai ne ilgāk kā 24 mēnešus. Audzēji tika vērtēti ik pēc astoņām nedēļām pirmajās 72 nedēļās, pēc tam ik pēc 12 nedēļām līdz 96. nedēļas beigām un vēlāk ik pēc 24 nedēļām.

Pētījuma grupās bija labi līdzsvaroti demogrāfiskie un slimības sākotnējie rādītāji. IMFINZI un placebo grupās sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības rādītāji bija šādi: vīrieši (69,1 %), vecums ≥ 65 gadi (39,2 %), baltās rases pārstāvji (50,4 %), melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi (0,8 %), aziāti (47,5 %), citi (1,3 %), spāņieši vai latīņamerikāņi (4,2 %), smēķētāji (22,3 %), smēķēšanu atmetušie (68,5 %), nekad nesmēķējušie (9,2 %), FS pēc PVO/ECOG klasifikācijas “0” (48,7 %), FS pēc PVO/ECOG klasifikācijas “1” (51,3 %), slimība 1. stadijā (3,6 %), slimība 2. stadijā (9,1 %) un slimība 3. stadijā (87,4 %).

Pirms randomizēšanas visi pacienti saņēma platīnu saturošu ķīmijterapiju (66,2 % cisplatīnu kombinācijā ar etopozīdu, un 33,8 % karboplatīnu kombinācijā ar etopozīdu), 72,1 % pacientu bija saņēmuši ST QD (no viņiem 92,4 % bija saņēmuši pa ≥ 60 – ≤ 66 Gy QD), 27,9 % pacientu bija saņēmuši ST BID (no viņiem 96,6 % bija saņēmuši 45 Gy BID), un 53,8 % bija saņēmuši PKA. Atbildes reakcija uz KST bija šāda: pilnīga atbildes reakcija (12,3 %), daļēja atbildes reakcija (73,8 %) un slimības stabilizēšanās (14,0 %).

Pētījuma duālie primārie mērķa kritēriji bija OS un PFS pēc IMFINZI lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija ORR pēc IMFINZI lietošanas salīdzinājumā ar placebo lietošanu. PFS un ORR vērtēja BICR saskaņā ar RECIST 1.1. versiju.

Plānotās starpposma analizē ir novērots, ka salīdzinājumā ar placebo lietošanu IMFINZI lietošana statistiski nozīmīgi uzlabo OS un PFS. Skatīt 8. tabulu un 11. un 12. attēlu.

8. tabula. Efektivitātes rezultāti Pētījumā ADRIATIC

	1. grupa: IMFINZI (n = 264)	2. grupa: Placebo (n = 266)
OS ^a		
Nāves gadījumu skaits (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI) ^b	55,9 (37,3, NS)	33,4 (25,5, 39,9)
RA (95 % TI) ^c	0,73 (0,569, 0,928)	
p vērtība ^d	0,01042	
PFS ^e		
Notikumu skaits (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI) ^b	16,6 (10,2, 28,2)	9,2 (7,4, 12,9)
RA (95 % TI) ^f	0,76 (0,606, 0,950)	
p vērtība ^d	0,01608	

^a Cenzēto pacientu OS novērošanas ilguma mediāna bija 37,19 mēneši IMFINZI grupā un 37,24 mēneši placebo grupā.

^b Aprēķināts pēc Kaplana-Meijera metodes. Mediānas TI ir atvasināts, pamatojoties uz Brūkmeijera-Kraulija metodi.

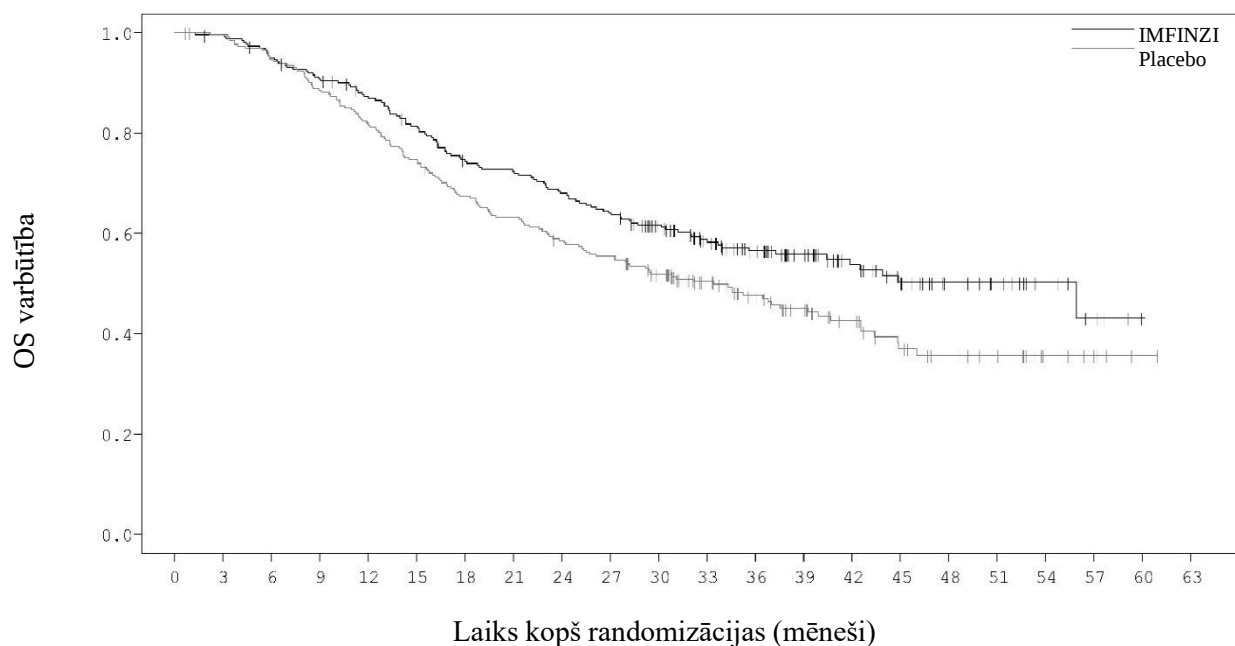
^c RA tika analizēta, izmantojot stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli, un divpusējo p vērtību pamato stratificēti *Log-rank* testa rezultāti, un abi rezultāti ir stratificēti pēc PKA saņemšanas.

^d p vērtību pamato plānotās starpposma analīzes rezultāti. Pamatojoties uz Lana-deMetsa alfa izkliedes funkciju ar O'Braiena-Fleminga tipa robežvērtību, ņemot vērā faktisko novēroto notikumu skaitu, OS statistiskās nozīmības robežvērtība bija 0,01679 saistībā ar kopējo alfa vērtību 4,5 %, un PFS statistiskās nozīmības robežvērtība bija 0,02805 saistībā ar kopējo alfa vērtību 5 % (Lan^oun^oDeMets 1983)..

^e BICR novērtējums saskaņā ar RECIST 1.1 versiju.

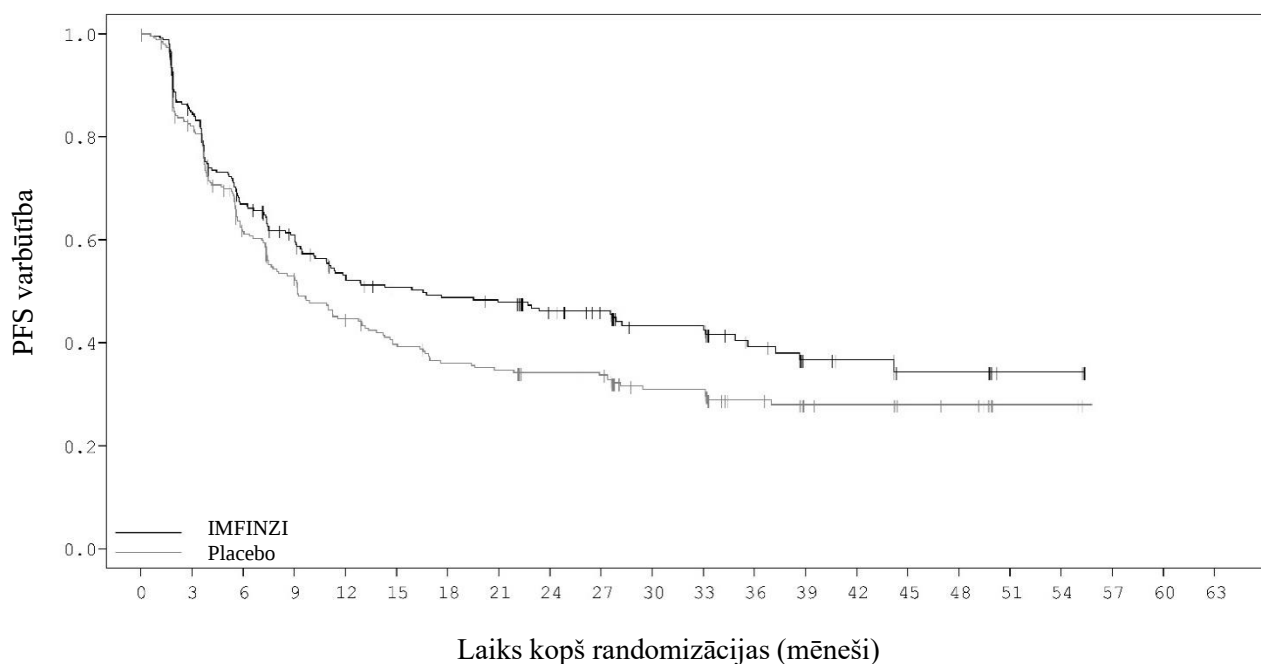
^f RA tika analizēta, izmantojot stratificēto Koksas proporcionālā riska modeli, un divpusējo p vērtību pamato stratificēti *Log-rank* testa rezultāti, un abi rezultāti ir stratificēti pēc TNM stadijas un PKA saņemšanas.

11. attēls. Kaplana-Meijera OS līkne



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

12. attēls. Kaplana-Meijera PFS līkne



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

SŠPV pētījums CASPIAN

Pētījums CASPIAN bija izstrādāts, lai noteiktu tikai IMFINZI vai IMFINZI un tremelimumaba efektivitāti kombinācijā ar etopozīdu un vai nu karboplatīnu, vai cisplatīnu. CASPIAN bija randomizēts, nemaskēts, daudzcentru pētījums ar 805 iepriekš neārstētiem VS-SŠPV pacientiem, kuru PVO/ECOG funkcionālais statuss bija 0 vai 1, ķermeņa masa bija > 30 kg, kuriem SŠPV pirmās izvēles ārstēšanā bija piemērota platīna līdzekli saturoša ķīmijterapijas shēma, kuru sagaidāmais atlikušā mūža ilgums bija ≥ 12 nedēļas, kam bija vismaz viens mērķa bojājums atbilstoši RECIST v.1.1 kritērijiem un kam bija pietiekamas orgānu un kaulu smadzeņu funkcijas. Dalībai pētījumā bija piemēroti pacienti ar asimptomātiskām vai ārstētām metastāzēm galvas smadzenēs. Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar staru terapiju krūšu kurvī anamnēzē; aktīvu primāru imūndeficītu anamnēzē; autoimūniem traucējumiem, tai skaitā paraneoplastisko sindromu (PNS); aktīviem vai iepriekš dokumentētiem autoimūniem vai iekaisīgiem traucējumiem; vispārējās darbības imūnsupresantu lietošanu 14 dienu laikā pirms pētāmās terapijas pirmās devas, taču tas neattiecas uz sistēmiskiem kortikosteroīdiem fizioloģiskā devā; aktīvu tuberkulozi, B vai C hepatītu vai HIV infekciju, kā arī pacienti, kas 30 dienu laikā pirms vai pēc IMFINZI lietošanas sākšanas saņēma dzīvu novājinātu vakcīnu.

Randomizēšana tika stratificēta, balstoties uz 1. ciklā terapijā plānoto platīna līdzekli (karboplatīnu vai cisplatīnu).

Pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti šādās grupās:

- 1. grupa: IMFINZI 1500 mg + tremelimumabs 75 mg + etopozīds un vai nu karboplatīns, vai cisplatīns,
- 2. grupa: IMFINZI 1500 mg + etopozīds un vai nu karboplatīns, vai cisplatīns,
- 3. grupa: vai nu karboplatīns (AUC 5 vai 6 mg/ml/min), vai cisplatīns (75-80 mg/m²) 1. dienā un etopozīds (80-100 mg/m²) intravenozi katra 21 dienu ilgā ciklā 1., 2. un 3. dienā; terapijas ilgums – no 4 līdz 6 cikliem.

Pacientiem, kas tikai randomizēti 1. vai 2. grupā, etopozīds un karoplatīns vai cisplatīns pēc randomizēšanas tika lietots tikai 4 ciklus katrā shēmā, kur terapija tika lietota ik pēc 3. nedēļām. IMFINZI lietošana monoterapijā turpinājās ik pēc 4 nedēļām līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte. IMFINZI lietošanu monoterapijā arī pēc slimības progresēšanas varēja turpināt, ja atbilstoši pētnieka ieskatam pacients bija klīniski stabils un šāda terapija viņam sniedza klīnisku ieguvumu.

Pētījuma 3. grupā randomizētie pacienti varēja saņemt līdz 6 etopozīda un karboplatīna vai cisplatīna terapijas cikliem. Pēc etopozīda + platīna līdzekļa shēmas pabeigšanas PGA lietošana 3. grupā bija atļauta tikai pēc pētnieka ieskata.

Audzēja izmeklējumi tika veikti 6. nedēļā un 12. nedēļā pēc randomizēšanas datuma, bet turpmāk – ik pēc 8 nedēļām līdz brīdim, kad tika apstiprināta objektīva slimības progresēšana. Pēc terapijas pārtraukšanas dzīvildze tika vērtēta ik pēc 2 mēnešiem.

Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija OS salīdzinājums starp IMFINZI + etopozīda + platīna līdzekļa (2. grupa) un tikai etopozīda + platīna līdzekļa (3. grupa) grupām un starp IMFINZI + tremelimumaba + etopozīda + platīna līdzekļa (1. grupa) un tikai etopozīda + platīna līdzekļa (3. grupa) grupām. Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija PFS. Citi sekundārie mērķa kritēriji bija ORR, OS un PFS raksturlielumi un PRO. PFS un ORR tika noteikti saskaņā ar pētnieka vērtējumu atbilstoši RECIST v.1.1.

Demogrāfiskie un slimības sākotnējie raksturlielumi starp abām pētījuma grupām bija labi līdzsvaroti (268 pacienti 2. grupā un 269 pacienti 3. grupā). Sākotnējie demogrāfiskie raksturlielumi visā pētījuma populācijā bija šādi: vīrieši (69,6 %), vecums ≥ 65 gadi (39,6 %), vecuma mediāna 63 gadi (diapazons: no 28 līdz 82 gadiem), baltās rases (83,8 %), aziāti (14,5 %), melnās rases vai afroamerikāņi (0,9 %), citi (0,6 %), ne spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes (96,1 %), pašlaik vai iepriekš smēķējuši (93,1 %), nekad nesmēķējuši (6,9 %), PVO/ECOG FS 0 (32,5 %), PVO/ECOG FS 1 (64,8 %), slimība IV stadijā 90,3 %, 24,6 % pacientu saņēma cisplatīnu, bet 74,1 % pacientu – karboplatīnu. 3. grupā 56,8 % pacienti saņēma sešus etopozīda + platīna līdzekļa ciklus, bet 7,8 % pacientu saņēma PGA.

Plānotā starpposma (primārā) analīzē, IMFINZI + etopozīda + platīna līdzekļa grupu (2. grupu) salīdzinot ar tikai etopozīda + platīna līdzekļa grupu (3. grupu), tika pierādīta statistiski nozīmīga OS palielināšanās [HR = 0,73 (95 % TI: 0,591; 0,909), $p = 0,0047$]. Lai arī formāli statistiskais nozīmīgums netika noteikts, IMFINZI + etopozīda + platīna līdzekļa grupā bija lielāka PFS nekā tikai etopozīda + platīna līdzekļa grupā [HR = 0,78 (95 % TI: 0,645; 0,936)].

PFS, ORR un DoR rezultāti no plānotajām fināla analīzēm (DCO: 2020. gada 27. janvāris) ir apkopoti 9. tabulā. Kaplana-Meijera PFS līkne ir attēlota 14. attēlā.

OS rezultāti ar plānoto ilgtermiņa OS novērošanas analīzi (DCO: 2021. gada 22. marts) (novērošanas ilguma mediāna: 39,3 mēneši) ir attēloti 9. tabulā. IMFINZI + etopozīds + platīns (2. grupa) salīdzinājumā ar etopozīds + platīns (3. grupa) turpināja demonstrēt ilgstošu OS uzlabošanos. OS Kaplana-Meijera līkne ir attēlota 13. attēlā.

9. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā CASPIAN

	Fināla analīze^a		Ilgtermiņa novērošanas analīze^b	
	2. grupa: IMFINZI + etopozīds un karboplatīns vai cisplatīns (n = 268)	3. grupa: etopozīds + karboplatīns vai cisplatīns (n = 269)	2. grupa: IMFINZI + etopozīds un karboplatīns vai cisplatīns (n = 268)	3. grupa: etopozīds + karboplatīns vai cisplatīns (n = 269)
OS				
Nāves gadījumu skaits (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
RA (95 % TI) ^b	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
p vērtība ^c	0,0032		0,0003	
OS pēc 18 mēnešiem (%) (95 % TI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS pēc 36 mēnešiem (%) (95 % TI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Notikumu skaits (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95 % TI) ^b	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS pēc 6 mēnešiem (%) (95 % TI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS pēc 12 mēnešiem (%) (95 % TI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
ORR n (%) (95 % TI)^d	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Pilnīga atbildes reakcija n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Daļēja atbildes reakcija n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
DoR mediāna (mēneši) (95 % TI)^{d,f}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a PFS, ORR un DoR fināla analīze datu iegūšanas beigu datumā 2020. gada 27. janvārī.

^b Ilgtermiņa novērošanas OS analīze datu iegūšanas beigu datumā 2021. gada 22. martā.

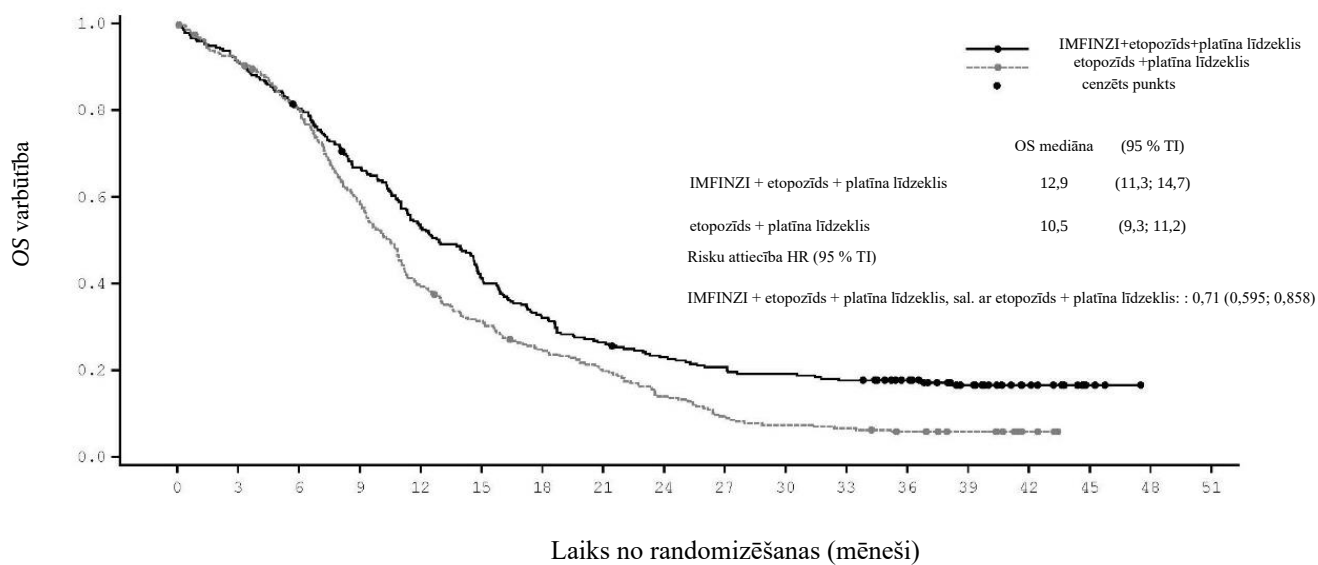
^c Analīze tika veikta ar stratificēto *log-rank* testu, koriģējot pēc 1. cikla terapijā plānotā platīna līdzekļa (karboplatīna vai cisplatīna) un izmantojot saistības (asociācijas) pieejas rangu testus.

^d Starpposma analīzē (datu iegūšanas beigu datums 2019. gada 11. martā) OS p vērtība bija 0,0047, kas atbilst robežai, lai deklarētu statistisko nozīmīgumu 0,0178 4% kopējai divpusējai alfa, pamatojoties uz Lan-DeMets patēriņa funkciju ar *O'Brien Fleming* tipa robežu un izmantojot faktisko novēroto notikumu skaitu.

^e Apstiprināta objektīva atbildes reakcija.

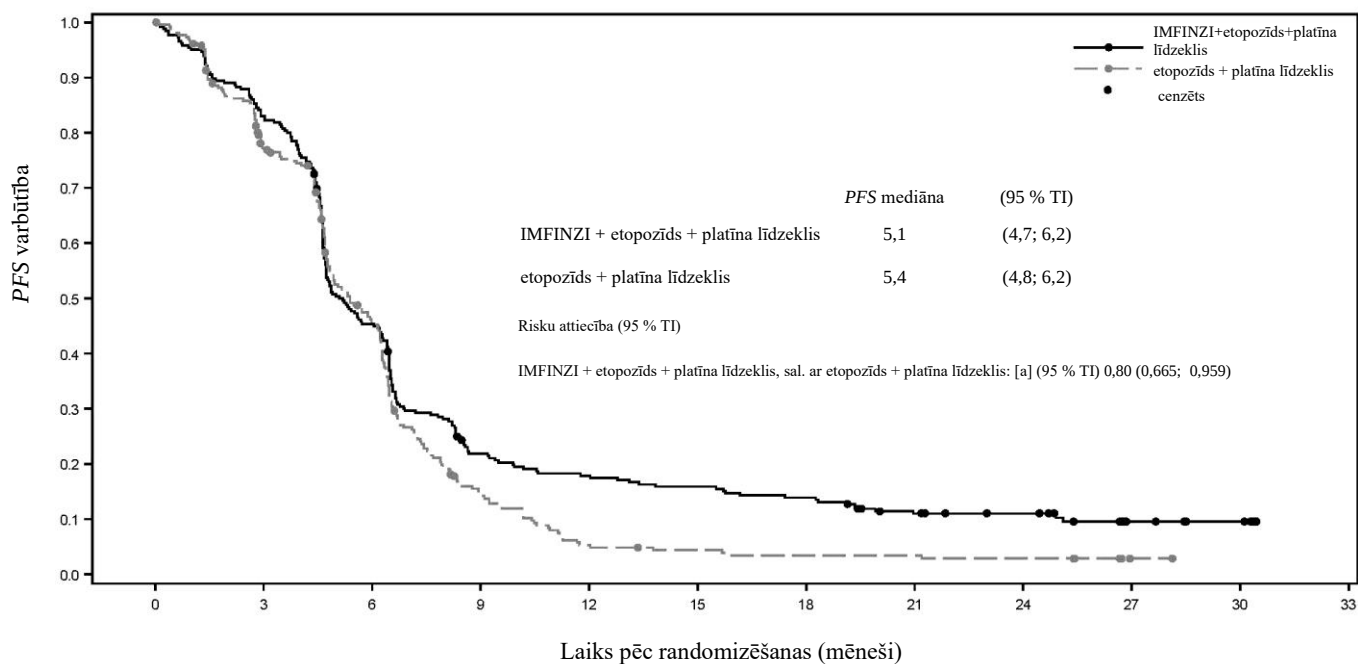
^f *Post hoc* analīze.

13. attēls. OS Kaplana-Meijera līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etopozīds + platīna līdzeklis	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etopozīds + platīna līdzeklis	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

14. attēls. PFS Kaplana-Meijera līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozīds + platīna līdzeklis	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozīds + platīna līdzeklis	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Apakšgrupu analīze

Lielāka OS pacientiem, kas lietoja IMFINZI + etopozīdu + platīna līdzekli, salīdzinājumā ar pacientiem, kas lietoja tikai etopozīdu + platīna līdzekli, tika konsekventi novērota iepriekš definētajās demogrāfisko raksturlielumu, ģeogrāfiskā reģiona, karboplatīna vai cisplatīna lietošanas un slimības raksturlielumu apakšgrupās.

ŽCV – pētījums TOPAZ-1

Pētījums TOPAZ-1 bija paredzēts IMFINZI efektivitātes novērtēšanai kombinācijā ar gemcitabīnu un cisplatīnu. TOPAZ-1 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, daudzcentru pētījums 685 pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku ŽCV (tai skaitā intrahepatisku un ekstrahepatisku holangiokarcinomu un žultspūšļa karcinomu) un ECOG funkcionālo statusu 0 vai 1.

Progresējuša/nerezecējama vēža ārstēšanai pacienti iepriekš nebija saņēmuši nekādu terapiju. Tika iekļauti pacienti, kuriem radās slimības recidīvs > 6 mēnešus pēc ķirurģiskas terapijas un/vai adjuvantas terapijas pabeigšanas. Pirms randomizācijas pacientiem bija jābūt pietiekamai orgānu un kaulu smadzeņu darbībai, kā arī ar pieņemamam bilirubīna līmenim serumā ($\leq 2,0 \times$ normas augšējā robeža (NAR)), turklāt bija jābūt novērstai jebkāda klīniski nozīmīgai žultsceļu obstrukcijai.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar ampulāru karcinomu, metastāzēm galvas smadzenēs, aktīvu vai iepriekš dokumentētu autoimūnu vai iekaisīgu slimību, HIV infekciju vai aktīvu infekciju, tai skaitā tuberkulozi vai C hepatītu, kā arī pacienti, kuri iekļaušanas laikā lietoja vai 14 dienu laikā pirms IMFINZI pirmās devas bija lietojuši imūnsupresīvus līdzekļus. Pacienti ar aktīvu HBV drīkstēja piedalīties pētījumā, ja viņi saņēma pretvīrusa terapiju.

Randomizācija bija stratificēta pēc slimības statusa (sākotnēji nerezecējams audzējs, salīdzinot ar slimības recidīvu) un primārā audzēja lokalizācijas (intrahepatiska holangiokarcinoma, salīdzinot ar ekstrahepatisku holangiokarcinomu, salīdzinot ar žultspūšļa karcinomu).

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu:

- 1. grupa: IMFINZI 1500 mg 1. dienā + gemcitabīns 1000 mg/m² un cisplatīns 25 mg/m² (abus ievadīja 1. un 8. dienā) ik pēc 3 nedēļām (21 diena) līdz pat 8 cikliem, pēc tam IMFINZI 1500 mg ik pēc 4 nedēļām līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte;
- 2. grupa: placebo 1. dienā + gemcitabīns 1000 mg/m² un cisplatīns 25 mg/m² (abus ievadīja 1. un 8. dienā) ik pēc 3 nedēļām (21 diena) līdz pat 8 cikliem, pēc tam placebo ik pēc 4 nedēļām, līdz brīdim, kad slimība progresēja vai radās nepieņemama toksicitāte.

Audzēju novērtēja ik pēc 6 nedēļām pirmo 24 nedēļu laikā pēc randomizācijas datuma, pēc tam ik pēc 8 nedēļām līdz objektīvi apstiprinātai slimības progresēšanai.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija OS, galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija PFS. Citi sekundārie mērķa kritēriji bija ORR, DoR un PRO. PFS, ORR un DoR novērtēja pētnieks atbilstoši RECIST v1.1 kritērijiem.

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa klīniskie raksturlielumi abās pētījuma grupās bija labi līdzsvaroti (341 pacients 1. grupā un 344 pacienti 2. grupā). Visas pētījuma populācijas sākotnējais demogrāfiskais raksturojums bija šāds: vīrieši (50,4 %), vecums < 65 gadi (53,3 %), baltās rases pārstāvji (37,2 %), aziāti (56,4 %), melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi (2,0 %), citi (4,2 %), nav spāņu izcelsmes vai latīņamerikas rases pārstāvji (93,1 %), ECOG FS 0 (49,1 %) un FS 1 (50,9 %), primārā audzēja lokalizācija (intrahepatisks žultsvads 55,9 %, ekstrahepatisks žultsvads 19,1 % un žultspūslis 25,0 %), slimības statuss [recidīvs (19,1 %) vai nerezecējams audzējs (80,7 %), metastātisks (86,0 %) vai lokāli progresējis (13,9 %)]. PD-L1 ekspresiju novērtēja audzēja un imūnās sistēmas šūnās ar Ventana PD-L1 (SP263) testu un TAP (*tumour area positivity* - audzēja laukuma pozitivitātes) algoritmu, 58,7 % pacientu TAP bija ≥ 1 %, bet 30,1 % pacientu TAP bija < 1 %.

OS un PFS formāli tika noteikta iepriekš ieplānotā starpposma analizē (datu apkopošanas beigu datums: 2021. gada 11. augusts), kad novērošanas mediāna bija 9,8 mēneši. Efektivitātes rezultāti ir norādīti 10. tabulā un 16. attēlā. OS datu briedums bija 62 %, bet PFS datu briedums – 84 %. IMFINZI + ķīmijterapija (1. grupa) bija statistiski nozīmīga OS un PFS uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo + ķīmijterapiju (2. grupu).

10. tabula. Pētījuma TOPAZ-1 efektivitātes rezultāti^a

	IMFINZI + gemcitabīns un cisplatīns (n=341)	Placebo + gemcitabīns un cisplatīns (n=344)
OS		
Nāves gadījumu skaits (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
RA (95 % TI) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
p vērtība ^{c,d}	0,021	
Novērošanas mediāna visiem pacientiem (mēneši)	10,2	9,5
PFS		
Notikumu skaits (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
RA (95 % TI) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
p vērtība ^{c,e}	0,001	
Novērošanas mediāna visiem pacientiem (mēneši)	7,2	5,6
ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)

Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
DoR mediāna (mēneši) (95 % TI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analīze datu apkopošanas beigu datumā 2021. gada 11. augustā.

^b Aprēķināts ar Kaplana-Meijera metodi. Mediānas TI ir iegūts, izmantojot Brūkmeijera-Kraulijs (*Brookmeyer-Crowley*) metodi.

^c RA analīze tika veikta, izmantojot stratificētu Koksas (*Cox*) proporcionālā riska modeli, savukārt divpusējā p vērtība ir noteikta ar stratificētu log-rangu testu; abas vērtības koriģētas pēc slimības statusa un primārā audzēja lokalizācijas.

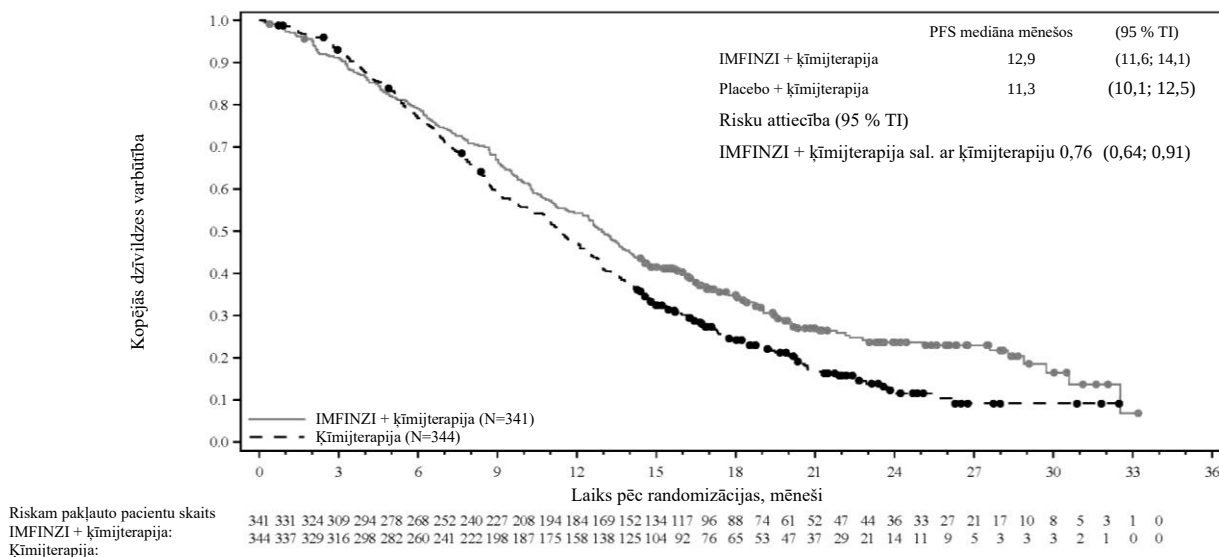
^d Starpposma analīzē (datu apkopošanas beigu datums: 2021. gada 11. augusts) OS p vērtība bija 0,021 un sasniedza kopējās divpusējās alfa vērtības 4,9% statistiskā nozīmīguma noteikšanas robežvērtību 0,03, pamatojoties uz Lana-DeMetsa (*Lan-DeMets*) alfa izkliedes funkciju ar O'Braina Fleminga (*O'Brien Fleming*) tipa robežvērtību, ņemot vērā faktisko novēroto notikumu skaitu.

^d Starpposma analīzē (datu apkopošanas beigu datums: 2021. gada 11. augusts) PFS p vērtība bija 0,001 un sasniedza kopējās divpusējās alfa vērtības 4,9% statistiskā nozīmīguma noteikšanas robežvērtību 0,0481, pamatojoties uz Lana-DeMetsa (*Lan-DeMets*) alfa izkliedes funkciju ar Pokoka (*Pocock*) tipa robežvērtību, ņemot vērā faktisko novēroto notikumu skaitu.

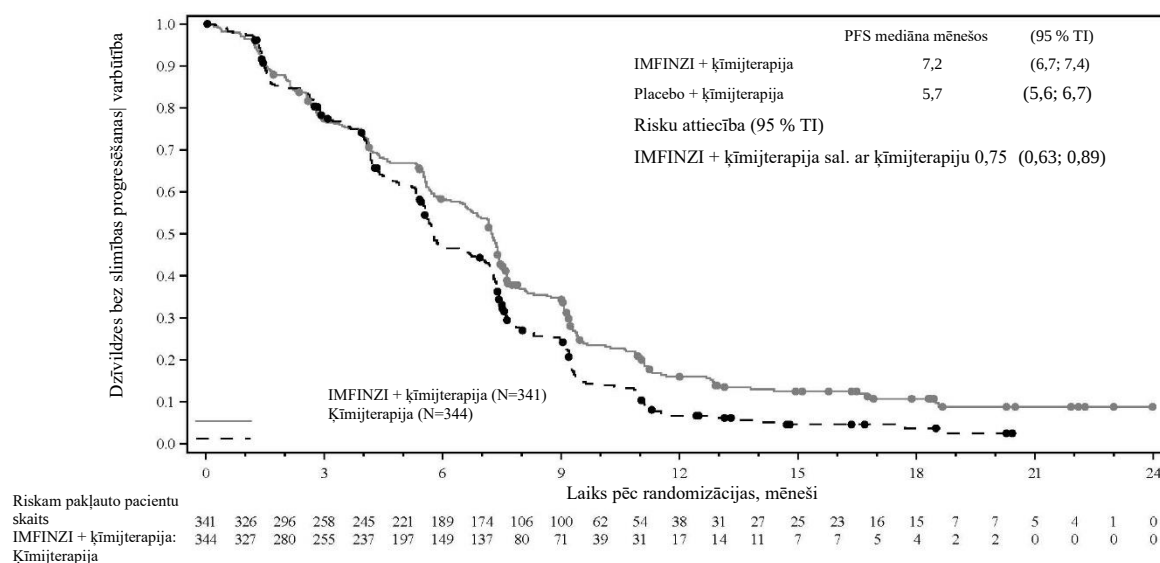
^f Apstiprināta objektīva atbildes reakcija.

Papildu iepļānotā OS novērošanas analīze (datu apkopošanas beigu datums: 2022. gada 25. februāris) tika veikta 6,5 mēnešus pēc starpposma analīzes, un OS datu briedums bija 77 %. IMFINZI + ķīmijterapija vēl arvien bija labāka OS nekā tikai ķīmijterapijas grupā [HR=0,76, (95 % TI: 0,64; 0,91)], un novērošanas ilguma mediāna palielinājās līdz 12 mēnešiem.

15. attēls. OS Kaplana-Meijera līkne, OS novērošanas analīze datu apkopošanas beigu datumā 2022. gada 25. februārī



16. attēls. PFS Kaplana-Meijera līkne, secinošā (primārā) analīze datu apkopošanas beigu datumā 2021. gada 11. augustā



HCK - pētījums HIMALAYA

IMFINZI efektivitāte monoterapijā un kombinācijā ar vienreizēju tremelimumaba 300 mg devu tika vērtēta pētījumā HIMALAYA. Tas bija randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums pacientiem ar apstiprinātu uHCK, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku HCK terapiju. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem bija C vai B pakāpei atbilstošs vērtējums pēc Barselonas klīniskās aknu vēža (BCLC) skalas un A pakāpes aknu darbības traucējumi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.

No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija metastāzes galvas smadzenēs pašlaik vai anamnēzē, vienlaicīga B un C hepatīta vīrusa infekcija; aktīva vai iepriekš dokumentēta gastrointestināla (GI) asiņošana 12 mēnešu laikā; 6 mēnešu laikā ascīts, kura dēļ nepieciešama nefarmakoloģiska iejaukšanās; aknu encefalopātija 12 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas; aktīvi vai iepriekš dokumentēti autoimūni vai iekaisīgi traucējumi.

Pacienti, kuriem bija varikozas barības vada vēnas, tika iekļauti pētījumā, izņemot pacientus, kuriem 12 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā bija aktīva vai iepriekš dokumentēta GI asiņošana.

Randomizācija tika stratificēta atbilstoši makrovaskulārai invāzijai (MVI) (jā vai nē), aknu slimības etioloģijai (apstiprināta B hepatīta vīrusa infekcija, apstiprināta C hepatīta vīrusa infekcija vai cits iemesls) un ECOG funkcionālo spēju statusam (0 vai 1). Pētījumā HIMALAYA 1171 pacients attiecībā 1:1:1 tika randomizēts, lai saņemtu

- IMFINZI: durvalumabu pa 1500 mg ik pēc 4 nedēļām
- vienreizēju tremelimumaba 300 mg devu un 1500 mg IMFINZI; pēc tam 1500 mg IMFINZI ik pēc 4 nedēļām;
- 400 mg sorafeniba divreiz dienā

Audzējs tika vērtēts ik pēc 8 nedēļām pirmos 12 mēnešus un turpmāk ik pēc 12 nedēļām. Dzīvildze tika vērtēta vienreiz mēnesī pirmos 3 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas un turpmāk vienreiz 2 mēnešos.

Primārais mērķa kritērijs bija OS pārkums, salīdzinot IMFINZI kombinācijā ar vienu tremelimumaba devu un sorafenibu. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija līdzvērtīga OS, kam sekoja IMFINZI pārkums, salīdzinot ar sorafenibu. Citi sekundārie mērķa kritēriji bija PFS, OR pētnieka vērtējumā un DoR saskaņā ar RECIST v1.1 kritērijiem.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākotnējās iezīmes starp pētījuma terapijas grupām bija labi līdzsvarotas. Kopējās pētījuma populācijas sākotnējie demogrāfiskie rādītāji bija šādi: vīrieši (83,7 %), vecums < 65 gadi (50,4 %), baltā rase (44,6 %), aziāti (50,7 %), melnā rase vai afroamerikāņi (1,7 %), cita rase (2,3 %), ECOG FS statuss 0 (62,6 %); A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (99,5 %), makrovaskulāra invāzija (25,2 %), izplatīšanās ārpus aknām (53,4 %), sākotnējais AFP līmenis < 400 ng/ml (63,7 %), sākotnējais AFP līmenis ≥ 400 ng/ml (34,5 %), vīrusu etioloģija; B hepatīts (30,6 %), C hepatīts (27,2 %), neinfekcioza etioloģija (42,2 %), novērtējami PD-L1 dati (86,3 %), PD-L1 audzēja laukuma pozitivitāte (*tumour area positivity, TAP*) ≥ 1 % (38,9 %), PD-L1 TAP < 1 % (48,3 %) [Ventana PD-L1 (SP263) tests].

Rezultāti ir iekļauti 11. tabulā, 17. attēlā un 18. attēlā.

11. tabula. Pētījumā HIMALAYA iegūtie efektivitātes rezultāti, lietojot IMFINZI kombinācijā ar vienreizēju tremelimumaba 300 mg devu un IMFINZI monoterapijā, salīdzinājumā ar sorafenibu

	IMFINZI + tremelimumabs 300 mg (n=393)	Sorafenibs (n=389)	IMFINZI (n=389)
Novērošanas ilgums			
Novērošanas mediāna (mēneši) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Nāves gadījumu skaits (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
OS mediāna (mēneši) (95 % TI)	16,4 (14,2, 19,6)	13,8 (12,3, 16,1)	16,6 (14.1, 19,1)
RA (95 % TI) ^{b,c}	0,78 (0,66, 0,92)		-
p vērtība ^d	0,0035		-
RA (95 % TI) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73, 1,03)	
PFS			
Notikumu skaits (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
RA (95 % TI)	0,90 (0,77, 1,05)		-
RA (95 % TI)	-	1,02 (0,88, 1,19)	
ORR			
ORR n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
DoR mediāna (mēneši)	22,3	18,4	16,8

^aAprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi (ar apgrieztu cenzora indikatoru).

^bPamatojoties uz stratificētu Koksas (Cox)-modeli, koriģējot atbilstoši terapijai, aknu slimības etioloģijai (HBV salīdzinot ar HCV, salīdzinot ar citiem), ECOG (0, salīdzinot ar 1).

^cVeikts izmantojot stratificētu log-rank testu, koriģējot atbilstoši terapijai, aknu slimības etioloģijai (HBV salīdzinājumā ar HCV, salīdzinājumā ar citiem), ECOG (0 salīdzinājumā ar 1) un makrovaskulārai invāzijai (jā vai nē).

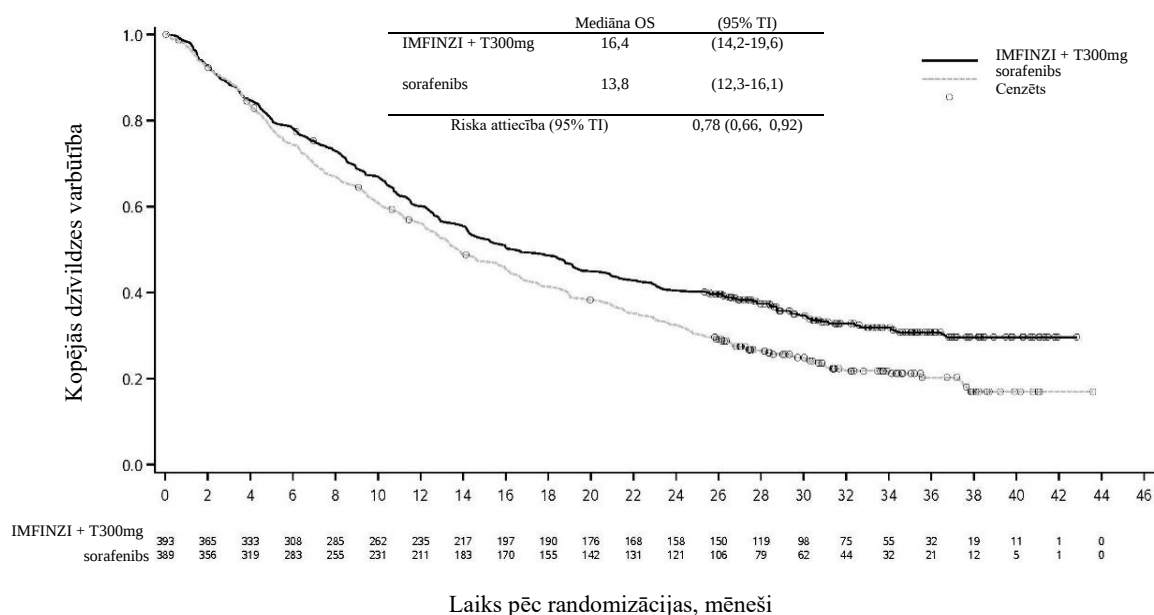
^dPamatojoties uz *Lan-DeMets* alfa izkliedes funkciju ar *O'Brien Fleming* tipa robežvērtībām un faktiski novēroto gadījumu skaitu, statistiskās ticamības paziņošanas robežvērtība IMFINZI un 300 mg tremelimumaba kombinācijai salīdzinājumā ar sorafenibu bija 0,0398 (*Lan* un *DeMets* 1983).

^eLīdzvērtīguma robeža RA (IMFINZI, salīdzinājumā ar sorafenibu) ir 1,08, izmantojot ticamības intervālu 95,67 %, pamatojoties uz *Lan-DeMets* alfa izlietojuma funkciju (*Lan-DeMets alpha spending function*) ar *O'Brien Fleming* tipa robežu un faktisko novēroto notikumu skaitu (*Lan* un *DeMets* 1983.) P-vērtība, pamatojoties uz IMFINZI pārākuma salīdzinājumā ar sorafenibu testu, bija 0,0674 un nesasniedza statistisku nozīmīgumu.

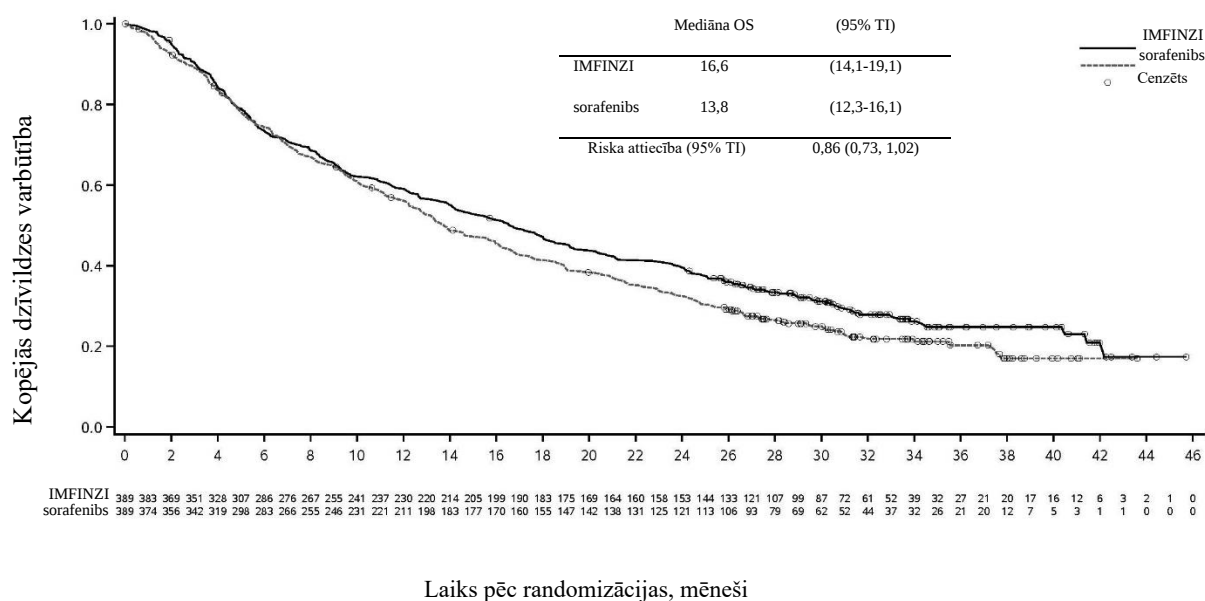
^fApstiprināta pilnīga atbildes reakcija.

TI = ticamības intervāls

17. attēls. OS Kaplana-Meijera līkne, IMFINI lietojot kopā ar vienu 300 mg tremelimumaba devu



18. attēls. OS Kaplana-Meiera līkne, lietojot IMFINI monoterapijā



Endometrija vēzis- DUO-E pētījums

DUO-E bija randomizēts, daudzcentru, dubultmaskēts, placebo kontrolēts III fāzes pētījums par pirmās izvēles platīnu saturošu ķīmijterapiju kombinācijā ar IMFINZI, kam seko IMFINZI ar olaparibu vai bez tā pacientēm ar progresējošu vai recidivējošu endometrija vēzi. Pacientēm bija jābūt endometrija vēzim kādā no šādām kategorijām: pirmreizēji diagnosticēta III stadijas slimība (izmērama slimība saskaņā ar RECIST v1.1 pēc operācijas vai diagnostiskās biopsijas), pirmreizēji diagnosticēta IV stadijas slimība (ar slimību vai bez tās pēc operācijas vai diagnostiskās biopsijas), vai slimības recidīvs (izmērama vai neizmērama slimība saskaņā ar RECIST v1.1), kur izārstēšanas iespēja tikai ar operāciju vai kombinācijā ir vāja. Pacientēm ar recidivējošu slimību iepriekšēja ķīmijterapija bija atļauta tikai tad, ja tā bija adjuvanta un bija pagājuši vismaz 12 mēneši no pēdējās ievadītās

ķīmijterapijas devas datuma līdz recidīvam. Pētījumā tika iekļautas pacientes ar jebkādas histoloģijas epitēliālu endometrija karcinomu, tai skaitā karcinosarkomu. Pacientes ar endometrija sarkomu netika iekļautas.

Randomizācija tika stratificēta pēc audzēja audu neatbilstību labošanas (MMR) statusa (esoša vai neesoša), slimības statusa (recidīvs vai pirmreizēji diagnosticēta) un ģeogrāfiskā reģiona (Āzija, salīdzinot ar pārējo pasauli). Pacientes tika randomizētas attiecībā 1:1:1 vienā no šādām grupām:

- 1. grupa (platīnu saturoša ķīmijterapija): platīnu saturoša ķīmijterapija (paklitaksels un karboplatīns) ik pēc 3 nedēļām maksimāli 6 ciklus ar durvalumaba placebo ik pēc 3 nedēļām. Pēc ķīmijterapijas pabeigšanas, pacientes bez objektīvas slimības progresēšanas saņēma durvalumaba placebo ik pēc 4 nedēļām un olapariba placebo tabletes divas reizes dienā kā uzturošo terapiju līdz slimības progresēšanai.
- 2. grupa (platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI): platīnu saturoša ķīmijterapija (paklitaksels un karboplatīns) ik pēc 3 nedēļām, maksimāli 6 ciklus, ar 1120 mg durvalumaba ik pēc 3 nedēļām. Pēc ķīmijterapijas pabeigšanas pacientes bez objektīvas slimības progresēšanas saņēma 1500 mg durvalumaba ik pēc 4 nedēļām kopā ar olapariba placebo tabletēm divas reizes dienā kā uzturošo terapiju līdz slimības progresēšanai.
- 3. grupa (platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI + olaparibs): platīnu saturoša ķīmijterapija (paklitaksels un karboplatīns) ik pēc 3 nedēļām, maksimāli 6 ciklus, ar 1120 mg durvalumaba ik pēc 3 nedēļām. Pēc ķīmijterapijas pabeigšanas pacientes bez objektīvas slimības progresēšanas saņēma 1500 mg durvalumaba ik pēc 4 nedēļām kopā ar 300 mg olapariba tabletēm divas reizes dienā kā uzturošo terapiju līdz slimības progresēšanai.

Pacientes, kuras pārtrauca kādu zāļu (IMFINZI/placebo vai olapariba/placebo) lietošanu citu iemeslu, nevis slimības progresēšanas, dēļ, varēja turpināt ārstēšanu ar citām zālēm, ja tas bija nepieciešams, pamatojoties uz toksicitātes apsvērumiem un pētnieka ieskatiem.

Ārstēšana tika turpināta līdz RECIST v1.1 definētai slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Audzēja statusa novērtējums tika veikts ik pēc 9 nedēļām pirmās 18 nedēļas, salīdzinot ar randomizāciju, un pēc tam ik pēc 12 nedēļām.

Primārais mērķa kritērijs bija PFS, ko novērtēja pētnieks, izmantojot RECIST 1.1. Sekundārie mērķa kritēriji bija OS, ORR un DoR.

Pētījumā tika pierādīta statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās ITT populācijā pacientēm, kuras tika ārstētas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju + IMFINZI + olaparibu, salīdzinot ar platīnu saturošu ķīmijterapiju [RA=0,55 (95% TI: 0,43, 0,69), $p<0,0001$], un pacientēm, kuras tika ārstētas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju + IMFINZI, salīdzinot ar platīnu saturošu ķīmijterapiju [RA=0,71 (95% TI: 0,57, 0,89), $p=0,003$]. PFS analīzes laikā starpposma OS datu brieduma pakāpe bija 28% ar notikumiem 199 no 718 pacientēm.

Neatbilstības labošanas (MMR) statuss tika noteikts centralizēti, izmantojot MMR imūnhistoķīmijas paneļa testu. No kopumā 718 pētījumā randomizētajām pacientēm 575 pacientēm (80%) bija MMR esamības (pMMR) audzēja statuss, bet 143 pacientēm (20 %) bija MMR deficīta (dMMR) audzēja statuss.

Pacientes ar endometrija vēzi ar MMR deficītu (dMMR)

Pacientēm ar dMMR audzēja statusu demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi kopumā bija labi līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji visās trīs grupās bija šādi: vecuma mediāna 62 gadi (diapazons: no 34 līdz 85), 41% 65 gadus veci vai vecāki, 1,5% 75 gadus veci vai vecāki, 62% baltā rase, 29% aziāti un 2% melnā rase vai afroamerikāņi. Slimības raksturlielumi bija šādi: ECOG PS 0 (58%) vai 1 (42%), 46% pirmreizēji diagnosticēta un 54% recidivējoša slimība. Histoloģiskie apakštipi bija endometrioīds (83%), jaukts epitēliāls (5%), serozs (3%), karcinosarkoma (3%), nediferencēts (2%) un citi (3%).

Rezultāti pacientēm ar dMMR audzēja statusu ir apkopoti 12. tabulā un 19. attēlā. PFS novērošanas laika mediāna cenzētām pacientēm ar dMMR audzēja statusu bija 15,5 mēneši platīnu saturošas

ķīmijterapijas + IMFINZI grupā un 10,2 mēneši platīnu saturošas ķīmijterapijas grupā. PFS analīzes laikā starpposma OS datu brieduma pakāpe bija 26% ar notikumiem 25 no 95 pacientēm, kuras tika ārstētas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju + IMFINZI un platīnu saturošu ķīmijterapiju.

12. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums DUO-E pētījumā (pacientes ar dMMR audzēja statusu)

	Platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI N=46	Platīnu saturoša ķīmijterapija N=49
PFS^{a,b}		
Notikumu skaits (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)^c	NS (NS, NS)	7,0 (6,7, 14,8)
RA (95 % TI) ^c	0,42 (0,22, 0,80)	-
OS^b		
Notikumu skaits (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
OS mediāna (mēneši) (95% TI)^c	NS (NS, NS)	23,7 (16,9, NS)
RA (95% CI)	0,34 (0,13, 0,79)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR^b		
DoR mediāna (mēneši) (95% TI)^c	NS (NS, NS)	10,5 (4,3, NS)

^a Pētnieka vērtējumā.

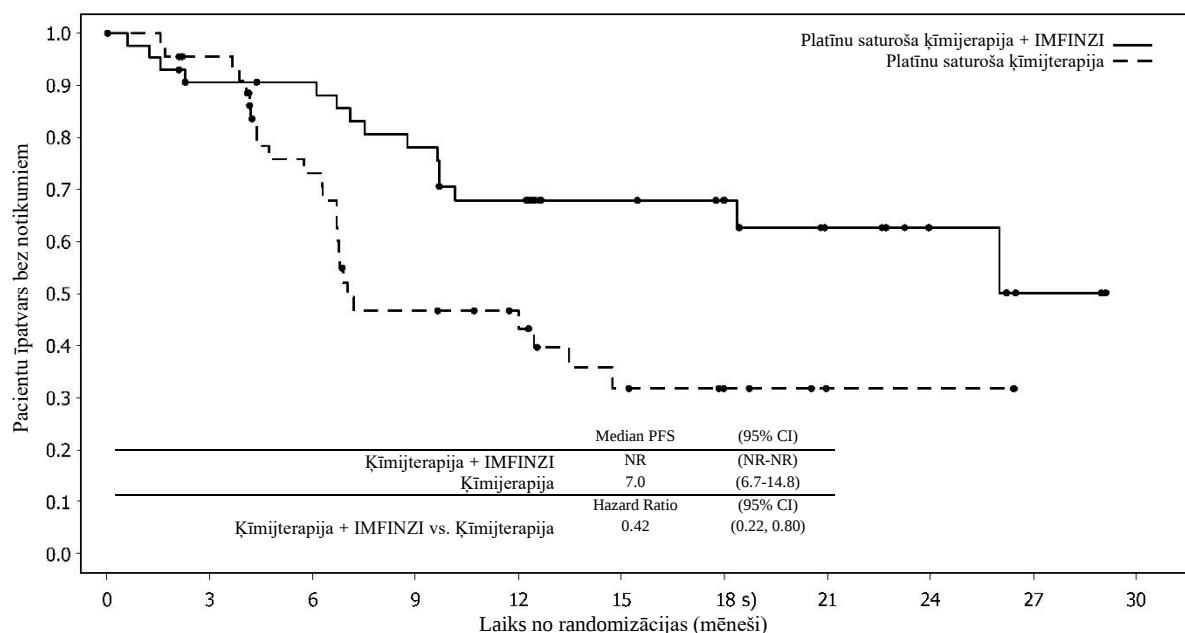
^b Rezultāti ir pamatoti ar pirmo starpposma analīzi (DCO: 2023. gada 12. aprīlis).

^c Aprēķināts, izmantojot Kaplāna-Meiera metodi.

^d Atbildes reakcija: labākā objektīvā apstiprinātā atbildes reakcija - pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija. Pamatojoties uz pacienšu skaitu ārstēšanas grupā ar izmērāmu slimību sākumstāvoklī (N=42 platīnu saturošas ķīmijterapijas + IMFINZI grupā, N=42 platīnu saturošas ķīmijterapijas grupā).

TI = ticamības intervāls, RA = riska attiecība, NS = nav sasniegts

19 attēls. PFS Kaplāna-Meiera līkne DUO-E (pacientēm ar dMMR audzēja statusu)



Riska pacientu skaits:

Platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI										
46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Platīnu saturoša ķīmijterapija chemotherapy										
49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

Pacientes ar endometrija vēzi ar MMR (pMMR)

Pacientēm ar pMMR audzēja statusu demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi kopumā bija labi līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji visās trīs grupās bija šādi: vecuma mediāna 64 gadi (diapazons: no 22 līdz 86), 48% vecumā no 65 gadiem, 8,1% vecumā no 75 gadiem, 56% baltās rases pārstāves, 30% aziātes un 6% melnās rases pārstāves vai afroamerikānietes. Slimības raksturlielumi bija šādi: ECOG PS 0 (69%) vai 1 (31%), 47% pirmreizēji diagnosticēta un 53% recidivējoša slimība. Histoloģiskie apakštipi bija endometrioīds (54%), serozs (26%), karcinosarkoma (8%), jaukts epiteliāls (4%), dzidro šūnu (3%), nediferencēts (2%), mucinozs (<1%) un citi (3%).

Rezultāti par pacientēm ar pMMR audzēja statusu ir apkopoti 13. tabulā un 20. attēlā. Novērošanas ilguma mediāna cenzētām pacientēm ar pMMR audzēja statusu bija 15,2 mēneši platīnu saturošas ķīmijterapijas + IMFINZI + olapariba grupā un 12,8 mēneši platīnu saturošas ķīmijterapijas grupā.

PFS analīzes laikā starpposma OS datu brieduma pakāpe bija 29% ar notikumiem 110 no 383 pacientēm, kuras tika ārstētas ar platīnu saturošu ķīmijterapiju + IMFINZI + olaparibu vai platīnu saturošu ķīmijterapiju.

13. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums DUO-E pētījumā (pacientes ar pMMR audzēja statusu)

	Platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI + olaparibs N=191	Platīnu saturoša ķīmijterapija N=192
PFS^{a,b}		
Notikumu skaits (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)^c	15,0 (12,4, 18,0)	9,7 (9,2, 10,1)
RA (95 % TI) ^c	0,57 (0,44, 0,73)	-
OS^b		
Notikumu skaits (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
OS mediāna (mēneši) (95% TI)^c	NS (NS, NS)	25,9 (25,1, NS)
RA (95% TI)	0,69 (0,47, 1,00)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR^b		
DoR mediāna (mēneši) (95% TI)^c	18,7 (10,5, NS)	7,6 (7,1, 10,2)

^a Pētnieka vērtējumā.

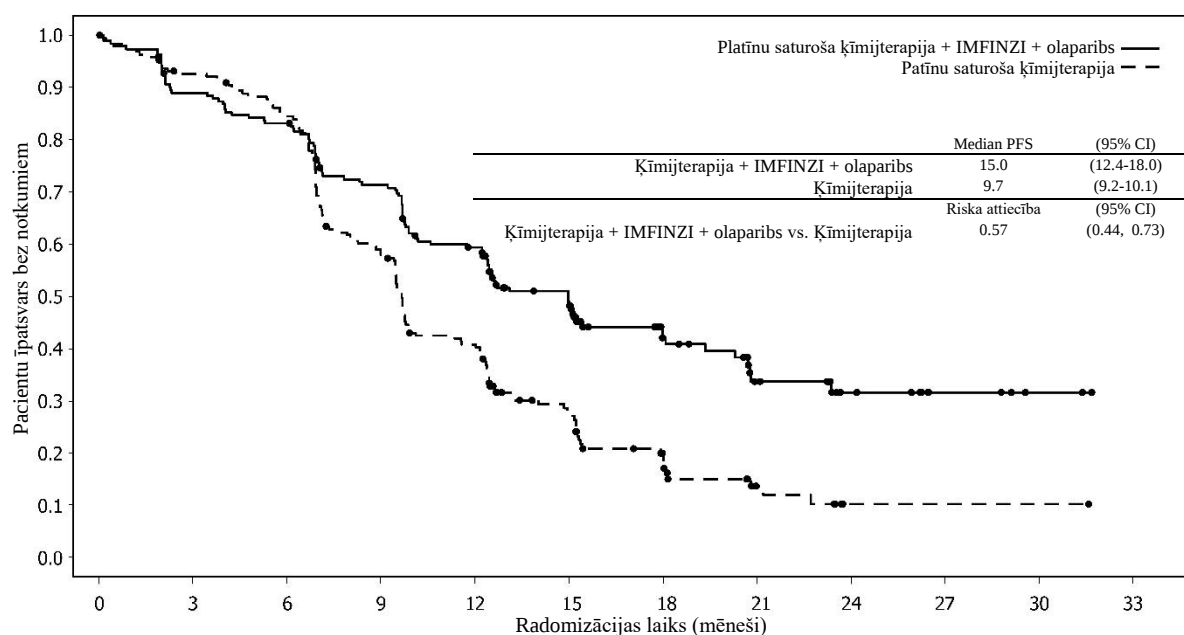
^b Rezultāti ir pamatoti ar pirmo starpposma analīzi (DCO: 2023. gada 12. aprīlis).

^c Aprēķināts, izmantojot Kaplāna-Meiera metodi.

^d Atbildes reakcija: labākā objektīvā apstiprinātā atbildes reakcija - pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija. Pamatojoties uz pacienšu skaitu ārstēšanas grupā ar izmērāmu slimību sākumstāvoklī (N = 147 platīnu saturošas ķīmijterapijas + IMFINZI + olapariba grupā, N = 156 platīnu saturošas ķīmijterapijas grupā).

TI = ticamības intervāls, RA = riska attiecība, NS = nav sasniegts

20. attēls. DUO-E: Kaplāna-Meijera PFS diagramma (pacientes ar pMMR audzēja statusu)



Riska pacientu skaits:

Platīnu saturoša ķīmijterapija + IMFINZI + olaparibs											
191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Platīnu saturoša ķīmijterapija											
192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

No pacientēm ar pMMR audzēja statusu PFS RA bija 0,44 (95% TI: 0,31, 0,61) pacientēm ar PD-L1 ekspresijas pozitīvu statusu (236/383; 62%) un 0,87 (95% TI: 0,59, 1,28) pacientēm ar PD-L1 ekspresijas negatīvu statusu (140/383; 37%), salīdzinot platīnu saturošas ķīmijterapijas + durvalumaba + olapariba grupu ar platīnu saturošas ķīmijterapijas grupu. PD-L1 ekspresijas pozitīvs statuss tika definēts kā pozitīva audzēja zona (TAP) $\geq 1\%$.

Urīnpūšļa vēzis ar invāziju muskuļos (UVIM) – pētījums NIAGARA

NIAGARA bija randomizēts, atklāts, daudzcentru 3. fāzes pētījums, kurš tika izstrādāts, lai novērtētu IMFINZI efektivitāti pacientiem ar UVIM, neoadjuvantas terapijas veidā to lietojot kombinācijā ar gemcitabīnu un cisplatīnu, bet pēc tam adjuvantas terapijas veidā IMFINZI lietojot monoterapijā. Pētījumā tika randomizēti 1063 pacienti ar T2-T4aNO/1M0 klīniskās stadijas UVIM, kuri bija radikālas cistektomijas kandidāti un UVIM ārstēšanai iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku ķīmijterapiju vai imūnterapiju. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar tikai ne-uroteliālu histoloģisko ainu, jebkāda veida sīkšūnu histoloģisko ainu vai urīnpūslī nelokalizētu (t.i., urīnvada, urīnizvadkanāla vai nierēs bļodiņas) primāru uroteliļa vēzi, aktīvu vai iepriekš dokumentētu autoimūnu slimību, aktīvu tuberkulozi, C vai B hepatītu vai HIV infekciju, kā arī pacienti, kuri 14 dienu laikā pirms durvalumaba pirmās devas bija lietojuši imūnsupresīvus līdzekļus, izņemot sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus fizioloģiskās devās vai premedikācijā.

Randomizācija grupās tika stratificēta atbilstoši audzēja klīniskajai stadijai - T2N0 vai > T2N0 (tai skaitā T2N1, T3 un T4a), nieru darbībai (atbilstoša nieru darbība: kreatinīna klīrenss [CrCl] ≥ 60 ml/min vai robežlīmeņa nieru darbība: CrCl no ≥ 40 ml/min līdz < 60 ml/min) un PD-L1 ekspresijas (augsta vai zema/negatīva atrade) statusam. Pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti grupās perioperatīvai IMFINZI lietošanai kopā ar neoadjuvanto ķīmijterapiju (1. grupa) vai ārstēšanai tikai ar neoadjuvanto ķīmijterapiju (2. grupa):

- 1. grupa (IMFINZI + ķīmijterapija): IMFINZI 1500 mg + gemcitabīns 1000 mg/m² un cisplatīns 70 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 4 ciklus pirms ķirurģiskās terapijas un sekojoša IMFINZI 1500 mg devas lietošana ik pēc 4 nedēļām pēc operācijas, adjuvantās lietošanas ilgums līdz 8 cikliem, vai
- 2. grupa (ķīmijterapija): gemcitabīns 1000 mg/m² un cisplatīns 70 mg/m² ik pēc 3 nedēļām 4 ciklus pirms ķirurģiskās terapijas, pēc ķirurģiskās terapijas nelietojot terapiju.

Pacienti ar robežlīmeņa nieru darbību katra cikla 1. un 8. dienā saņēma dalītu cisplatīna devu 35 mg/m².

Pētījuma sākumā un pēc neoadjuvantās terapijas pabeigšanas (pirms operācijas) audzējs tika novērtēts atbilstoši RECIST 1.1 kritērijiem. Pēc ķirurģiskās terapijas audzēja novērtējums atbilstoši RECIST 1.1 kritērijiem pirmajos 24 mēnešos tika veikts ik pēc 12 nedēļām, tad 36 mēnešus – ik pēc 24 nedēļām, bet turpmāk – līdz slimības progresēšanai, pētījuma beigām vai nāvei – ik pēc 52 nedēļām.

Primārie mērķa kritēriji bija patoloģijas pilnīga atbildes reakcija (pCR) atbilstoši maskētas centralizētas patoloģijas komisijas vērtējumam un dzīvildze bez notikumiem (EFS), kas ietvēra maskētu neatkarīgu centralizētu novērtējumu (BICR). Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS).

Demogrāfiskie un sākotnējie klīniskie raksturlielumi starp 1. grupu, ko veidoja 533 pacienti, un 2. grupu, ko veidoja 530 pacienti, kopumā bija labi līdzsvaroti. Pētījuma sākumā demogrāfiskais raksturojums bija šāds: vīrieši (81,8%), vecums līdz <65 gadiem (46,9%), baltā rase (67%), aziāti (27,9%), melnā rase vai afroamerikāņi (0,9%), cita rase (0,8%), spāņi vai latīņamerikāņi (8,0%) un vērtējums ECOG skalā bija FS 0 (78%) vai FS 1 (22%). Klīniskais raksturojums bija šāds: audzēja stadija T2N0 (40,3%) un > T2N0a (59,7%), metastāzes reģionālajos limfmezglos N0 (94,5%) un N1 (5,5%), atbilstoša nieru darbība (81,1%) un robežlīmeņa nieru darbība (18,9%) un PD-L1 ekspresijas statuss augsts (73,1%) vai zems/negatīva atrade (26,9%). Audzēja histoloģiskie apakštipi ietvēra urotēlija karcinomu (84,5%), urotēlija karcinomu ar plakanšūnu diferenciāciju (8,2%), urotēlija karcinomu ar variantu histoloģisko ainu (5,0%) un urotēlija karcinomu ar dziedzeru tipa diferenciāciju (2,4%).

Visā pētījuma populācijā radikāla cistektomija tika veikta 469 (88,0%) dalībniekiem 1. grupā un 441 (83,2%) pacientam 2. grupā.

Rezultāti ir atspoguļoti 14. tabulā, 21. attēlā un 22. attēlā.

14. tabula. Pētījuma NIAGARA efektivitātes rezultāti

	IMFINZI + ķīmijterapija (N=533)	Ķīmijterapija (N=530)
EFS ^a		
Notikumu skaits (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
EFS mediāna (mēneši) (95% TI) ^b	NS (NS; NS)	46,1 (32,2; NS)
RA (95% TI) ^c	0,68 (0,56; 0,82)	
Abpusējā p vērtība ^{d,e}	< 0,0001	
pCR ^f		
Pacientu ar atbildes reakciju skaits	180	137
Atbildes reakcijas rādītājs, % (95% TI) ^g	33,8 (29,8; 38,0)	25,8 (22,2; 29,8)
Izredžu attiecība (95% TI) ^h	1,49 (1,14; 1,96)	
Abpusējā p vērtība ^h	0,0038	
OS ^a		
Notikumu skaits (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
OS mediāna (mēneši) (95% TI) ^b	NS (NS; NS)	NS (NS; NS)
RA (95 % TI) ^c	0,75 (0,59; 0,93)	
Abpusējā p vērtība ^{d,e}	0,0106	

^a Rezultāti pamatoti ar iepriekš ieplānoto starpposma analīzi (DCO: 2024. gada 29. aprīlis), kas tika veikta 68 mēnešus pēc pētījuma sākuma.

^b Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meijera metodi.

^c Pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālo risku (apdraudējumu) modeli, kurā par stratificēšanas faktoriem izmantota audzēja stadija [T2N0 vai > T2N0], nieru darbība [atbilstoša vai robežlīmeņa] un PD-L1 statuss [augsta vai zema/negatīva atrade].

^d Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu, kurā par stratificēšanas faktoriem izmantota audzēja stadija [T2N0 vai > T2N0], nieru darbība [atbilstoša vai robežlīmeņa] un PD-L1 statuss [augsta vai zema/negatīva atrade].

^e Primāro efektivitātes mērķa kritēriju pCR īpatsvara un EFS, kā arī galvenā sekundārā mērķa kritērija OS statistiskās nozīmības atzīšanas robežvērtība tika noteikta, izmantojot vairākkārtēju testēšanas procedūru ar izsmeļošas atkārtotas alfa vērtību izmantošanas stratēģiju. Alfa vērtība, kas starpposma analīzē tika piešķirta EFS un OS aprēķinam, bija noteikta ar Lana-DeMeta (*Lan-DeMets*) alfa lietojuma funkciju, izmantojot O'Braiena-Fleminga (*O'Brien Fleming*) pieeju (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, abpusēja).

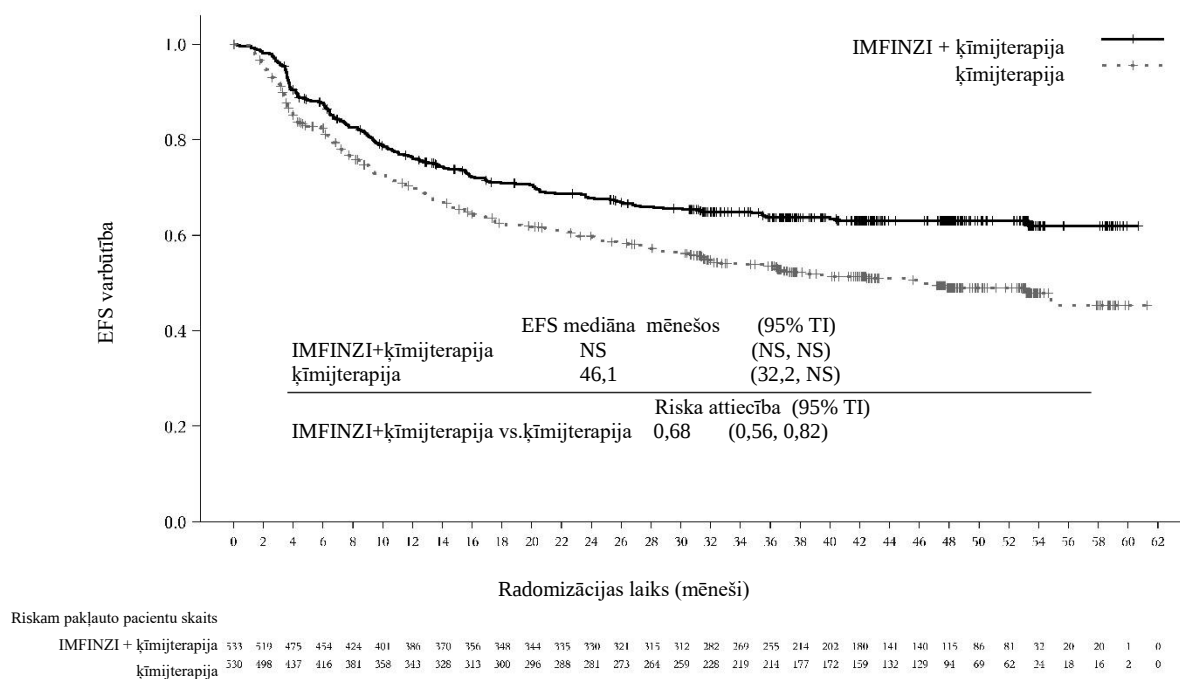
^f Pamatojoties uz pCR galīgo analīzi (DCO: 2022. gada 14. janvāris).

^g TI aprēķināts, izmantojot Kloppera-Pīrsona metodi.

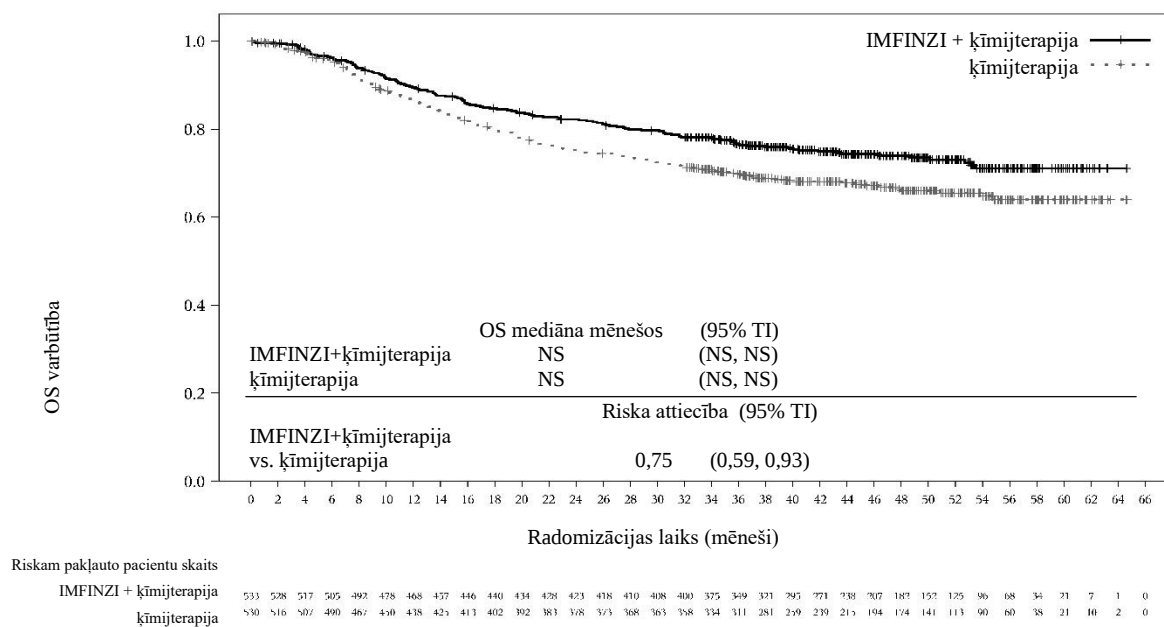
^h Aprēķināts, izmantojot logistisko regresiju, koriģējot pēc stratifikācijas faktoriem (nieru darbība [atbilstoša vai robežlīmeņa], audzēja stadijas [T2N0 vai > T2N0] un PD-L1 statusa [augsta vai zema/negatīva atrade] atbilstoši IVRS vērtējumam).

TI=ticamības intervāls; RA=riska attiecība; NS=nav sasniegts.

21. attēls Kaplana-Meijera EFS līkne



22. attēls Kaplana-Meijera OS līkne



Apakšgrupu analīze

Pētnieciskajā analīzē atkarībā no audzēja stadijas pacientiem ar >T2N0 (N=635) un T2N0 (N=428) klīnisko stadiju EFS RA bija attiecīgi 0,61 (95% TI: 0,48; 0,78) un 0,81 (95% TI: 0,60; 1,10). No pacientiem ar >T2N0 un T2N0 klīnisko stadiju OS RA bija attiecīgi 0,67 (95% TI: 0,50; 0,89) un 0,89 (95% TI: 0,62; 1,29).

MATTERHORN bija randomizēts, dubulmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru, III fāzes pētījums, kurā vērtēja IMFINZI efektivitāti, lietojot to kombinācijā ar FLOT (5-FU, leikovorīns, oksaliplatīns, docetaksels) ķīmijterapiju kā neoadjuvantu un adjuvantu terapiju, pēc tam lietojot adjuvantu IMFINZI monoterapiju, pacientiem ar rezecējamu kuņģa vai gastroezofageālā savienojuma adenokarcinomu (no IIA līdz IVA stadija [AJCC, 8. izdevums]). Pētījumā tika iesaistīti iepriekš neārstēti pacienti ar dokumentētu KV/GESV, kuri iepriekš nebija saņēmuši imūnmediētu terapiju un kuru WHO/ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. Pacienti tika iesaistīti neatkarīgi no PD-L1 ekspresijas līmeņa. Pirms randomizācijas pacientiem tika apstiprināts audzēja PD-L1 ekspresijas līmenis, izmantojot TAP novērtējuma punktu skaita metodi, kas ir definēta kā audzēja (audzēja desmoplastiskās stromas) laukuma īpatsvars, kuru sedz audzēja šūnas ar jebkādas intensitātes PD-L1 membrānas krāsojumu un ar audzēju saistītās imūnās šūnas ar jebkādas intensitātes PD-L1 krāsojumu, nosakot vizuāli pēc Ventana PD-L1 (SP263) testa rezultātiem. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar aktīviem vai iepriekš bijušiem dokumentētiem autoimūniem vai iekaisīgiem traucējumiem, vai kuri 14 dienu laikā pirms pirmās durvalumaba devas bija lietojuši imūnsupresantus.

Randomizācija tika stratificēta pēc ģeogrāfiskā reģiona (Āzija, salīdzinot ar ne-Āziju), klīniskā limfmezglu iesaistes statusa (pozitīvs, salīdzinot ar negatīvu) un PD-L1 ekspresijas līmeņa (TAP < 1%, salīdzinot ar TAP ≥ 1%).

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vienā no tālāk minētajām ārstēšanas grupām. Pāreja starp pētījuma grupām nebija atļauta.

- 1. grupa: IMFINZI 1500 mg 1. dienā + FLOT (5-FU 2600 mg/m², leikovorīns 200 mg/m², oksaliplatīns 85 mg/m², docetaksels 50 mg/m²) ķīmijterapija 1. un 15. dienā ik pēc 4 nedēļām 4 ciklus (1 deva IMFINZI un 2 devas FLOT ciklā; 2 cikli neoadjuvantajā fāzē + 2 cikli adjuvantajā fāzē), pēc tam lietojot IMFINZI 1500 mg 1. dienā ik pēc 4 nedēļām līdz papildus 10 ciklus pēc ķirurģiskas operācijas kopumā 12 ciklus (1 deva ciklā)
- 2. grupa: placebo 1. dienā + FLOT (5-FU 2600 mg/m², leikovorīns 200 mg/m², oksaliplatīns 85 mg/m², docetaksels 50 mg/m²) ķīmijterapija 1. un 15. dienā ik pēc 4 nedēļām 4 ciklus (1 deva placebo un 2 devas FLOT ciklā; 2 cikli neoadjuvantajā fāzē + 2 cikli adjuvantajā fāzē), pēc tam lietojot placebo 1. dienā ik pēc 4 nedēļām līdz papildus 10 ciklus pēc ķirurģiskas operācijas kopumā 12 ciklus (1 deva ciklā)

Pacienti neoadjuvantajā vai adjuvantajā fāzē, kuriem tika pārtraukta FLOT ķīmijterapija citu iemeslu nevis slimības progresēšanas vai recidīva dēļ, varēja turpināt lietot IMFINZI monoterapiju pēc pētnieka ieskatiem, kā aprakstīts iepriekš.

Sākotnējo audzēja novērtējumu atbilstoši RECIST 1.1 kritērijiem veica pirms neoadjuvantās terapijas uzsākšanas ar kontroles skenēšanu pirms ķirurģiskās operācijas 4 nedēļu laikā pēc pēdējās ķīmijterapijas devas. Adjuvantā sākotnējā skenēšana tika veikta ne agrāk kā 4 nedēļas pēc ķirurģiskās operācijas un pirms adjuvantās terapijas uzsākšanas. Audzēja novērtēšana tika veikta ik pēc 12 nedēļām (attiecībā pret adjuvantā sākotnējo skenēšanu) 2 gadus un pēc tam ik pēc 24 nedēļām līdz radioloģiski apstiprinātai progresēšanai atbilstoši RECIST 1.1 definīcijai, piekrišanas atsaukšanai vai nāvei.

Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija EFS BICR vērtējumā, kas bija definēts kā laiks no randomizācijas līdz vienam no šādiem notikumiem (atkarībā, kas bija pirmais): slimības progresēšana atbilstoši RECIST 1.1. versijai maskētā neatkarīgā centralizētajā izvērtējumā (*blinded independent central review*, BICR), kas izslēdza ķirurģisku operāciju vai kuras dēļ bija vajadzīga protokolā neiekļauta terapija neoadjuvantās ārstēšanas periodā; progresēšana vai recidīvs atbilstoši RECIST 1.1. versijai adjuvantās ārstēšanas periodā; ne-RECIST progresēšana (atbilstoši pētnieka vērtējumam vai apstiprinātai biopsijai), kas izslēdza ķirurģisku operāciju vai kuras dēļ bija vajadzīga protokolā neiekļauta ārstēšana neoadjuvantās ārstēšanas periodā, vai kas tika atklāta ķirurģiskas operācijas laikā; ar biopsiju pēc ķirurģiskas operācijas apstiprināta progresēšana vai recidīvs; vai nāve jebkāda cēloņa

dēļ. Nozīmīgākie sekundārie mērķa kritēriji bija OS un pCR rādītājs maskētā centralizētā patoloģisko rādītāju izvērtējumā.

Demogrāfiskie un slimības sākotnējie raksturlielumi kopumā bija labi līdzsvaroti starp divām ārstēšanas grupām: (474 pacienti 1. grupā un 474 pacienti 2. grupā). Populācijas demogrāfiskie rādītāji sākotnējā stāvoklī bija šādi: vīrieši (71,9%), vecums ≥ 65 gadi (41,4%), vecuma mediāna 62 gadi (diapazons: no 26 līdz 84), baltās rases pārstāvji (67,8%), aziāti (20,4%), melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi (1,1%), Amerikas indiāņi vai Aļaskas pirmiedzīvotāji (4,0%), cita rase (1,7%), ne-spāņu vai Latīņamerikas izcelsme (80,0%), WHO/ECOG PS 0 (74,2%), salīdzinot ar PS 1 (25,8%). Slimības raksturlielumi bija šādi: II stadija (29,4%), III stadija (61,7%), IVA stadija (8,8%), kuņģa adenokarcinoma (67,5%), gastroezofageālā savienojuma adenokarcinoma (32,5%), 1. tips pēc Sīverta klasifikācijas (10,4%), 2. tips pēc Sīverta klasifikācijas (14,8%), 3. tips pēc Sīverta klasifikācijas (7,3%), zarnu tips (50,9%), difūzais tips (26,3%), nenoteikts tips (22,8%), pozitīvs klīniskais limfmezglu statuss (70,4%), negatīvs klīniskais limfmezglu statuss (29,2%), PD-L1 ekspresijas statuss TAP $\geq 1\%$ (90,0%), PD-L1 ekspresijas statuss TAP $< 1\%$ (10,0%).

Pirmajā grupā bija 431 pacients (90,9%), kuram tika mēģināta radikāla ķirurģiska ārstēšana, salīdzinot ar 428 pacientiem (90,3%) otrajā grupā. Pirmajā grupā bija 412 pacienti (86,9%), kuriem tika pabeigta radikāla ķirurģiska ārstēšana, salīdzinot ar 400 pacientiem (84,4%) otrajā grupā.

15. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā MATTERHORN

	IMFINZI + FLOT ķīmijterapija (N=474)	Placebo + FLOT ķīmijterapija (N=474)
EFS^a		
Notikumu skaits, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)
EFS mediāna (mēneši) (95% TI) ^b	NR (40,7, NR)	32,8 (27,9, NR)
HR (95% TI) ^c	0,71 (0,58, 0,86)	
Divpusējā p vērtība ^{d,e}	< 0,001	
EFS pēc 24 mēnešiem, % (95% TI) ^b	67,4 (62,9, 71,6)	58,5 (53,8, 63,0)
OS^f		
Nāves gadījumu skaits (%)	160 (33,8%)	192 (40,5%)
OS mediāna (95% CI) (mēneši) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI) ^c	0,78 (0,63, 0,96)	
Divpusējā p vērtība ^{d,g}	0,021	
OS pēc 24 mēnešiem, % (95% TI) ^b	75,5 (71,4, 79,1)	70,4 (66,0, 74,3)
OS pēc 36 mēnešiem, % (95% TI) ^b	68,6 (64,2, 72,6)	61,9 (57,3, 66,2)

^a Rezultāti ir pamatoti ar iepriekš noteikto EFS starpanalīzi (DCO: 2024. gada 20. decembris).

^b Aprēķināts, izmantojot Kaplana-Meiera metodi.

^c Pamatojoties uz stratificēto Koksas proporcionālo risku modeli, stratificējot pēc ģeogrāfiskā reģiona, klīniskā limfmezglu statusa un PD-L1 ekspresijas statusa randomizācijas laikā. HR < 1 norāda uz IMFINZI pārkāpumu. TI aprēķināts, izmantojot profila iespējamības pieeju.

^d Pamatojoties uz stratificēto *log-rank* testu un koriģējot atkarībā no ģeogrāfiskā reģiona, klīniskā limfmezglu statusa un PD-L1 ekspresijas statusa randomizācijas laikā.

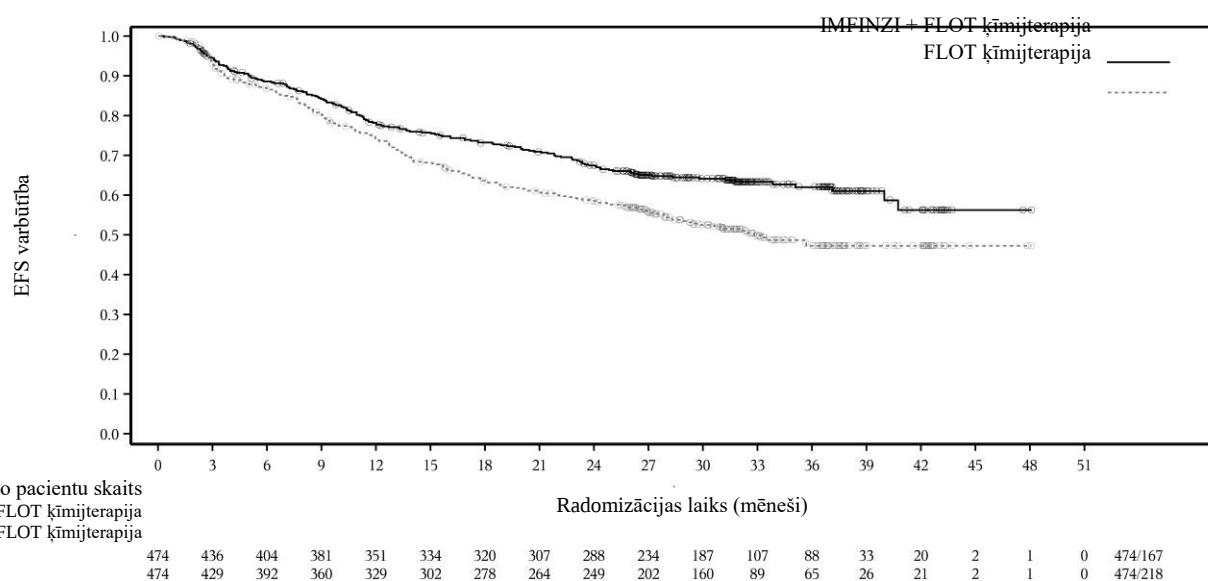
^e Pamatojoties uz *Lan-DeMets* alfa izlietojuma funkciju ar *O'Brien-Fleming* robežu, kas aprēķināta, izmantojot faktisko notikumu skaitu datu DCO brīdī, robežvērtība EFS statistiskās nozīmības noteikšanai bija 0,0239 pie kopējā alfa līmeņa 5 % (divpusēja pārbaude).

^f Rezultāti pamatojas uz iepriekš noteikto OS galīgo analīzi (DCO: 2025. gada 1. septembris).

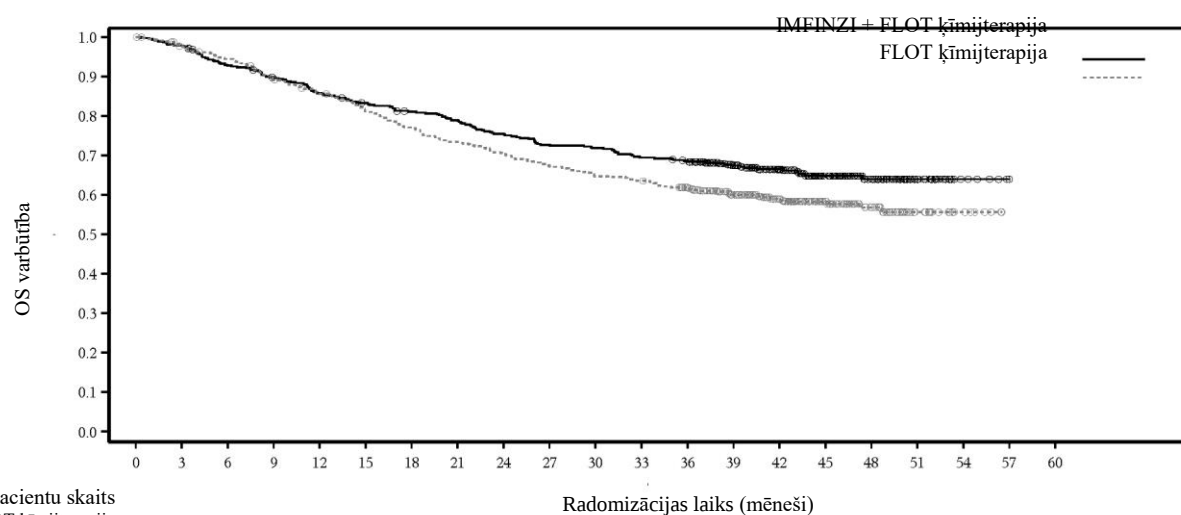
^g Galīgajai OS analīzei tika piemērots alfa līmenis 4,99% (divpusēja pārbaude), kas atbilda statistiskās nozīmības noteikšanas robežvērtībai 0,0499.

TI – ticamības intervāls, HR – *hazard ratio*, riska attiecība, NR – *not reached*, nav sasniegts

23. attēls. EFS Kaplana-Meiera līkne



24. attēls. OS Kaplana-Meiera līkne



Apakšgrupu analīze

Iepriekš noteiktajā pētnieciskajā analīzē pēc **klīniskā limfmezglu** statusa, EFS HR bija 0,67 (95% TI: 0,53, 0,84) pozitīva klīniskā limfmezglu statusa apakšgrupā (N=667) un 0,85 (95% TI: 0,57, 1,27) negatīva klīniskā limfmezglu statusa apakšgrupā (N=277). OS HR bija 0,73 (95% TI: 0,57, 0,94) pozitīva klīniskā limfmezglu statusa apakšgrupā un 1,01 (95% TI: 0,67, 1,51) negatīva klīniskā limfmezglu statusa apakšgrupā.

Pediātriskā populācija

IMFINZI un tremelimumaba kombinācijas lietošanas drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pētījums D419EC00001 bija daudzcentru, atklāts, devas noteikšanas un devas palielināšanas pētījums, lai novērtētu IMFINZI un tremelimumaba kombinācijas un pēc tam monoterapijā lietota IMFINZI drošumu, provizorisko efektivitāti un farmakokinētiku pediātriskiem pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem norobežotiem audzējiem (izņemot primārus centrālās nervu sistēmas audzējus), kuriem slimība ir progresējusi un kuriem nav pieejama

standartterapija. Pētījumā tika iekļauti 50 pediatriiski pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem, kuriem bija primāri tādu kategoriju audzēji kā neiroblastomas, norobežoti audzēji un sarkomas. Pacienti ik pēc četrām nedēļām četru ciklu veidā intravenozi saņēma 20 mg/kg IMFINZI kombinācijā ar 1 mg/kg tremelimumaba vai 30 mg/kg IMFINZI kombinācijā ar 1 mg/kg tremelimumaba, un pēc tam IMFINZI ik pēc četrām nedēļām tika lietots monoterapijā. Devas noteikšanas fāzē pirms IMFINZI un tremelimumaba kombinētās terapijas bija viens IMFINZI monoterapijas cikls, tomēr astoņu pacientu ārstēšana šajā fāzē tika pārtraukta pirms tremelimumaba saņemšanas. Tas nozīmē, ka no 50 pētījumā iekļautajiem pacientiem 42 saņēma IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu, un 8 saņēma tikai IMFINZI. Devas palielināšanas fāzē tika ziņots, ka analizējamā kopā atbildes reakcijas vērtēšanai ORR bija 5,0 % (1 no 20 pacientiem). Jauni drošuma signāli attiecībā uz IMFINZI un tremelimumaba zināmo drošuma profilu pieaugušajiem netika atklāti. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Durvalumaba farmakokinētika (FK) tika noteikta, lietojot IMFINZI vienu pašu, kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem, kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju un kombinācijā ar tremelimumabu un kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ar sekojošu IMFINZI kombināciju ar olaparibu.

Durvalumaba FK pētīta 2903 pacientiem ar norobežotiem audzējiem, kuri saņēma devas no 0,1 līdz 20 mg/kg intravenozi, ko monoterapijā lietoja reizi divās, trijās vai četrās nedēļās. FK ekspozīcija palielinājās vairāk nekā devai proporcionālā veidā (nelineāra FK) devās < 3 mg/kg un devai proporcionālā veidā (lineāra FK) devās ≥ 3 mg/kg. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts aptuveni pēc 16 nedēļām. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, kurā bija iekļauti dati par 1878 pacientiem, kuri saņēma durvalumabu monoterapijā ≥ 10 mg/kg devu diapazonā ik pēc 2 nedēļām, vidējais ģeometriskais izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) bija 5,64 l. Durvalumaba klīrenss (CL) laika gaitā samazinājās, 365. dienā sasniedzot ģeometrisku vidējo klīrensu līdzsvara stāvoklī (CL_{ss}) 8,16 ml/h; CL_{ss} samazinājumu neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Terminālais pusperiods ($t_{1/2}$), pamatojoties uz sākotnējo CL vērtību, bija aptuveni 18 dienas. Durvalumaba FK, lietojot to monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, kombinācijā ar tremelimumabu un kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju ar sekojošu IMFINZI kombināciju ar olaparibu, klīniski būtiski neatšķīrās. Durvalumaba galvenais eliminācijas mehānisms ir proteīnu katabolisms retikuloendoteliālajā sistēmā vai iedarbības mērķa pastarpināta inaktivēšana.

Īpašas pacientu grupas

Vecums (19–96 gadi), ķermeņa masa (31–149 kg), dzimums, pozitīva anti-zāļu antivielu atrade (AZA), albumīna koncentrācija, ZBH koncentrācija, kreatinīna koncentrācija, šķīstošais PD-L1, audzēja veids, rase vai statuss saskaņā ar ECOG klasifikāciju durvalumaba FK klīniski nozīmīgi neietekmēja.

Nieru darbības traucējumi

Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss (CRCL) 60–89 ml/min) un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss (CRCL) 30–59 ml/min) durvalumaba farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmēja. Smagu nieru darbības traucējumu (CRCL 15–29 ml/min) ietekme uz durvalumaba FK nav zināma; taču, tā kā IgG monoklonālo antivielu izvadīšana nenotiek galvenokārt caur nierēm, nav gaidāms, ka nieru darbības izmaiņas ietekmēs durvalumaba iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Viegli aknu darbības traucējumi (bilirubīns $\leq$ NAuR un AsAT > NAuR vai bilirubīns >1,0 līdz $1,5 \times$ NAuR un jebkāda AsAT vērtība) vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīns no > 1,5 līdz $3 \times$ NAuR un jebkāda AsAT vērtība) durvalumaba FK klīniski nozīmīgi neietekmēja. Smagu aknu darbības traucējumu (bilirubīns >3,0 $\times$ NAuR un jebkāda AsAT vērtība) ietekme uz durvalumaba farmakokinētiku nav zināma, tomēr, tā kā aknu metabolisms nav galvenais IgG monoklonālo antivielu klīrensa mehānisms, nav sagaidāms, ka aknu darbības izmaiņas ietekmēs durvalumaba iedarbību.

Pediatriskā populācija

Durvalumaba un tremelimumaba kombinācijas FK ir vērtēta pētījumā D419EC00001, kurā bija iekļauti 50 pediatriki pacienti vecumā no 1 līdz 17 gadiem. Pacienti ik pēc četrām nedēļām četru ciklu veidā intravenozi saņēma 20 mg/kg durvalumaba kombinācijā ar 1 mg/kg tremelimumaba vai 30 mg/kg durvalumaba kombinācijā ar 1 mg/kg tremelimumaba, un pēc tam durvalumabs ik pēc četrām nedēļām tika lietots monoterapijā. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, durvalumaba sistēmiskā iedarbība pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg un kuri ik pēc četrām nedēļām saņēma pa 20 mg/kg durvalumaba, bija līdzīga iedarbībai pieaugušajiem, kuri ik pēc četrām nedēļām saņēma 20 mg/kg durvalumaba, turpretim pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 35 kg un kuri ik pēc četrām nedēļām saņēma 30 mg/kg durvalumaba, iedarbība bija aptuveni 1,5 reizes lielāka nekā iedarbība pieaugušajiem, kuri ik pēc četrām nedēļām saņēma 20 mg/kg durvalumaba. Pediatrikajiem pacientiem ar ķermeņa masu < 35 kg, kuri ik pēc četrām nedēļām saņēma 30 mg/kg durvalumaba, tā sistēmiskā iedarbība bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem, kuri ik pēc četrām nedēļām saņēma 20 mg/kg durvalumaba.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Durvalumaba iespējamā kancerogenitāte un mutagenitāte nav vērtēta.

Reproduktīvā toksikoloģija

Kā ziņots literatūrā, PD-1/PD-L1 signālceļam ir svarīga loma grūtniecības saglabāšanā, uzturot mātes imūnās sistēmas toleranci pret augli, un alogēniskos peļu grūtniecības modeļos PD-L1 signālceļa pārtraukšana izraisīja augļu bojāejas gadījumu skaita pieaugumu. Ar dzīvniekiem veiktos reproduktīvajos pētījumos durvalumaba lietošana grūsnām makaka sugas mātītēm no grūsnības apstiprināšanas brīža līdz dzemdībām, kad zāļu iedarbības līmenis bija aptuveni 18 reižu augstāks par to, kādu novēro, lietojot 10 mg/kg lielu durvalumaba klīnisko devu (pamatojoties uz AUC), bija saistīta ar placentas šķērsošanu, bet nebija saistīta ar toksicitāti mātīšu organismā vai ietekmi uz embriju vai augļu attīstību, grūsnības iznākumu vai postnatālo attīstību. Nenožīmīgs durvalumaba daudzums tika atrasti makaka sugas mātīšu pienā 28. dienā pēc dzemdībām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc koncentrāta atšķaidīšanas

Atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta līdz 30 dienām 2°C līdz 8°C temperatūrā un līdz 24 stundām istabas temperatūrā (līdz 25°C) no sagatavošanas brīža.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un produktu

var uzglabāt ne ilgāk kā 24 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā vai 12 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C). Ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, produktu var uzglabāt tik ilgi, cik nosaka iepriekš aprakstītā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

IMFINZI ir pieejams divos iepakojuma lielumos:

2,4 ml (kopā 120 mg durvalumaba) koncentrāta 1.klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un pelēku noraujamu alumīnija vāciņu. Iepakojuma lielums ir 1 flakons.

10 ml (kopā 500 mg durvalumaba) koncentrāta 1.klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un baltu noraujamu alumīnija vāciņu. Iepakojuma lielums ir 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīduma pagatavošana

IMFINZI pieejams vienas devas flakonos, un tā sastāvā nav konservantu; jāievēro aseptiska tehnika.

- Vizuāli pārbaudiet, vai zāles nesatur daļiņas un nav mainījušas krāsu. IMFINZI ir dzidrs līdz opalescējošs bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Izmetiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas. Flakonu nedrīkst sakratīt.
- Paņemiet no IMFINZI flakona(-iem) nepieciešamo tilpumu un pārvietojiet to intravenozā (i.v.) šķīduma maisā, kurā ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām. Sajauciet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi grozot maisu. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 1 mg/ml līdz 15 mg/ml. Šķīdumu nedrīkst sasaldēt vai sakratīt.
- Viss flakonā atlikušais daudzums jāizmet.

Ievadīšana

- Šķīdums infūzijām jāievada intravenozi 1 stundu ilgā procedūrā, izmantojot intravenozo līniju ar sterilu 0,2 vai 0,22 mikronu iekšējo filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju.
- Caur to pašu infūziju līniju nedrīkst ievadīt citas zāles.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 21. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 24. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāji, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu; zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un

visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- Pienākums veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašnieks noteiktajā termiņā veic šādus pasākumus:

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (<i>post-authorisation efficacy study</i> , PAES): lai sīkāk raksturotu durvalumaba ilgtermiņa efektivitāti, lietojot kombinācijā ar karboplatīnu un paklitakselu pirmās izvēles terapijai pieaugušām pacientēm ar primāru progresējošu vai recidivējošu endometrija vēzi, kuras ir sistēmiskas terapijas kandidātes, kam seko uzturošā terapija ar durvalumaba monoterapiju, ārstējot endometrija vēzi ar neatbilstību novēršanas deficītu (dMMR), vai kombinācijā ar olaparibu, ārstējot endometrija vēzi ar neatbilstību labošanu (pMMR), reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz otrās starpposma OS analīzes un galīgās OS analīzes rezultāti no pētījuma D9311C00001 (DUO-E), kas ir III fāzes randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru pētījums.	Otrā starpposma OS analīze: 2027. gada marts Galīgā OS analīze: 2028. gada novembris
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai sīkāk raksturotu IMFINZI un platīnu saturošas ķīmijterapijas kombinācijas ilgtermiņa efektivitāti neoadjuvantai terapijai, pēc tās IMFINZI monoterapijas veidā lietojot adjuvantai terapijai, ārstējot pieaugušos, kuriem ir rezecējams NSSPV un liels tā recidīva risks, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā starptautiskā daudzcentru pētījumā D9106C00001 (AEGEAN) iegūtie OS galīgās analīzes rezultāti.	Galīgā OS analīze: 2029. gada 2. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMFINZI 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
durvalumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml koncentrāta satur 50 mg durvalumaba.
Viens flakons ar 2,4 ml koncentrāta satur 120 mg durvalumaba.
Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 500 mg durvalumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

IMFINZI 50 mg/ml sterils koncentrāts
durvalumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

AstraZeneca AB

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

IMFINZI 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *durvalumabum*

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IMFINZI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms IMFINZI saņemšanas
3. Kā Jums lieto IMFINZI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IMFINZI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IMFINZI un kādam nolūkam to lieto

IMFINZI satur aktīvo vielu durvalumabu, kas ir monoklonāla antivielu - proteīns, kas ir veidots tā, lai atpazītu noteiktu mērķa vielu organismā. IMFINZI iedarbojas, palīdzot Jūsu imūnsistēmai cīnīties ar vēzi.

IMFINZI izmanto, lai pieaugušajiem ārstētu noteiktu plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSŠPV). To lieto atsevišķi, ja NSŠPV:

- ir izplatījies plaušās un to nevar izoperēt, un
- tas ir reaģējis uz sākotnēju ķīmijterapiju un staru terapiju vai stabilizējies pēc tās.

Tas tiek lietots kombinācijā ar tremelimumabu un ķīmijterapiju, ja NSŠPV:

- ir izplatījies abās plaušās (un/vai uz citām ķermeņa daļām), to nav iespējams izoperēt un
- nav konstatētas izmaiņas (mutācijas) gēnos, ko sauc par EGFR (epidermas augšanas faktora receptoru) vai ALK (anaplastiskas limfomas kināzes) gēnu.

Tas tiek lietots kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju pirms operācijas (neoadjuvantai terapijai) un atsevišķi pēc operācijas (adjuvantai terapijai), kad NSŠPV

- ir izplatījies vienā plaušā un ir izoperējams.

IMFINZI lieto, lai ārstētu plaušu vēža veidu, ko sauc par ierobežotas stadijas sīkšūnu plaušu vēzi (IS-SŠPV) pieaugušajiem. Tas tiek lietots, kad Jūsu SŠPV

- nav izoperēts un
- ir reaģējis vai stabilizējies pēc sākotnējās terapijas, izmantojot ķīmijterapiju un staru terapiju.

IMFINZI kombinācijā ar ķīmijterapiju lieto, lai pieaugušajiem ārstētu noteikta veida vēzi, ko sauc par vēlīnas stadijas sīkšūnu plaušu vēzi (VS-SŠPV). Tie lieto tad, ja SŠPV:

- ir izplatījies plaušās (vai uz citām ķermeņa daļām) un
- iepriekš nav ārstēts.

IMFINZI kombinācijā ar ķīmijterapiju lieto pieaugušajiem tāda žultsvadu (holangiokarcinomas) un žultspūšļa vēža veida ārstēšanai, ko kopā sauc par žultsceļu vēzi (ŽCV). To lieto gadījumos, kad ŽCV:

- ir izplatījies žultsvados un žultspūslī (vai uz citām ķermeņa daļām).

IMFINZI lieto monoterapijā vai kombinācijā ar tremelimumabu pieaugušajiem tāda aknu vēža ārstēšanai, ko sauc par progresējošu vai nerezecējamu hepatocelulāru karcinomu (HCK). To lieto, kad HCK:

- nav iespējams izoperēt (tā ir nerezecējama) un
- var būt izplatījusies aknās vai uz citām ķermeņa daļām.

IMFINZI lieto, lai pieaugušām pacientēm ārstētu dzemdes (endometrija) vēzi, kas ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja vai atjaunojies (atkārtojies). To lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju (karboplatīnu un paklitakselu), kam seko:

- IMFINZI viens pats, ja audzējam ir MMR deficīts, vai
- IMFINZI kombinācijā ar olaparibu, ja audzējam ir MMR.

Lai noteiktu Jūsu endometrija vēža MMR statusu, izmanto testu.

IMFINZI lieto tāda urīnpūšļa vēža veida ārstēšanai, ko sauc par urīnpūšļa vēzi ar iesaģšanu muskuļos (UVIM) - tā gadījumā urīnpūšļa vēža šūnas ir izplatījušās urīnpūšļa muskuļslānī, bet nav nonākušas citās ķermeņa daļās. To lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju (neoadjuvantā terapija) pirms urīnpūšļa operācijas, bet pēc operācijas lieto tikai IMFINZI (adjuvantā terapija).

IMFINZI lieto, lai ārstētu noteikta veida kuņģa vēzi, ko sauc par kuņģa vēzi (KV) vai kuņģa un barības vada (gastroezofageālā) savienojuma adenokarcinomu (GESV), ko var ķirurģiski izoperēt. To lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju pirms un pēc ķirurģiskās operācijas, pēc tam turpinot lietot IMFINZI vienu pašu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā IMFINZI darbojas un kāpēc Jums ir parakstītas šīs zāles, vaicājiē ārstam vai farmaceitam.

Lietojot IMFINZI kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ir svarīgi izlasīt arī šo citu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, vaicājiē ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms IMFINZI lietošanas

Jums nedrīkst lietot IMFINZI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret durvalumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja šaubāties, konsultējiēties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet ārstam, pirms Jums tiek lietots IMFINZI:

- ja Jums ir autoimūna slimība (slimība, kuras gadījumā organisma imūnsistēma uzbrūk paša organisma šūnām);
- ja Jums ir veikta orgāna transplantācija;
- ja Jums ir plaušu darbības vai elpošanas traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā (vai ja šaubāties), pirms IMFINZI lietošanas konsultējiēties ar ārstu.

Lietojot IMFINZI, Jums var būt dažas nopietnas blakusparādības.

Ja Jums ir jebkas no tālāk minētā, nekavēties sazinēties ar savu ārstu vai vērsēties pie viņa. Ārsts var lietot Jums citas zāles, kas novērsīs smagākas komplikācijas un var palīdzētu mazināt simptomus. Ārsts var atlikt nākamās IMFINZI devas lietošanu vai pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar IMFINZI, ja Jums ir:

- **plaušu iekaisums:** simptomi var būt, piemēram, klepus sāksnās vai pastiprināsnās, elpas trūkums vai sāpes krūšu kurvī;
- **aknu iekaisums:** simptomi var būt, piemēram, slikta dūša vai vemšana, samazināta ēstgriba, sāpes vēdera labajā pusē, ādas vai acu baltumu dzelte, miegainība, tumšs urīns vai asiņošana vai asinsizplūdumu rašnās ātrāk nekā parasti;

- **zarnu iekaisums:** simptomi var būt, piemēram, caureja vai biežāka vēdera izeja nekā parasti, vai fēces, kas ir melnas, darvai līdzīgas vai lipīgas, ar asinīm vai gļotām, stipras sāpes vēderā vai jutīgs vēders, caurums zarnā;
- **dziedzeru iekaisums** (it īpaši vairogdziedzerā, virsnieru, hipofīzes vai aizkuņģa dziedzera iekaisums): simptomi var būt, piemēram, paātrināta sirdsdarbība, ārkārtīgi liels nogurums, ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās, reibonis vai ģibonis, matu izkrišana, salšana, aizcietējums, nepārejošas vai neparastas galvassāpes, sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana;
- **1. tipa diabēts:** simptomi var būt, piemēram, augsts cukura līmenis asinīs, palielināta ēstgriba vai slāpes nekā parasti, biežāka urinēšana nekā parasti, ātra un dziļa elpošana, apjukums vai salda smarža elpai, salda vai metāliska garša mutē vai cita smarža urīnam vai sviedriem;
- **nieru iekaisums:** simptomi var būt, piemēram, izvadītā urīna daudzuma samazināšanās;
- **ādas iekaisums:** simptomi var būt, piemēram, izsitumi, nieze, pūšļu veidošanās uz ādas vai čūlas mutes dobumā vai uz citām mitrām virsmām;
- **sirds muskuļa iekaisums:** simptomi var būt, piemēram, sāpes krūšu kurvī, elpas trūkums vai neritmiska sirdsdarbība;
- **muskuļu iekaisums vai problēmas:** to simptomi var būt, piemēram, sāpes, stīvums vai vājums muskuļos vai ātrs muskuļu nogurums;
- **muguras smadzeņu iekaisums (transversāls mielīts):** simptomi var ietvert sāpes, nejutīgumu, tirpšanu vai vājumu rokās vai kājās, urīnpūšļa vai zarnu darbības traucējumus, ieskaitot nepieciešamību biežāk urinēt, urīna nesaturēšanu, apgrūtinātu urinēšanu un aizcietējumus;
- **ar infūziju saistītas reakcijas:** simptomi var būt, piemēram, drebuļi vai trīce, nieze vai izsitumi, pietūkums, elpas trūkums vai sāpoša elpošana, reibonis vai drudzis;
- **smadzeņu iekaisums (encefalīts) vai muguras smadzeņu un smadzeņu apvalka iekaisums (meningīts):** simptomi var būt, piemēram, krampji, kakla stīvums, galvassāpes, drudzis, drebuļi, vemšana, acu jutīgums pret gaismu, apjukums un miegainība;
- **nervu iekaisums:** simptomi var būt, piemēram, sāpes, vājums un ekstremitāšu paralīze (Gijēna-Barē sindroms);
- **locītavu iekaisums:** pazīmes un simptomi izpaužas kā locītavu sāpes, tūska un/vai stīvums (imūnās sistēmas mediēts artrīts);
- **acu iekaisums:** pazīmes un simptomi izpaužas kā acu apsārtums, acu sāpes, jutība pret gaismu, un/vai redzes pārmaiņas (uveīts);
- **mazs trombocītu skaits asinīs:** simptomi var būt asiņošana (deguna vai smaganu asiņošana) un/vai zilumi;
- **mazs sarkano asins šūnu skaits analīzēs:** simptomi var būt elpas trūkums, nogurums, bāla āda un/vai ātra sirdsdarbība. Lietojot IMFINZI kombinācijā ar citām pretvēža zālēm (olaparibu), mazs sarkano asins šūnu skaits var liecināt par “pilnīgu sarkano asins šūnu aplāziju” (PRCA), stāvokli, kad nenotiek sarkano asins šūnu veidošanās, vai “autoimūnu hemolītisko anēmiju” (AIHA), kad notiek pārmērīga sarkano asins šūnu noārdīšanās.

Ja Jums ir kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai vērsieties pie viņa.

IMFINZI iedarbojas uz Jūsu imūnsistēmu. Tas dažādās ķermeņa daļās var izraisīt iekaisumu. Šo blakusparādību risks var būt lielāks, ja Jums jau ir autoimūna slimība (stāvoklis, kad organisms uzbrūk pats savām šūnām). Jums ir iespējami arī bieži Jūsu autoimūnās slimības uzliesmojumi, kas vairumā gadījumu ir viegli.

Bērni un pusaudži

IMFINZI nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam, jo tas nav pētīts šiem pacientiem.

Citas zāles un IMFINZI

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu izcelsmes un bezrecepšu zālēm.

Grūtniecība

- Šīs zāles nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

- Informējiet ārstu, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai ja plānojat grūtniecību.
- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode IMFINZI lietošanas laikā un vēl vismaz 3 mēnešus pēc Jūsu pēdējās zāļu devas lietošanas.

Barošana ar krūti

- Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu.
- Jautāriet ārstam, vai IMFINZI lietošanas laikā Jūs varat barot bērnu ar krūti.
- Nav zināms, vai IMFINZI izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka IMFINZI varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ja Jums tomēr rodas blakusparādības, kas ietekmē koncentrēšanās un reakcijas spēju, Jums jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

IMFINZI satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 2 mg polisorbāta 80 katros 10 ml koncentrāta, kas ir līdzvērtīgi 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā Jums jālieto IMFINZI

IMFINZI Jums tiks lietots slimnīcā vai klīnikā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

- IMFINZI ieteicamā deva ir 10 mg uz 1 kg ķermeņa masas ik pēc 2 nedēļām, 20 mg uz 1 kg ķermeņa masas ik pēc 4 nedēļām, 1120 mg ik pēc 3 nedēļām vai 1500 mg ik pēc 3 vai 4 nedēļām.
- Ārsts Jums ievadīs IMFINZI infūzijas (pilienu infūzijas) veidā vēnā aptuveni 1 stundas laikā.
- Jūsu ārsts izlems, cik reizes Jums jālieto šīs zāles.
- Atkarībā no vēža veida IMFINZI drīkst lietot kombinācijā ar citām pretvēža zālēm.
- Lietojot IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un ķīmijterapiju plaušu vēža ārstēšanai, Jums vispirms ievadīs tremelimumabu, pēc tam IMFINZI un tad ķīmijterapiju.
- Lietojot IMFINZI kombinācijā ar ķīmijterapiju plaušu vēža, endometrija vēža vai kuņģa vēža (KV/GESV) ārstēšanai, Jums vispirms ievadīs IMFINZI un tad ķīmijterapiju.
- Lietojot IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu aknu vēža ārstēšanai, Jums vispirms ievadīs tremelimumabu un pēc tam IMFINZI.
- Lai izprastu citu zāļu lietošanu, skatiet šo citu pretvēža zāļu lietošanas instrukciju. Ja Jums ir jautājumi par šīm zālēm, vaicāiet ārstam.

Ja izlaižat vizīti, kurā būtu jālieto IMFINZI

- Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai vienotos par citu vizītes laiku.
- Ir ļoti svarīgi neizlaist šo zāļu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu ārstēšanu, vaicāiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot IMFINZI, Jums var būt dažas nopietnas blakusparādības (skatīt 2. punktu).

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, kuros pacienti saņēma tikai IMFINZI.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcijas;

- nepietiekama vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas palielināšanos;
- klepus;
- caureja;
- kuņģa sāpes;
- izsitumi uz ādas vai nieze;
- sāpes locītavās (artralģija);
- drudzis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- nopietnas plaušu infekcijas (pneimonija);
- gripai līdzīga slimība;
- mutes dobuma sēnīšu infekcija;
- zobu un mutes mīksto audu infekcijas;
- pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt paātrinātu sirdsdarbību vai ķermeņa masas samazināšanos;
- plaušu iekaisums (pneimonīts);
- aizsmakums (disfonija);
- aknu iekaisums, kas var izraisīt sliktu dūšu vai mazāku izsalkuma sajūtu (hepatīts);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināta aspartāta aminotransferāzes koncentrācija; paaugstināta alanīna aminotransferāzes koncentrācija);
- svīšana naktī;
- muskuļu sāpes (mialģija);
- nieru funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs);
- sāpīga urinēšana (dizūrija);
- kāju tūska (perifēra tūska);
- reakcija uz zāļu infūziju, kas var izraisīt drudzi vai pietvīkumu.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- imūnās reakcijas izraisīts mazs trombocītu skaits asinīs (imūnā trombocitopēnija);
- vairogdziedzera iekaisums (tireoidīts);
- samazināta hormonu sekrēcija virsnieru dziedzeros, kas var izraisīt nogurumu;
- nepietiekama hipofīzes aktivitāte, hipofīzes iekaisums;
- stāvoklis, kura gadījumā ir augsts cukura līmenis asinīs (1. tipa cukura diabēts);
- stāvoklis, kura gadījumā muskuļi kļūst vāji un viegli nogurdināmi (*myasthenia gravis*);
- galvas smadzeņu iekaisums (encefalīts);
- sirds muskuļa iekaisums (miokardīts);
- rētaudu veidošanās plaušās;
- resnās vai tievās zarnas iekaisums (kolīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- ādas iekaisums (dermatīts);
- sarkani, niezoši, sausi, zvīņaini sabiezējušas ādas plankumi (psoriāze);
- pūslīšu veidošanās uz ādas (pemfigoīds);
- muskuļu iekaisums (miozīts);
- locītavu iekaisums (imūnās sistēmas mediēts artrīts);
- nieru iekaisums (nefrīts), kas var samazināt urīna daudzumu;
- urīnpūšļa iekaisums (cistīts). Iespējamās pazīmes un simptomi ir bieža un (vai) sāpīga urinēšana, neatliekama vajadzība urinēt, asinis urīnā un sāpes vai spiediena sajūta vēdera lejasdaļā.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- bezcukura diabēts;
- acu iekaisums (uveīts);
- muguras un galvas smadzeņu apvalku iekaisums (meningīts);
- celiakija (kam raksturīgi tādi simptomi kā, piemēram, sāpes vēderā, caureja un vēdera uzpūšanās pēc glutēnu saturošu pārtikas produktu lietošanas uzturā);
- muskuļu iekaisums, kas izraisa sāpes vai stīvumu (reimātiskā polimialģija);

- muskuļu un asinsvadu iekaisums (polimiozīts);
- aizkuņģa dziedzera izdalīto gremošanas enzīmu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīnā mazspēja).

Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu “nav zināms” (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nervu iekaisums (Gijēna-Barē sindroms);
- muguras smadzeņu daļas iekaisums (transversais mielīts);
- aizkuņģa dziedzera gremošanas enzīmu trūkums vai samazināts daudzums (aizkuņģa dziedzera eksokrīnā mazspēja).

Par zemāk norādītajām papildu blakusparādībām, lietojot IMFINZI vienu pašu, ziņots klīniskajos pētījumos, kuros pacienti IMFINZI lietoja kombinācijā ar ķīmijterapiju (blakusparādību rašanās biežums un smaguma pakāpe mainās atkarībā no lietotajiem ķīmijterapijas līdzekļiem).

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits;
- mazs eritrocītu skaits;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- slikta dūša; vemšana; aizcietējums;
- matu izkrišana;
- ēstgribas zudums;
- noguruma vai vājuma sajūta;
- nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās (perifēra neiropātija).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits un drudža pazīmes (febrila neitropēnija);
- mutes dobuma vai lūpu iekaisums (stomatīts).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- mazs eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaits (pancitopēnija);
- sirdslēkme (akūts miokarda infarkts), kas var izraisīt sāpes vai diskomfortu (kas var izplatīties uz rokām, žokli, kaklu, muguru), elpas trūkumu, aukstus sviedrus, sliktu dūšu vai vemšanu, apreibuma vai ģībšanas sajūtu;
- trombs plaušās (plaušu embolija), kas var izraisīt tādus simptomus kā elpas trūkums, sāpes krūšu kurvī, straujāka elpošana nekā normāli vai ātrāka sirdsdarbība nekā normāli (lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientiem ar kuņģa vēzi vai gastroezofageālā savienojuma vēzi).

Reti (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asins trombs dziļajā vēnā (dziļo vēnu tromboze), parasti kājā, kas izraisa tādu simptomus kā kāju apsārtums/siltuma sajūta, sāpes vai pietūkums.

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lieto IMFINZI kombinācijā ar tremelimumabu un platīnu saturošu ķīmijterapiju, ir ziņots par šādām papildu blakusparādībām (blakusparādību biežums un smagums var būt atšķirīgs atkarībā no lietotajiem ķīmijterapijas līdzekļiem):

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs eritrocītu skaits;
- mazs leukocītu skaits;
- mazs trombocītu skaits asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- slikta dūša, vemšana, aizcietējums;
- matu izkrišana;
- noguruma sajūta vai vājums;

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs leukocītu skaits un drudža pazīmes (febrila neitropēnija);
- mazs eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaits (pancitopēnija);
- nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās (perifēra neiropātija);
- mutes dobuma vai lūpu iekaisums (stomatīts);
- patoloģisks aizkuņģa dziedzera funkcionālo testu rezultāts.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu “nav zināms” (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- caurums zarnā (zarnas perforācija).

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri IMFINZI lieto kombinācijā ar tremelimumabu, ir ziņots par šādām papildu blakusparādībām:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģisks aizkuņģa dziedzera funkcionālo testu rezultāts.

Citas blakusparādības, par kurām ziņots ar biežumu “nav zināms” (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- caurums zarnā (zarnas perforācija).

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja IMFINZI kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, kam sekoja IMFINZI ar olaparibu, tika ziņots par šādām papildu blakusparādībām, lietojot tikai IMFINZI:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- zems sarkano asins šūnu skaits;
- zems balto asins šūnu skaits (neitropēnija un leukopēnija);
- zems trombocītu skaits asinīs;
- samazināta izsalkuma sajūta;
- nervu iekaisums, kas izraisa nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās (perifēra neiropātija);
- slikta dūša; vemšana; aizcietējums;
- reibonis;
- galvassāpes;
- pārtikas garšas izmaiņas (disgeizija);
- elpas trūkums (aizdusa);
- mutes vai lūpu iekaisums (stomatīts);
- matu izkrišana;
- noguruma vai vājuma sajūta.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zems balto asins šūnu skaits ar drudzi (febrila neitropēnija);
- zems limfocītu, balto asins šūnu veida, līmenis;
- alerģiskas reakcijas;
- gremošanas traucējumi vai grēmas (dispepsija);
- asins receklis dziļā vēnā, parasti kāju vēnā (vēnu tromboze), kas var izraisīt tādus simptomus kā sāpes vai kāju pietūkums;
- sarkano asins šūnu ražošanas nespēja (pilnīga sarkano asins šūnu aplāzija), kas var izraisīt tādus simptomus kā elpas trūkums, nogurums, bāla āda vai paātrināta sirdsdarbība.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- zems sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu skaits (pancitopēnija).

Ja Jums ir jebkura no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IMFINZI

IMFINZI Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā, un par tā uzglabāšanu būs atbildīgs veselības aprūpes speciālists. Uzglabāšanas nosacījumi ir sekojoši:

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot, ja zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai tajās ir redzamas daļiņas.

Neizlietoto šķīdumu infūzijām nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IMFINZI satur

Aktīvā viela ir durvalumabs.

Katrs ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg durvalumaba.

Katrs flakons satur 500 mg durvalumaba 10 ml koncentrāta, vai 120 mg durvalumaba 2,4 ml koncentrāta.

Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80 (E 433), ūdens injekcijām.

IMFINZI ārējais izskats un iepakojums

IMFINZI koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) nesatur konservantus, ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām.

Tas ir pieejams iepakojumos pa vienam stikla flakonam ar 2,4 ml koncentrāta vai pa vienam stikla flakonam ar 10 ml koncentrāta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje

Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

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

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Sverige

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Infūzijas sagatavošana un ievadīšana

- Parenterāli ievadāmas zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni un krāsas izmaiņām. Koncentrāts ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums bez redzamām daļiņām. Izmetiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai ir redzamas daļiņas.
- Flakonu nedrīkst sakratīt.
- Paņemiet no flakona(-iem) nepieciešamo koncentrāta daudzumu un pārvietojiet to uz intravenozo maisu, kurā ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām, lai sagatavotu atšķaidīto šķīdumu, kura galīgā koncentrācija ir robežās no 1 līdz 15 mg/ml. Sajauciet atšķaidīto šķīdumu, saudzīgi grozot maisu.
- Pēc atšķaidīšanas zāles jālieto nekavējoties. Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sasaldēt. Atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta līdz 30 dienām 2°C līdz 8°C temperatūrā un līdz 24 stundām istabas temperatūrā (līdz 25°C) no sagatavošanas brīža.
- No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un produktu var uzglabāt ne ilgāk kā 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā vai 12 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C). Ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, produktu var uzglabāt tik ilgi, cik nosaka iepriekš aprakstītā ķīmiskā un fizikālā stabilitāte.
- Ja intravenozos maisus uzglabā ledusskapī, pirms lietošanas jāļauj, lai tie uzsilst līdz istabas temperatūrai. Šķīdums infūzijām jāievada intravenozi 1 stundu ilgā procedūrā, izmantojot sterilu 0,2 vai 0,22 mikronu iekšējo filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju.
- Caur to pašu infūziju līniju nedrīkst ievadīt citas zāles.
- IMFINZI ir paredzēts vienreizējai lietošanai. Viss flakonā atlikušais daudzums jāizmet.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.