

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

IMFINZI 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg durvalumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

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

500 mg durvalumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

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

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

#### Kissejtes tüdőrák (SCLC)

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

#### Biliaris traktus carcinoma (BTC)

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

#### Hepatocellularis carcinoma (HCC)

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

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

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

### PD-L1 meghatározás lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél

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

### Adagolás

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

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

Javallatok	Az IMFINZI javasolt adagja	Terápia időtartama
<b>Monoterápia</b>		
Lokálisan előrehaladott NSCLC	10 mg/ttkg 2 hetente vagy 1500 mg 4 hetente <sup>a</sup>	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig, vagy maximum 12 hónapig <sup>b</sup> .
HCC	1500 mg 4 hetente <sup>a</sup>	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.
<b>Kombinációs terápia</b>		
Metasztatikus NSCLC	Platinaalapú kemoterápia időtartama alatt: 1500 mg <sup>e</sup> , 75 mg tremelimumabbal <sup>c,d</sup> és platinaalapú kemoterápiával <sup>e</sup> kombinációban, 3 hetente (21 naponként) 4 cikluson (12 héten) keresztül.  Platinaalapú kemoterápia után: 1500 mg 4 hetente monoterápiaként, és a szövettani eredmény alapján pemetrexed fenntartó <sup>e,f</sup> kezelés 4 hetente.  Az IMFINZI mellett a 16. héten egy ötödik, 75 mg-os tremelimumab adagot <sup>g,h</sup> kell beadni.	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.
ES-SCLC	1500 mg <sup>i</sup> , kemoterápiával <sup>c</sup> kombinálva, 3 hetente (21 naponként) 4 ciklusban,  majd 1500 mg 4 hetente monoterápiaként.	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.
BTC	1500 mg <sup>j</sup> , kemoterápiával <sup>c</sup> kombinálva, 3 hetente (21 naponként) legfeljebb 8 ciklusban,	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.

Javallatok	Az IMFINZI javasolt adagja	Terápia időtartama
	majd 1500 mg 4 hetente monoterápiaként.	
HCC	1500 mg <sup>k</sup> IMFINZI egyszeri dózisban adott 300 mg <sup>k</sup> tremelimumabbal kombinációban az 1. kezelési ciklus 1. napján,  majd IMFINZI 4 hetente monoterápiaként.	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.

- <sup>a</sup> A 30 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél testtömeg alapú adagolást kell alkalmazni, amely ekvivalens a kéthetente adott 10 mg/ttkg vagy 4 hetente adott 20 mg/ttkg IMFINZI-monoterápiával, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.
- <sup>b</sup> Azoknál a klinikailag stabil állapotú betegeknél, akiknél a betegség progressziójának kezdeti bizonyítékai észlelhetők, javasolt a kezelés folytatása a betegség progressziójának megerősítéséig.
- <sup>c</sup> A 30 kg vagy kisebb testtömegű, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeknél testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 20 mg/ttkg IMFINZI-nek megfelelő adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot. A 34 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 1 mg/ttkg tremelimumab adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 34 kg-ot.
- <sup>d</sup> Az IMFINZI tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban történő alkalmazása esetén olvassa el a tremelimumab alkalmazási előírásában az adagolással kapcsolatos információkat.
- <sup>e</sup> Az IMFINZI kemoterápiával kombinációban történő alkalmazása esetén olvassa el az etopozid, a nab-paklitaxel, a gemcitabin, a pemetrexed és a karboplatin vagy a ciszplatin alkalmazási előírásában az adagolással kapcsolatos információkat.
- <sup>f</sup> Azoknál a nem laphámsejtes carcinómában szenvedő betegeknél, akik a kezelés platinaalapú kemoterápiás fázisában pemetrexedet és karboplatint/ciszplatin kaptak, fontolja meg a pemetrexed fenntartó kezelést.
- <sup>g</sup> Az adag(ok) beadásának elhalasztása esetén egy ötödik tremelimumab adag is beadható az IMFINZI mellett a 16. hét után.
- <sup>h</sup> Ha a betegek kevesebb, mint 4 ciklus platinaalapú kemoterápiát kapnak, a fennmaradó tremelimumab ciklusokat (legfeljebb 5-öt) az IMFINZI mellett, a platinaalapú kemoterápia utáni szakaszban kell beadni.
- <sup>i</sup> A 30 kg vagy annál kisebb testtömegű ES-SCLC-ben szenvedő betegek esetében az IMFINZI-t a testtömeg alapján, 20 mg/ttkg dózisban kell adagolni. Kemoterápiával kombinálva 3 hetente (21 naponta) kell beadni, melyet 20 mg/ttkg dózisú monoterápia követ 4 hetente, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.
- <sup>j</sup> A 36 kg vagy annál kisebb testtömegű BTC-ben szenvedő betegek esetében az IMFINZI-t a testtömeg alapján, 20 mg/ttkg dózisban kell adagolni. Kemoterápiával kombinálva 3 hetente (21 naponta) kell beadni, melyet 20 mg/ttkg dózisú monoterápia követ 4 hetente, amíg a testtömeg meg nem haladja a 36 kg-ot.
- <sup>k</sup> A 30 kg vagy kisebb testtömegű, HCC-ben szenvedő betegeknél testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 20 mg/ttkg IMFINZI-nek megfelelő adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot. A 40 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél testtömegalapú adagolást kell alkalmazni, ami 4 mg/ttkg tremelimumabnak megfelelő adagot jelent, amíg a testtömeg meg nem haladja a 40 kg-ot.

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

Az immunmediált mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.4 pont). Amennyiben tremelimumabbal kombinációban kerül alkalmazásra, a tremelimumab alkalmazási előírását is el kell olvasni.

**2. táblázat: Az IMFINZI-kezelésnél vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-kezelésnél végrehajtandó módosítások és a mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlások**

Mellékhatások	Súlyosság <sup>a</sup>	A kezelés módosítása	Eltérő utasítás hiányában kortikoszteroid-kezelés
Immunmediált pneumonitis/interstitialis tüdőbetegség	2. fokozatú	A kezelés felfüggesztése	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. vagy 4. fokozatú	A kezelés leállítása	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés, majd fokozatos csökkentése
Immunmediált hepatitis	GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 3 - ≤ 5 × ULN vagy az összbilirubin > 1,5 - ≤ 3 × ULN	A kezelés felfüggesztése	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 5 - ≤ 10 × ULN	Az IMFINZI kezelés felfüggesztése és (adott esetben) a tremelimumab-kezelés leállítása	
	Egyidejűleg GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 3 × ULN és az összbilirubin > 2 × ULN <sup>b</sup>	A kezelés leállítása	
	GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 10 × ULN vagy az összbilirubin > 3 × ULN		
Immunmediált hepatitis HCC esetén (vagy a máj abnormális kiindulási értékekkel társuló másodlagos daganatos érintettsége esetén) <sup>c</sup>	GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 2,5 - ≤ 5 × BLV és ≤ 20 × ULN	A kezelés felfüggesztése	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 5 - 7 × BLV és ≤ 20 × ULN vagy ezzel egyidejűleg GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) 2,5 - 5 × BLV és ≤ 20 × ULN és az összbilirubin > 1,5 - < 2 × ULN <sup>b</sup>	Az IMFINZI kezelés felfüggesztése és (adott esetben) a tremelimumab-kezelés leállítása	

Mellékhatások	Súlyosság <sup>a</sup>	A kezelés módosítása	Eltérő utasítás hiányában kortikoszteroid-kezelés
	GPT (ALAT) vagy GOT (ASAT) > 7 × BLV vagy > 20 × ULN, amelyik előbb bekövetkezik, vagy a bilirubin > 3 × ULN	A kezelés leállítása	
Immunmediált colitis vagy diarrhoea	2. fokozatú	A kezelés felfüggesztése	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. fokozatú, IMFINZI-monoterápia esetén	A kezelés felfüggesztése	
	3. fokozatú, IMFINZI + tremelimumab esetén	A kezelés leállítása	
	4. fokozatú	A kezelés leállítása	
Bélperforáció <sup>d</sup>	Bármely fokozatú	A kezelés leállítása	Bélperforáció gyanúja esetén azonnali sebészeti konzultáció szükséges
Immunmediált hyperthyreosis, thyroiditis	2.-4. fokozatú	A kezelés felfüggesztése, amíg a beteg állapota klinikailag stabil nem lesz	Tüneti kezelés, lásd 4.8 pont
Immunmediált hypothyreosis	2.-4. fokozatú	Nincs változás	Pajzsmirigyhormonpótlás elkezdése, ahogy az klinikailag indokolt
Immunmediált mellékvese-elégtelenség vagy hypophysitis/hypopituitarismus	2.-4. fokozatú	A kezelés felfüggesztése, amíg a beteg állapota klinikailag stabil nem lesz	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése, és hormonpótlás, ahogy az klinikailag indokolt
Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus	2.-4. fokozatú	Nincs változás	Inzulin-kezelés elkezdése, ahogy az klinikailag indokolt

Mellékhatások	Súlyosság <sup>a</sup>	A kezelés módosítása	Eltérő utasítás hiányában kortikoszteroid-kezelés
Immunmediált nephritis	2. fokozatú, a szérum kreatininszint > 1,5 - 3 × (ULN vagy a kiindulási érték)	A kezelés felfüggesztése	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. fokozatú, a szérum kreatininszint > 3 × kiindulási érték vagy > 3-6 × ULN; 4. fokozatú, a szérum kreatininszint > 6 × ULN	A kezelés leállítása	
Immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot)	2. fokozatú > 1 hétig	A kezelés felfüggesztése	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. fokozatú		
	4. fokozatú	A kezelés leállítása	
Immunmediált myocarditis	2.-4. fokozatú	A kezelés leállítása	Napi 2-4 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése <sup>e</sup>
Immunmediált myositis/polymyositis	2. vagy 3. fokozatú	A kezelés felfüggesztése <sup>f</sup>	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	4. fokozatú	A kezelés leállítása	
Infúzióval összefüggő reakciók	1. vagy 2. fokozatú	Az infúzió megszakítása vagy az infúzió sebességének lecsökkentése	A későbbi infúziós reakciók profilaxisára premedikáció mérlegelhető
	3. vagy 4. fokozatú	A kezelés leállítása	
Fertőzés	3. vagy 4. fokozatú	A kezelés felfüggesztése, amíg a beteg állapota klinikailag stabil nem lesz	

<b>Mellékhatások</b>	<b>Súlyosság<sup>a</sup></b>	<b>A kezelés módosítása</b>	<b>Eltérő utasítás hiányában kortikoszteroid-kezelés</b>
Immunmediált myasthenia gravis	2.-4. fokozatú	A kezelés leállítása	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
Immunmediált myelitis transversa	Bármely fokozatú	A kezelés leállítása	Napi 1–2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd annak fokozatos csökkentése
Immunmediált meningitis	2. fokozatú	A kezelés felfüggesztése	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. vagy 4. fokozatú	A kezelés leállítása	
Immunmediált encephalitis	2.-4. fokozatú	A kezelés leállítása	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
Immunmediált Guillain–Barré-szindróma	2.-4. fokozatú	A kezelés leállítása	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
Egyéb immunmediált mellékhatások <sup>h</sup>	2. vagy 3. fokozatú	A kezelés felfüggesztése	Napi 1-2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	4. fokozatú	A kezelés leállítása	
Nem immunmediált mellékhatások	2. és 3. fokozatú	A kezelés felfüggesztése, amíg a súlyossági fokozat $\leq 1$ -re csökken vagy visszatér a kiindulási értékre	
	4. fokozatú	A kezelés leállítása <sup>g</sup>	

<sup>a</sup> A Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) 4.03 verzió. GPT: glutamát-piruvát-transzamináz (angolszász nyelvterületen alanin-aminotranszferáz, ALAT); GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz (angolszász nyelvterületen)



aszpartát-aminotranszferáz, ASAT); ULN: a normálérték felső határa (upper limit of normal); BLV: kiindulási érték (baseline value).

- <sup>b</sup> Azon betegeknél, akiknél egyéb ok áll a háttérben, kövesse a GOT vagy GPT szintjének bilirubinszint-emelkedéssel nem társult növekedésére vonatkozó ajánlásokat.
- <sup>c</sup> Azon betegeknél, akiknél a máj érintettsége áll fenn, ha a GOT és GPT kiindulási értéke kisebb vagy egyenlő, mint az ULN, a durvalumab-kezelést a májérintettség nélküli hepatitis kezelésére vonatkozó ajánlások alapján fel kell függeszteni vagy le kell állítani.
- <sup>d</sup> A mellékhatás kizárólag a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-kezeléshez köthető.
- <sup>e</sup> Amennyiben a kortikoszteroidok ellenére 2-3 nap alatt nincs javulás, haladéktalanul kiegészítő immunszuppresszív terápiát kell kezdeni. A rendeződést követően (0. fokozat) a kortikoszteroid fokozatos leépítését kell elkezdni, és legalább egy hónapon keresztül folytatni.
- <sup>f</sup> Végleg abba kell hagyni az IMFINZI adását, amennyiben a mellékhatás 30 napon belül nem rendeződik  $\leq$  1-es fokozatúra, vagy amennyiben légzési elégtelenség tünetei mutatkoznak.
- <sup>g</sup> A 4. fokozatú laboratóriumi eltérések kivételével, melyek esetében a kísérő klinikai jelek/tünetek és klinikai megfontolás alapján kell a kezelés leállításáról dönteni.
- <sup>h</sup> Beleértve az immun-thrombocytopeniát, pancreatitist, immunmediált arthritist, uveitist és nem fertőző cystitist.

A gyanított immunmediált mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb etiológiák kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján az IMFINZI- és/vagy tremelimumab-kezelést fel kell függeszteni és kortikoszteroidokat kell alkalmazni. Ha állapotromlás következik be, vagy nincs javulás, mérlegelni kell a kortikoszteroidok adagjának növelését és/vagy kiegészítő, szisztémásan adott immunszuppresszánsok alkalmazását. Legalább 1. fokozatúvá történő javuláskor a kortikoszteroid fokozatos leépítését kell elkezdni, és legalább 1 hónapig kell azt folytatni. A kezelés felfüggesztése után 12 héten belül az IMFINZI és/vagy tremelimumab adása folytatható, ha a mellékhatások  $\leq$  1. fokozatúvá javultak, és a kortikoszteroid dózisa napi  $\leq$  10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékűre lett csökkentve. Az IMFINZI és tremelimumab adását végleg abba kell hagyni ismétlődő 3. fokozatú (súlyos) immunmediált mellékhatások esetén és bármely 4. fokozatú (életveszélyes) immunmediált mellékhatás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endokrin betegségeket.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

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

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Májkárosodás*

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

### Gyermekek és serdülők

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

#### Az alkalmazás módja

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

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

#### IMFINZI kemoterápiával kombinációban

Amennyiben az IMFINZI-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, az IMFINZI-t a kemoterápiát megelőzően, ugyanazon a napon kell beadni.

#### IMFINZI tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban

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

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

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

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

#### IMFINZI tremelimumabbal kombinációban

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

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

#### Nyomonkövethetőség

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

#### Immunmediált pneumonitis

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált pneumonitis vagy intersticiális tüdőbetegség fordult elő (lásd 4.8 pont).

#### Pneumonitis és irradiációs pneumonitis

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

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

#### Immunmediált hepatitis

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált hepatitis fordult elő (lásd 4.8 pont). A kezelés megkezdése előtt, valamint minden további infúzió beadása előtt ellenőrizni kell a glutamát-piruvát-transzamináz-, a glutamát-oxalacetát-transzamináz-, az összbilirubin- és az alkalikus foszfatáz-szintet. Ezen felül, ha a klinikai állapot értékelése azt megkívánja, további ellenőrzések elvégzését fontolóra kell venni. Az immunmediált hepatitist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

#### Immunmediált colitis

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált colitis vagy diarrhoea fordult elő (lásd 4.8 pont). Az IMFINZI-t tremelimumabbal kombinációban kapó betegeknél gyógyszer mellékhatásként bélperforációról és vastagbél-perforációról számoltak be. A betegeket a colitis/hasmenés és a bélperforáció okozta jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében monitorozni kell, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

#### Immunmediált endokrin betegségek

##### Immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyreoiditis

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyreoiditis fordult elő, és a hypothyreosist hyperthyreosis követheti (lásd 4.8 pont). A kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros pajzsmirigyfunkciós vizsgálati eredményeket. Az immunmediált hypothyreosist, hyperthyreosist és thyreoiditist a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

##### Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a mellékvesekéreg-elégtelenségre utaló klinikai jeleket és tüneteket. Tünetekkel járó mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

##### Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus

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

##### Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél immunmediált hypophysitis vagy hypopituitarismus fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hypophysitisre vagy hypopituitarismusra utaló klinikai jeleket és tüneteket.

Tünetekkel járó hypophysitis vagy hypopituitarismus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

#### Immunmediált nephritis

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált nephritis fordult elő (lásd 4.8 pont). Az IMFINZI- vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-kezelés előtt és rendszeres időközönként alatta is, valamint, ahogy a betegek klinikai vizsgálata alapján indokolt, a betegeknél monitorozni kell a kóros vesefunkciós vizsgálati eredményeket, és azt a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

#### Immunmediált bőrkiütés

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot) fordult elő (lásd 4.8 pont). A PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél Stevens-Johnson-szindrómás vagy toxikus epidermalis necrolysis eseteket jelentettek. A betegeknél monitorozni kell a bőrkiütés vagy a dermatitis okozta jeleket és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

#### Immunmediált myocarditis

Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél immunmediált myocarditis fordult elő, amely fatális kimenetelű is lehet (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell az immunmediált myocarditisra utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

#### Immunmediált pancreatitis

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

#### Egyéb immunmediált mellékhatások

Az IMFINZI vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI hatásmechanizmusára való tekintettel egyéb, potenciális immunmediált mellékhatások jelentkezhetnek. Az IMFINZI-monoterápiával vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-vel kezelt betegeknél a következő immunrendszeri mellékhatásokat észlelték: myasthenia gravis, myelitis transversa, myositis, polymyositis, meningitis, encephalitis, Guillain–Barré-szindróma, immun thrombocytopenia, immunmediált arthritis, uveitis és nem fertőző cystitis (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a jelek és tünetek megjelenésére, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

#### Infúzióval összefüggő reakciók

A betegeknél monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciókra utaló jeleket és tüneteket. Az IMFINZI-t vagy a tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-t kapó betegeknél súlyos, infúzióval összefüggő reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az infúzióval összefüggő reakciókat a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

#### Meglévő autoimmun betegségben szenvedő betegek

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

### Betegségsspecifikus óvintézkedés (BTC)

#### Cholangitis és epeúti fertőzések

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

#### Metasztatikus NSCLC

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

#### A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

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

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

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

Formális farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat nem végeztek a durvalumabban. Mivel a durvalumab elsődleges eliminációs útvonala a reticuloendothelialis rendszeren vagy a célpont mediálta eloszláson keresztüli fehérje katabolizmus, ezért nem várhatók metabolikus gyógyszerkölsönhatások. A CASPIAN vizsgálatban értékelték a durvalumab és a kemoterápia közötti farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatásokat, és arra a következtetésre jutottak, hogy a durvalumabban történő egyidejű kezelés nem befolyásolta az etopozid, a karboplatin és a ciszplatin farmakokinetikáját. Továbbá a populációs farmakokinetikai analízis alapján az egyidejűleg alkalmazott kemoterápia nem befolyásolta jelentősen a durvalumab farmakokinetikáját. A durvalumabban és platinaalapú kemoterápiával kombinációban adott tremelimumab farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatásait a POSEIDON vizsgálatban értékelték, ahol egyidejű kezelés során a tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaxel, gemcitabin, pemetrexed, karboplatin vagy ciszplatin között nem mutattak ki klinikailag jelentős farmakokinetikai kölsönhatásokat.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

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

### Terhesség

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

### Szoptatás

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

### Termékenység

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

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

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

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

#### IMFINZI, monoterápiaként alkalmazva

Az IMFINZI biztonságossága monoterápiaként 4045, különböző tumorban szenvedő beteg összesített adatain alapul. Az IMFINZI-t 2 hetenkénti 10 mg/ttkg-os, 4 hetenkénti 20 mg/ttkg-os vagy 4 hetenkénti 1500 mg-os dózisban alkalmazták. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások közé tartoztak a köhögés/produktív köhögés (18,7%), hasmenés (16,1%), bőrkiütés (15,5%), arthralgia (13,8%), láz (13,0%), hasi fájdalom (13,0%), felső légúti fertőzések (12,1%), pruritus (11,4%) és a hypothyreosis (10,9%). A leggyakoribb (> 2%) az Egyesült Államok Onkológiai Intézetének nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) szerinti  $\geq 3$ . fokozatú mellékhatások a pneumonia (3,6%) és az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,9%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 3,7%-ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a pneumonitis (0,9%) és a pneumonia (0,7%) voltak.

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

Az IMFINZI HCC-ben szenvedő betegek kezelésében monoterápiában való alkalmazásának biztonságosságát 492 beteg adatai alapján állapították meg és ez összhangban volt az IMFINZI-monoterápiára vonatkozó összevont adathalmazban (N = 4045) tapasztalt összesített biztonságossági profillal. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások közé tartoztak az emelkedett GOT-szint/emelkedett GPT-szint (20,3%), hasi fájdalom (17,9%), hasmenés (15,9%), pruritus (15,4%) és bőrkiütés (15,2%). A leggyakoribb (> 2%)  $\geq 3$ . fokozatú mellékhatások az emelkedett GOT-szint/GPT-szint (8,1%) és hasi fájdalom (2,2%) voltak.

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

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

#### IMFINZI, kemoterápiával kombinációban alkalmazva

Az IMFINZI kemoterápiával kombinációban történő alkalmazásának biztonságossági profilja 2 vizsgálatba (TOPAZ-1 és CASPIAN) bevont 603 beteg összesített adatain alapul. A leggyakoribb (> 10%) mellékhatások a neutropenia (53,1%), anaemia (43,9%), hányinger (37,5%), fáradtság (36,8%), thrombocytopenia (28,0%), székrekedés (25,4%), csökkent étvágy (22,6%), hasi fájdalom (18,4%), alopecia (18,4%), leukopenia (17,2%), hányás (16,9%), láz (15,1%), bőrkiütés (14,8%), hasmenés (13,8%), emelkedett glutamát-oxalacetát-transzaminázszint vagy emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (10,9%), köhögés/productív köhögés (10,8%) és pruritus (10,4%) voltak. A leggyakoribb (> 2%) NCI-CTCAE  $\geq 3$ . fokozatú mellékhatások a neutropenia (35,2%), anaemia (17,4%), thrombocytopenia (11,1%), leukopenia (7,1%), fáradtság (5,0%), lázas neutropenia (3,0%), emelkedett glutamát-oxalacetát-transzaminázszint vagy emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (2,8%) és pneumonia (2,5%) voltak.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 2,0%-ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatás a fáradtság (0,3%) volt.

Az IMFINZI-kezelést a betegek 29,2%-ánál halasztották el vagy szakították meg a mellékhatások miatt. A leggyakoribb mellékhatások, amelyek az adagolás elhalasztásához vagy megszakításához vezettek, a neutropenia (17,1%), az anaemia (3,8%), a thrombocytopenia (4,3%), a leukopenia (3,5%), a fáradtság (1,7%) és a láz (1,3%) voltak.

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

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

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

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

### IMFINZI, 300 mg tremelimumabbal kombinációban alkalmazva

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

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

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

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

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatállományában lévő (N=4045), valamint a kemoterápiával kombinált IMFINZI-vel kezelt betegeknél (N=603) jelentkező mellékhatások incidenciáját sorolja fel. Ha nincs másként jelezve, a 4. táblázatban azon betegeknél tapasztalt mellékhatások incidenciája szerepel, akiket a POSEIDON vizsgálatban 75 mg tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált IMFINZI-vel kezeltek (N=330), illetve amelyeket azon HCC-poolba tartozó betegeknél tapasztaltak, akiket egyszeri 300 mg dózisban alkalmazott tremelimumabbal kombinált IMFINZI-vel kezeltek (N=462). A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek megadásra. Minden egyes gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória meghatározása az alábbi: nagyon gyakori ( $\geq$  1/10), gyakori ( $\geq$  1/100 - < 1/10), nem gyakori ( $\geq$  1/1000 - < 1/100), ritka ( $\geq$  1/10 000 - < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

### **3. táblázat Az IMFINZI-vel kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások**

	<b>IMFINZI-monoterápia</b>	<b>Kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI</b>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>		
Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzések <sup>a</sup>	
Gyakori	Pneumonia <sup>b,c</sup> , influenza, orális candidiasis, fogászati és orális légyrészfertőzések <sup>d</sup>	Pneumonia <sup>b,c</sup> , felső légúti fertőzések <sup>a</sup>
Nem gyakori		Orális candidiasis, influenza, fogászati és orális légyrészfertőzések <sup>d</sup>
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori		Anaemia, leukopenia <sup>e</sup> , neutropenia <sup>f</sup> , thrombocytopenia <sup>g</sup>
Gyakori		Lázás neutropenia, pancytopenia <sup>c</sup>
Ritka	Immun thrombocytopenia <sup>c</sup>	



<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Hypothyreosis <sup>h</sup>	
Gyakori	Hyperthyreosis <sup>i</sup>	Mellékvesekéreg-elégtelenség, hyperthyreosis <sup>i</sup> , hypothyreosis <sup>h</sup>
Nem gyakori	Thyreoiditis <sup>j</sup> , mellékvesekéreg-elégtelenség	Thyreoiditis <sup>j</sup> , 1-es típusú diabetes mellitus
Ritka	1-es típusú diabetes mellitus, hypophysitis/hypopituitarismus, diabetes insipidus	
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>		
Ritka	Uveitis	Uveitis
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori		Csökkent étvágy
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Gyakori		Perifériás neuropathia <sup>k</sup>
Ritka	Myasthenia gravis, meningitis <sup>l</sup>	
Nem ismert	Nem fertőző encephalitis <sup>m</sup> , Guillain-Barré-szindróma, myelitis transversa <sup>n</sup>	
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		
Nem gyakori	Myocarditis	
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Köhögés/produktív köhögés	Köhögés/produktív köhögés
Gyakori	Pneumonitis <sup>c</sup> , dysphonia	Pneumonitis
Nem gyakori	Interstitialis tüdőbetegség	Interstitialis tüdőbetegség, dysphonia
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Hasmenés, hasi fájdalom <sup>o</sup>	Hasmenés, hasi fájdalom <sup>o</sup> , székrekedés, hányinger, hányás
Gyakori		Stomatitis <sup>p</sup>
Nem gyakori	Colitis <sup>q</sup> , pancreatitis <sup>f</sup>	Colitis <sup>q</sup> , pancreatitis <sup>f</sup>
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>		
Nagyon gyakori		Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint vagy emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint <sup>s</sup>
Gyakori	Hepatitis <sup>c,t</sup> , emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint vagy emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint <sup>c,s</sup>	Hepatitis <sup>c,t</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
Nagyon gyakori	Bőrkiütés <sup>u</sup> , pruritus	Bőrkiütés <sup>u</sup> , alopecia, pruritus
Gyakori	Éjszakai verejtékezés	Dermatitis
Nem gyakori	Dermatitis, psoriasis, pemphigoid <sup>v</sup>	Pemphigoid <sup>v</sup> , éjszakai verejtékezés, psoriasis
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
Nagyon gyakori	Arthralgia	
Gyakori	Myalgia	Myalgia, arthralgia
Nem gyakori	Myositis	Immunmediált arthritis
Ritka	Polymyositis <sup>w</sup> , immunmediált arthritis	
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>		
Gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria	Emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria
Nem gyakori	Nephritis <sup>x</sup>	
Ritka	Nem fertőző cystitis	
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
Nagyon gyakori	Láz	Láz, fáradtság <sup>y</sup>

Gyakori	Perifériás oedema <sup>z</sup>	Perifériás oedema <sup>z</sup>
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>		
Gyakori	Infúzióval összefüggő reakció <sup>aa</sup>	Infúzióval összefüggő reakció <sup>aa</sup>

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

- <sup>a</sup> beleértve: laryngitis, nasopharyngitis, peritonsillaris abscessus, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis és felső légúti fertőzés.
- <sup>b</sup> beleértve: pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, adenovirus pneumonia, bakteriális pneumonia, cytomegalovírus pneumonia, haemophilus pneumonia, pneumococcus pneumonia, streptococcus pneumonia, candida pneumonia és legionella pneumonia.
- <sup>c</sup> beleértve a fatális kimenetelt is.
- <sup>d</sup> beleértve: gingivitis, orális fertőzés, periodontitis, dentalis pulpitis, fogtályog és fogfertőzés.
- <sup>e</sup> beleértve: leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.
- <sup>f</sup> beleértve: neutropenia és csökkent neutrophilszám.
- <sup>g</sup> beleértve: thrombocytopenia és csökkent vérlemezkészám.
- <sup>h</sup> beleértve: autoimmun hypothyreosis, hypothyreosis, immunmediált hypothyreosis, emelkedett vér thyreoidea-stimuláló hormonszint.
- <sup>i</sup> beleértve: hyperthyreosis, Basedow-kór, immunmediált hyperthyreosis és csökkent thyreoidea-stimuláló hormonszint.
- <sup>j</sup> beleértve: autoimmun thyreoiditis, immunmediált thyreoiditis, thyreoiditis, szubakut thyreoiditis.
- <sup>k</sup> beleértve: perifériás neuropathia, paraesthesia és perifériás szenzoros neuropathia.
- <sup>l</sup> beleértve: meningitis és nem fertőző meningitis.
- <sup>m</sup> az AstraZeneca által szponzorált, folyamatban lévő klinikai vizsgálatokból származó, az összevont adathalmazon kívül jelentett gyakoriság ritka és fatális kimenetelű eseményt foglal magába.
- <sup>n</sup> az eseményekről a forgalomba hozatal utáni adatok alapján számoltak be.
- <sup>o</sup> beleértve: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és lágyéki fájdalom.
- <sup>p</sup> beleértve: stomatitis és nyálkahártya-gyulladás.
- <sup>q</sup> beleértve: colitis, enteritis, enterocolitis és proctitis.
- <sup>r</sup> beleértve: pancreatitis és akut pancreatitis.
- <sup>s</sup> beleértve: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett májenzimszint és emelkedett transzaminázszint.
- <sup>t</sup> beleértve: hepatitis, autoimmun hepatitis, toxikus hepatitis, hepatocellularis károsodás, akut hepatitis, hepatotoxicitás és immunmediált hepatitis.
- <sup>u</sup> beleértve: erythematosus bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustulosus bőrkiütés, erythema, ekcéma és bőrkiütés.
- <sup>v</sup> beleértve: pemphigoid, bullosus dermatitis és pemphigus. A befejezett és a folyamatban lévő vizsgálatokban jelentett gyakorisága: nem gyakori.
- <sup>w</sup> polymyositist (fatális) egyetlen IMFINZI-vel kezelt betegnél figyeltek meg az egyik folyamatban lévő, szponzorált klinikai vizsgálatban, az összevont adathalmazon kívül.
- <sup>x</sup> beleértve: autoimmun nephritis, tubulointerstitialis nephritis, nephritis, glomerulonephritis és membranous glomerulonephritis.
- <sup>y</sup> beleértve: fáradtság és asthenia.
- <sup>z</sup> beleértve: perifériás oedema és perifériás duzzanat.
- <sup>aa</sup> beleértve: infúzióval összefüggő reakció és az adagolás napján vagy 1 nappal az adagolás után megjelenő urticaria.

#### 4. táblázat A tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI-vel kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások

	IMFINZI 75 mg tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban	IMFINZI 300 mg tremelimumabbal kombinációban
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>		
Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzések <sup>a</sup> , pneumonia <sup>b</sup>	

Gyakori	Influenza, oralis candidiasis	Felső légúti fertőzések <sup>a</sup> , pneumonia <sup>b</sup> , influenza, dentális és oralis lágyrészfertőzések <sup>c</sup>
Nem gyakori	Dentális és oralis lágyrészfertőzések <sup>c</sup>	Oralis candidiasis
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Anaemia <sup>d</sup> , neutropenia <sup>d,e</sup> , thrombocytopenia <sup>d,f</sup> , leukopenia <sup>d,g</sup>	
Gyakori	Lázás neutropenia <sup>d</sup> , pancytopenia <sup>d</sup>	
Nem gyakori	Immun thrombocytopenia	
Nem ismert		Immun thrombocytopenia <sup>h</sup>
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Hypothyreosis <sup>i</sup>	Hypothyreosis <sup>i</sup>
Gyakori	Hyperthyreosis <sup>j</sup> , mellékvesekéreg-elégtelenség, hypopituitarismus/hypophysitis, thyreoiditis <sup>k</sup>	Hyperthyreosis <sup>j</sup> , thyreoiditis <sup>k</sup> , mellékvesekéreg-elégtelenség
Nem gyakori	Diabetes insipidus, 1-es típusú diabetes mellitus	Hypopituitarismus/Hypophysitis
Nem ismert		Diabetes insipidus <sup>h</sup> , 1-es típusú diabetes mellitus <sup>h</sup>
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>		
Nem gyakori	Uveitis	
Ritka		Uveitis <sup>h</sup>
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy <sup>d</sup>	
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Gyakori	Perifériás neuropathia <sup>d,l</sup>	
Nem gyakori	Encephalitis <sup>m</sup>	Myasthenia gravis, meningitis
Nem ismert	Myasthenia gravis <sup>n</sup> , Guillain–Barré-szindróma <sup>n</sup> , meningitis <sup>n</sup>	Guillain–Barré-szindróma <sup>h</sup> , encephalitis <sup>h</sup>
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		
Nem gyakori	Myocarditis <sup>o</sup>	Myocarditis
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Köhögés/produktív köhögés	Köhögés/produktív köhögés
Gyakori	Pneumonitis <sup>p</sup> , dysphonia	Pneumonitis <sup>p</sup>
Nem gyakori	Interstitialis tüdőbetegség	Dysphonia, interstitialis tüdőbetegség
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Hányinger <sup>d</sup> , hasmenés, székrekedés <sup>d</sup> , hányás <sup>d</sup>	Hasmenés, hasi fájdalom <sup>q</sup>
Gyakori	Stomatitis <sup>d,r</sup> , emelkedett amilázszint, hasi fájdalom <sup>q</sup> , emelkedett lipázszint, colitis <sup>s</sup> , pancreatitis <sup>t</sup>	Emelkedett lipázszint, emelkedett amilázszint, colitis <sup>s</sup> , pancreatitis <sup>t</sup>
Nem ismert	Bélperforáció <sup>n</sup> , vastagbél-perforáció <sup>n</sup>	Bélperforáció <sup>h</sup> , vastagbél-perforáció <sup>h</sup>
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>		
Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint <sup>u</sup>	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint/emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint <sup>u</sup>
Gyakori	Hepatitis <sup>v</sup>	Hepatitis <sup>v</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
Nagyon gyakori	Alopecia <sup>d</sup> , bőrkiütés <sup>w</sup> , pruritus	Bőrkiütés <sup>w</sup> , pruritus
Gyakori		Dermatitis <sup>x</sup> , éjszakai verejtékezés
Nem gyakori	Dermatitis, éjszakai verejtékezés, pemphigoid	Pemphigoid
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		

Nagyon gyakori	Arthralgia	
Gyakori	Myalgia	Myalgia
Nem gyakori	Myositis, polymyositis, immunmediált arthritis <sup>n</sup>	Myositis, polymyositis, immunmediált arthritis
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>		
Gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria	Emelkedett kreatininszint a vérben, dysuria
Nem gyakori	Nephritis, nem fertőző cystitis	Nephritis <sup>y</sup>
Nem ismert		Nem fertőző cystitis <sup>h</sup>
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
Nagyon gyakori	Fáradtság <sup>d</sup> , láz	Láz, perifériás oedema <sup>z</sup>
Gyakori	Perifériás oedema <sup>z</sup>	
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>		
Gyakori	Infúzióval összefüggő reakció <sup>aa</sup>	Infúzióval összefüggő reakció <sup>aa</sup>

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

<sup>b</sup> Beleértve: pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia és bakteriális pneumonia.

<sup>c</sup> Beleértve: periodontitis, dentális pulpitis, fogtályog és fogfertőzés.

<sup>d</sup> Kizárólag a POSEIDON vizsgálatban kemoterápia mellett megfigyelt mellékhatások.

<sup>e</sup> Beleértve: neutropenia és csökkent neutrophilszám.

<sup>f</sup> Beleértve: csökkent vérlemezkeszám és thrombocytopenia.

<sup>g</sup> Beleértve: leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám.

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

<sup>i</sup> Beleértve: megnövekedett vér thyreoidea-stimuláló hormonszint, hypothyreosis és immunmediált hypothyreosis.

<sup>j</sup> Beleértve: csökkent vér thyreoidea-stimuláló hormonszint és hyperthyreosis.

<sup>k</sup> Beleértve: autoimmun thyroiditis, immunmediált thyroiditis, thyroiditis és szubakut thyroiditis.

<sup>l</sup> Beleértve: Perifériás neuropathia, parasthesia és perifériás szenzoros neuropathia.

<sup>m</sup> Beleértve: encephalitis és autoimmun encephalitis.

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

<sup>o</sup> Beleértve: autoimmun myocarditis.

<sup>p</sup> Beleértve: immunmediált pneumonitis és pneumonitis.

<sup>q</sup> Beleértve: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és lágyéki fájdalom.

<sup>r</sup> Beleértve: nyálkahártya-gyulladás és stomatitis.

<sup>s</sup> Beleértve: colitis, enteritis és enterocolitis.

<sup>t</sup> Beleértve: autoimmun pancreatitis, pancreatitis és akut pancreatitis.

<sup>u</sup> Beleértve: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálcetát-transzaminázszint, emelkedett májenzimszint és emelkedett transzaminázszint.

<sup>v</sup> Beleértve: autoimmun hepatitis, hepatitis, hepatocellularis károsodás, hepatotoxicitás, akut hepatitis és immunmediált hepatitis.

<sup>w</sup> Beleértve: eczema, erythema, bőrkiütés, maculosus bőrkiütés, maculo-papulosus bőrkiütés, papulosus bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és pustulosus bőrkiütés.

<sup>x</sup> Beleértve: dermatitis és immunmediált dermatitis.

<sup>y</sup> Beleértve: autoimmun nephritis és immunmediált nephritis.

<sup>z</sup> Beleértve: perifériás oedema és perifériás duzzanat.

<sup>aa</sup> Beleértve: infúzióval összefüggő reakció és urticaria.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

Az IMFINZI immunmediált mellékhatásokkal társul. Ezek többsége, köztük a súlyos reakciók is a megfelelő gyógyszeres kezelés elkezdése és/vagy a kezelés módosítása után megszűntek. Az alábbi, immunmediált mellékhatásokra vonatkozó adatok az IMFINZI-monoterápiával kezelt 4045 beteg összevont biztonságossági adatbázisának adatait tükrözik, mely tartalmazza a PACIFIC vizsgálatot és további vizsgálatokat, melyeket különböző szolid tumorokban szenvedő betegekkel végeztek, olyan

javallatokra, melyekre a durvalumab nem engedélyezett. Az IMFINZI-t az összes vizsgálatban 2 hetenkénti 10 mg/ttkg-os, 4 hetenkénti 20 mg/ttkg-os vagy 3 vagy 4 hetenkénti 1500 mg-os dózisban alkalmazták. Az IMFINZI kemoterápiával kombinált alkalmazása esetén jelentkező jelentős mellékhatásokra vonatkozó információk akkor kerülnek bemutatásra, ha klinikailag releváns különbségek mutatkoztak az IMFINZI-monoterápiához képest.

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

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

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

#### Immunmediált pneumonitis

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában (n=4045, többféle tumortípus), immunmediált pneumonitis 103 (2,5%) betegnél fordult elő, beleértve 3. fokozatút is 27 (0,7%) betegnél, 4. fokozatút 2 (< 0,1%) betegnél, és 5. fokozatút is 7 (0,2%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 56 nap volt (tartomány: 2–814 nap). A 103 beteg közül 75 kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), kettő beteg infliximabot is kapott, valamint 1 beteg kapott ciklosporint. Az IMFINZI adását 40 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 61 beteg esetében rendeződött.

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

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

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

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

#### Immunmediált hepatitis

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált hepatitis 112 (2,8%) betegnél fordult elő, beleértve 3. fokozatút 65 (1,6%) betegnél, 4. fokozatút 8 (0,2%) betegnél és 5. fokozatút is (fatális) 6 (0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 31 nap volt (tartomány: 1–644 nap). A 112 beteg közül 86 kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Hét beteg mikofenolát-kezelést is kapott. Az IMFINZI adását 26 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 54 beteg esetében rendeződött.

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

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

#### Immunmediált colitis

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált colitis vagy hasmenés 77 (1,9%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatút 15 (0,4%) betegnél, és 4. fokozatút is kettő (< 0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 71 nap volt (tartomány: 1–920 nap). A 77 beteg közül 55 kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Két beteg infliximab, egy beteg pedig mikofenolát-kezelést is kapott. Az IMFINZI adását 13 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 54 beteg esetében rendeződött.

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

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

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

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

### Immunmediált endokrin betegségek

#### *Immunmediált hypothyreosis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált hypothyreosis 307 (7,6%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú is 3 (< 0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 86 nap volt (tartomány: 1–951 nap). A 307 beteg közül 303 beteg kapott hormonpótló kezelést, és 5 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) immunmediált hypothyreosis miatt. Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani az IMFINZI-kezelést immunmediált hypothyreosis miatt. A mellékhatás 61 beteg esetében rendeződött.

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

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

#### *Immunmediált hyperthyreosis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált hyperthyreosis 64 (1,6%) betegnél fordult elő, köztük egy (< 0,1%) 3. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt medián időtartam 43 nap volt (tartomány: 1–253 nap). A 64 beteg közül 59 kapott gyógyszeres kezelést (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorát, kalciumcsatorna-blokkoló, vagy béta-blokkoló), 13 beteg kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat, és a 13 beteg közül 5 kapott nagy dózisú, szisztémás kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Egy betegnél abba kellett hagyni az IMFINZI-kezelést immunmediált hyperthyreosis miatt. A mellékhatás 47 beteg esetében rendeződött. Huszonkét betegnél tapasztaltak hypothyreosist a hyperthyreosist követően.

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

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

### *Immunmediált thyreoiditis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált thyreoiditis 16 (0,4%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú 2 (< 0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 49 nap volt (tartomány: 14–217 nap). A 16 beteg közül 13 beteg kapott hormonpótló kezelést, és 3 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Egy betegnél abba kellett hagyni az IMFINZI-kezelést immunmediált thyreoiditis miatt. A mellékhatás 5 beteg esetében rendeződött. Három betegnél tapasztaltak hypothyreosist a thyreoiditist követően.

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

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

### *Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség 20 (0,5%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú is 6 (0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 157,5 nap volt (tartomány: 20–547 nap). Mind a 20 beteg kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat; a 20 beteg közül 7 kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani az IMFINZI-kezelést immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség miatt. A mellékhatás 6 beteg esetében rendeződött.

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

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

### *Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus 3 (< 0,1%) betegnél fordult elő, köztük két (< 0,1%) 3. fokozatú és egy (< 0,1%) 4. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt időtartam 43 nap volt (tartomány: 42–518 nap). Mindhárom betegnek hosszú távú inzulin-kezelésre volt szüksége. Egy betegnél véglegesen abba kellett hagyni az IMFINZI-kezelést. Egy betegnél a mellékhatás rendeződött, és egy beteg pedig szövődményekkel gyógyult.



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

#### *Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus*

Az IMFINZI-monoterápia mellett az összevont biztonságossági adatbázisban immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus 4 (< 0,1%) betegnél fordult elő, köztük három (< 0,1%) 3. fokozatú eset. A megjelenésig eltelt időtartam 74 nap volt (tartomány: 44–225 nap). Két beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), két beteg immunmediált hypophysitis/hypopituitarizmus következtében abbahagyta az IMFINZI-terápiát és 1 beteg esetében pedig a mellékhatás rendeződött.

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

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

#### *Immunmediált nephritis*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált nephritis 18 (0,4%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú 4 betegnél (< 0,1%) és 4. fokozatú 1 betegnél (< 0,1%). A megjelenésig eltelt medián időtartam 77,5 nap volt (tartomány: 4–393 nap). Tizenhárom beteg nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), egy beteg pedig mikofenolátot is kapott. Az IMFINZI-t 7 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 9 beteg esetében rendeződött.

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

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

#### *Immunmediált bőrkiütés*

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot) 65 (1,6%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú 17 (0,4%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 54 nap volt (tartomány: 4–576 nap). A 65 beteg közül 33 kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Az IMFINZI adását 5 betegnél hagyták abba. A mellékhatás 43 beteg esetében rendeződött.

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

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

#### Infúzióval összefüggő reakciók

Az IMFINZI-monoterápia összevont biztonságossági adatbázisában infúzióval összefüggő reakciók 55 (1,4%) betegnél fordultak elő, köztük 3. fokozatú is 5 (0,1%) betegnél. Nem volt 4. vagy 5. fokozatú esemény.

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

#### Laboratóriumi eltérések

A durvalumab-monoterápiával kezelt betegeknek azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási értékhez képest a laboratóriumi eltérések 3. vagy 4. fokozatú romlását észlelték, az alábbi volt: 3,8%-nál glutamát-piruvát-transzaminázszint emelkedése, 6,1%-nál glutamát-oxálacetát-transzaminázszint emelkedése, 0,9%-nál emelkedett kreatininszint a vérben, 5,4%-nál amilázszint emelkedése és 8,4%-nál lipázszint emelkedése. Azon betegek aránya, akiknél a TSH a kiindulási értékről ( $\leq$  ULN) bármely fokozatúra változott ( $>$ ULN) 19,3% volt, és akiknél a TSH a kiindulási értékről ( $\geq$  LLN [lower limit of normal – a normálérték alsó határa]) bármely fokozatúra változott ( $<$  LLN) 17,5% volt.

A kemoterápiával kombinált durvalumab-kezelést kapó betegek esetén, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási értékhez képest a laboratóriumi eltérések 3. vagy 4. fokozatú romlását észlelték, az alábbi volt: 6,4%-nál glutamát-piruvát-transzaminázszint emelkedése, 6,5%-nál glutamát-oxálacetát-transzaminázszint emelkedése, 4,2%-nál emelkedett kreatininszint a vérben, 6,4%-nál amilázszint emelkedése és 11,7%-nál lipázszint emelkedése. Azon betegek aránya, akiknél a TSH a kiindulási értékről ( $\leq$  ULN) bármely fokozatúra változott ( $>$ ULN) 20,3% volt, és akiknél a TSH a kiindulási értékről ( $\geq$  LLN) bármely fokozatúra változott ( $<$  LLN) 24,1% volt.

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

A tremelimumabbal kombinált IMFINZI-t kapó betegek közül a kiindulási értékhez képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérést mutató betegek aránya a következőképpen alakult: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint 5,1%-uknál, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 5,8%-uknál, emelkedett kreatininszint a vérben 1,0%-uknál, emelkedett amilázszint 5,9%-uknál, emelkedett lipázszint pedig 11,3%-uknál volt tapasztalható. A kiindulási értékhez képest a TSH-szint

$\leq$  ULN-ről  $>$  ULN-re történő változása a betegek 4,2%-ánál,  $\geq$  LLN-ről  $<$  LLN-re történő változása pedig a betegek 17,2%-ánál volt tapasztalható.

### Immunogenitás

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

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

### Idősek

Általánosságban az idős ( $\geq 65$  év) és fiatalabb betegek között nem jelentettek a biztonságosságban megmutatókozó különbségeket.

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

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

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladozolás**

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

### Hatásmechanizmus

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

A durvalumab egy teljes egészében humán, immunoglobulin G1 kapp (IgG1 $\kappa$ ) monoklonális antitest, ami szelektíven blokkolja a PD-L1-gyel, PD-1-gyel és CD80-nal (B7.1) való kölcsönhatást. A durvalumab nem indukál antitest-dependens, sejtmediált cytotoxicitást (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC). A PD-L1/PD-1 és a PD-L1/CD80 kölcsönhatások szelektív blokádja fokozza a daganatellenes immunválaszokat és növeli a T-sejt aktivációt.

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

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

### NSCLC – PACIFIC vizsgálat

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

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

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a két vizsgálati kar között. A teljes vizsgálati populáció kiindulási demográfiai jellemzői az alábbiak voltak:

férfi (70%), életkor  $\geq 65$  év (45%), életkor  $\geq 75$  év (8%), fehér bőrű (69%), ázsiai (27%), egyéb (4%), aktuálisan dohányzó (16%), korábban dohányzó (75%), soha nem dohányzó (9%), ECOG teljesítmény státusz 0 (49%), ECOG-teljesítmény státusz 1 (51%). A betegség jellemző tulajdonságai az alábbiak voltak: IIIA stádium (53%), IIIB stádium (45%), laphám szövettani alcsoport (46%), nem laphám (54%). A 451 PD-L1 expresszálo beteg közül 67%-nál TC  $\geq 1\%$  [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC  $\geq 25\%$  (35%)] és 33%-nál TC  $< 1\%$  volt.

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

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

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

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

	Elsődleges elemzés <sup>a</sup>		5 éves utánkövetési vizsgálat <sup>b</sup>	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
<b>OS</b>				
Halálozások száma (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
<b>Medián (hónap)</b> <b>(95%-os CI)</b>	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (95%-os CI)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
2-oldali p-érték	0,00251			
<b>OS a 24.hónapban (%)</b> <b>(95%-os CI)</b>	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)	66,3% (61,8%; 70,4%)	55,3% (48,6%; 61,4%)
p-érték	0,005			
<b>OS a 48. hónapban (%)</b> <b>(95%-os CI)</b>			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
<b>OS a 60. hónapban (%)</b> <b>(95%-os CI)</b>			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
<b>PFS</b>				
Események száma (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
<b>Medián PFS (hónap)</b> <b>(95%-os CI)</b>	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8; 7,7)
HR (95%-os CI)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
p-érték	$p < 0,0001$			
<b>PFS a 12. hónapban (%)</b> <b>(95%-os CI)</b>	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)	55,7% (51,0%; 60,2%)	34,5% (28,3%; 40,8%)

	Elsődleges elemzés <sup>a</sup>		5 éves utánkövetési vizsgálat <sup>b</sup>	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
<b>PFS a 18. hónapban (%) (95%-os CI)</b>	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)	49,1% (44,2%; 53,8%)	27,5% (21,6%; 33,6%)
<b>PFS a 48. hónapban (%) (95%-os CI)</b>			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
<b>PFS a 60. hónapban (%) (95%-os CI)</b>			33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
<b>PFS2<sup>c</sup></b>				
<b>Medián PFS2 (hónap) (95%-os CI)</b>	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95%-os CI)	0,58 (0,46; 0,73)			
p-érték	p < 0,0001			

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

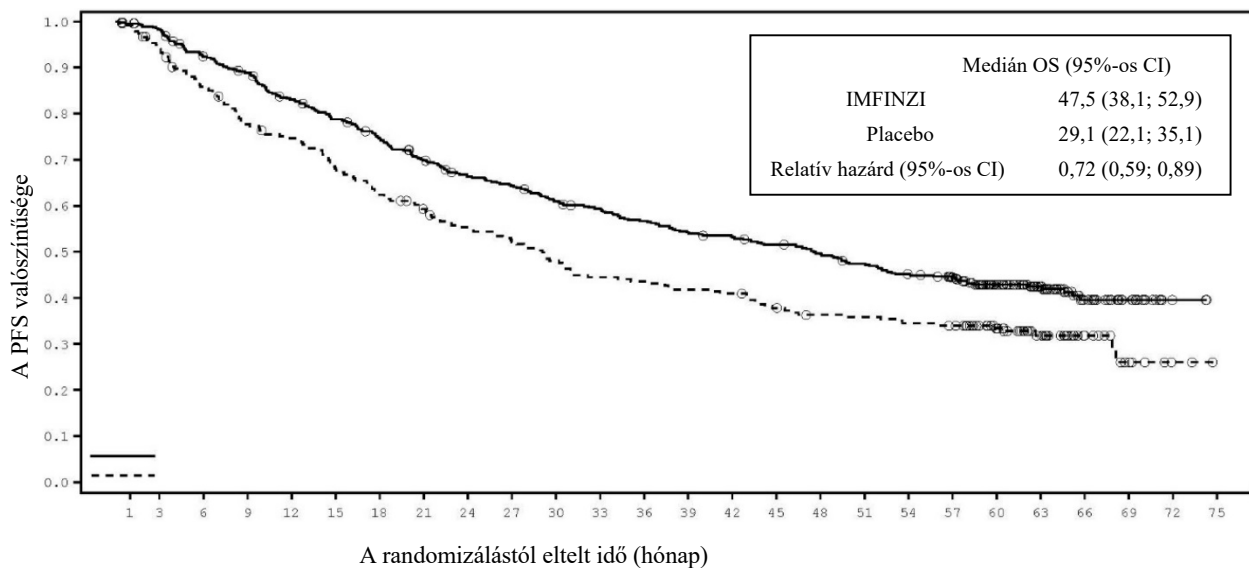
<sup>b</sup> Az utánkövetési OS és PFS vizsgálat adatai 2021. január 11-ei adat lezárásig.

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

NR: Nem került elérésre

Az 5 éves utánkövetési vizsgálat OS és PFS Kaplan–Meier-féle görbéi az 1. és 2. ábrán láthatóak.

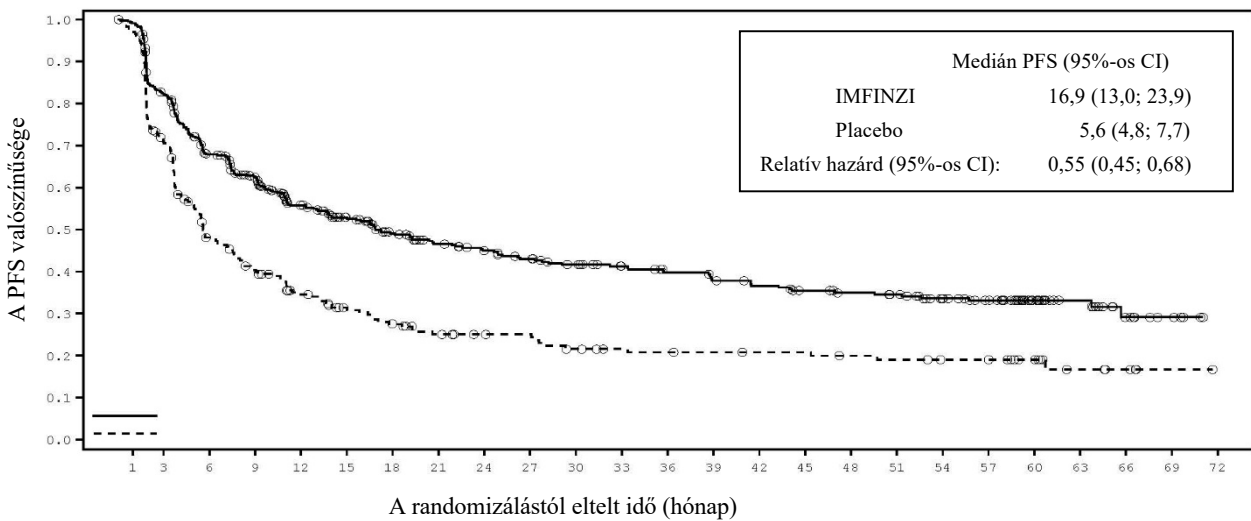
### 1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje



Kockázatnak kitett betegek száma

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

## 2. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje



A kockázatnak kitett betegek száma

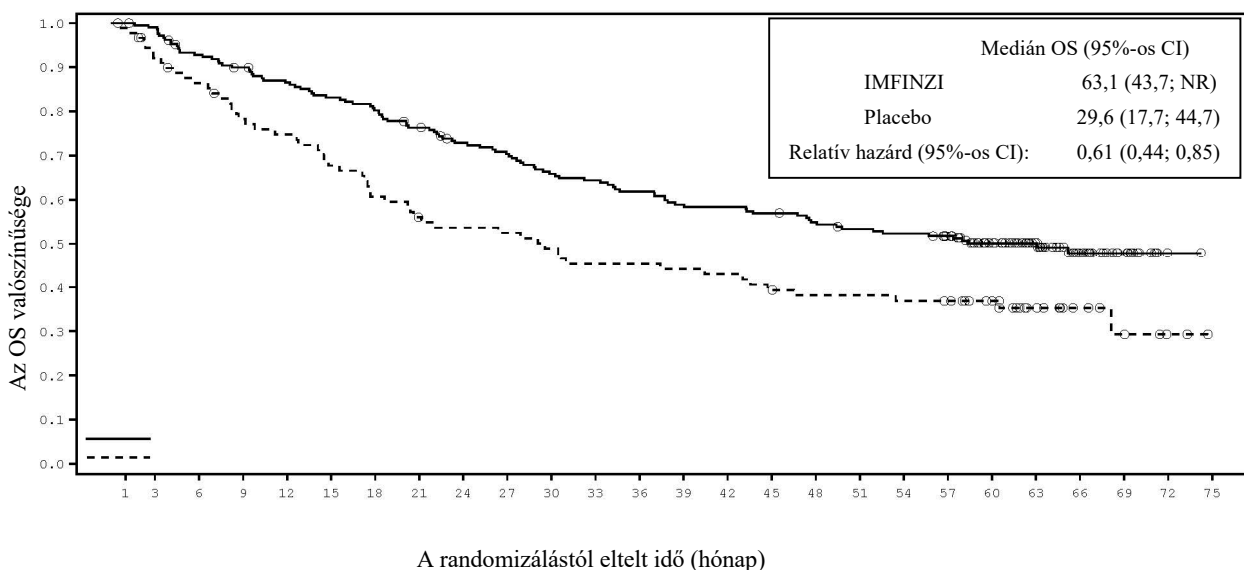
Hónap	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

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

### Post-hoc alcsoport elemzés PD-L1-expresszió szerint

További alcsoport elemzéseket végeztek, hogy a hatásosság a tumor PD-L1-expressziója alapján értékeljék ( $\geq 25\%$ ,  $1-24\%$ ,  $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$ ), valamint azoknál a betegeknél, akiknek PD-L1 státusza nem volt meghatározható (PD-L1 ismeretlen). Az 5 éves utánkövetési vizsgálat PFS és OS eredményeket a 3., 4., 5. és 6. ábrák összegzik.

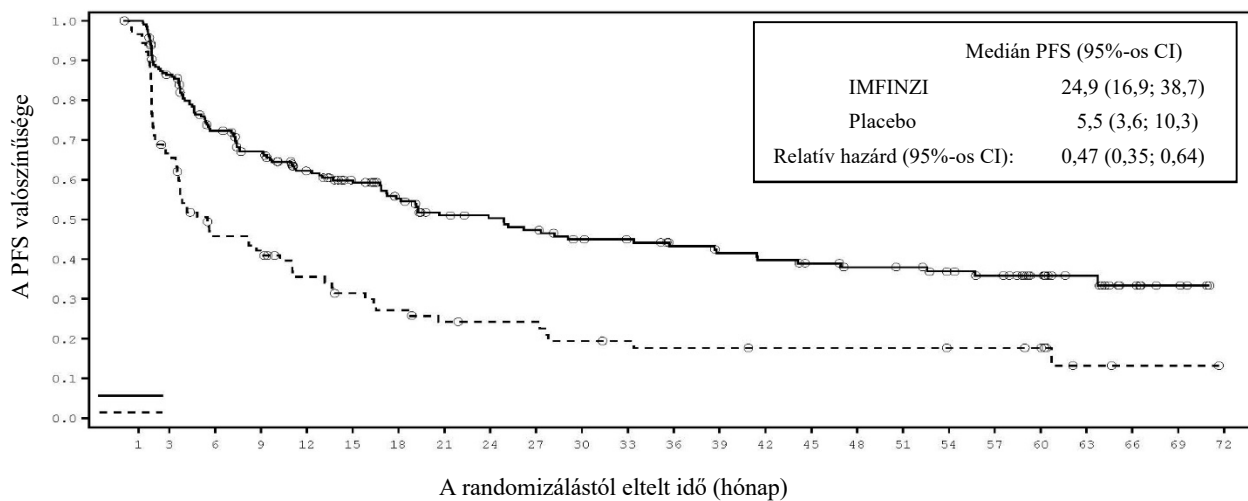
## 3. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéje PD-L1 szerint, TC $\geq 1\%$



A kockázatnak kitett betegek száma

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

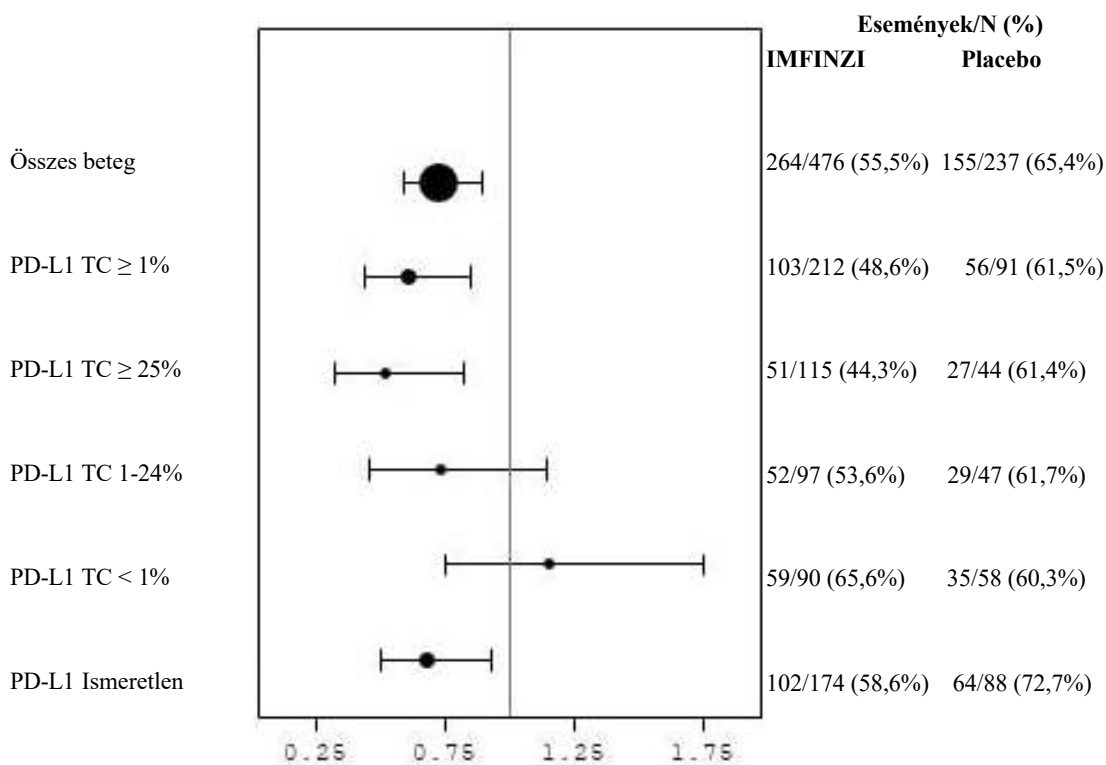
**4. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje PD-L1 szerint, TC ≥ 1%**



A kockázatnak kitett betegek száma

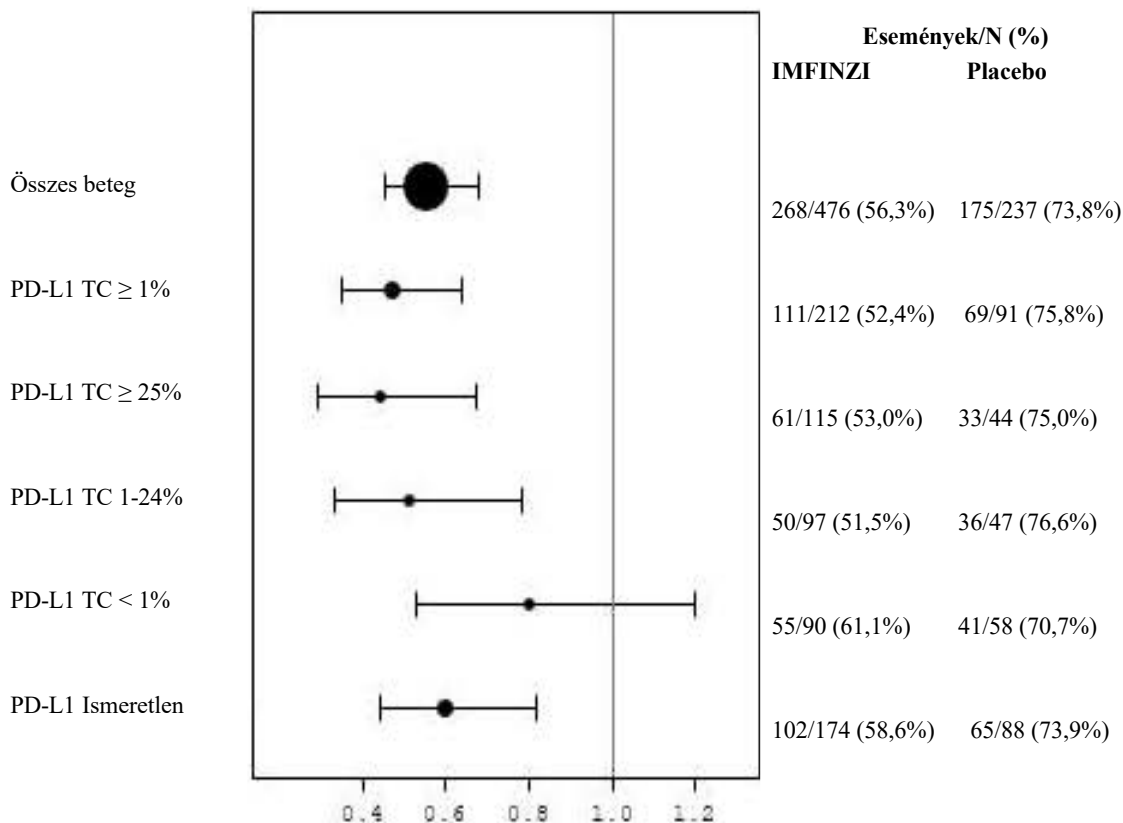
Hónap	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0

**5. ábra: A teljes túlélés PD-L1-expresszió szerinti faszor ábrája**





6. ábra: A progressziómentes túlélés PD-L1-expresszió szerinti fasor ábrája



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

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

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

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

#### NSCLC – POSEIDON vizsgálat

A POSEIDON vizsgálat célja a platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazott IMFINZI hatásosságának értékelése volt tremelimumabbal vagy anélkül történő együttes adagolást követően. A POSEIDON egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 1013 olyan, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő beteget vontak be, akik nem hordozták az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) érzékenyítő mutációját vagy az anaplasztikus limfóma kináz (ALK) tumoros genomikai aberrációt. A vizsgálatba szövettanilag vagy citológiai dokumentált metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegeket vontak be. A vizsgálatba történő beválasztást megelőzően ezek a metasztatikus NSCLC-ben szenvedő betegek nem részesültek kemoterápiában vagy más szisztémás

kezelésben. A randomizálás előtt a betegek tumor PD-L1 státuszát a Ventana PD-L1 (SP263) teszttel igazolták. A beválaszáskor a betegeknek az Egészségügyi Világszervezet (WHO, World Health Organization)/Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) szerinti teljesítmény státusza 0 vagy 1 volt.

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

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

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

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

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

- Nem laphámsejtes NSCLC
  - pemtrexed ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) karboplatin (AUC 5-6) vagy ciszplatinnal ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) kombinációban, 3 hetente. Hacsak a vizsgálatvezető nem tartja ellenjavalltnak, a pemtrexed fenntartó kezelésként tovább adható.
- Laphámsejtes NSCLC
  - 1000 vagy  $1250 \text{ mg/m}^2$  gemcitabin az 1. és 8. napon, az 1. napon ciszplatinnal ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) vagy karboplatin (AUC 5-6) együtt adva, 3 hetente.
- Nem laphámsejtes vagy laphámsejtes NSCLC
  - nab-paklitaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) az 1., 8. és 15. napon, az 1. napon karboplatin (AUC 5-6) együtt adva, 3 hetente.

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

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

Az IMFINZI + platinaalapú kemoterápiát az önmagában adott platinaalapú kemoterápiával összehasonlító vizsgálat két elsődleges végpontjai a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. Az IMFINZI + tremelimumab + platinaalapú kemoterápiát az önmagában adott platinaalapú kemoterápiával összehasonlító vizsgálat kulcsfontosságú másodlagos végpontjai a PFS és

az OS voltak. A másodlagos végpontok közé tartozott az objektív válaszarány (ORR, objective response rate) és a terápiás válasz időtartama (DoR, duration of response). A PFS, ORR és DoR értékelése az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) szerint történt a szolid tumorokra vonatkozó válaszerkékelési kritériumok (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1 verziója alapján.

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

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

#### 6. táblázat A POSEIDON vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

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

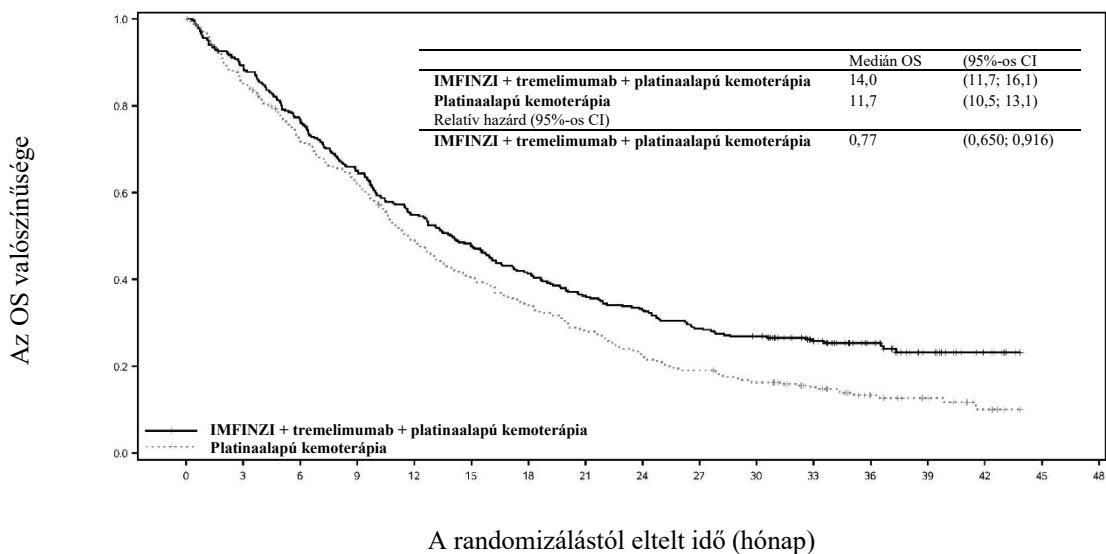
<sup>c</sup> 2-oldali p-érték, a PD-L1 expresszió, szövettani jellemzők és a betegség stádiuma szerint stratifikált log-rank teszt alapján.

<sup>d</sup> Megerősített objektív válasz.

<sup>e</sup> Post-hoc elemzés

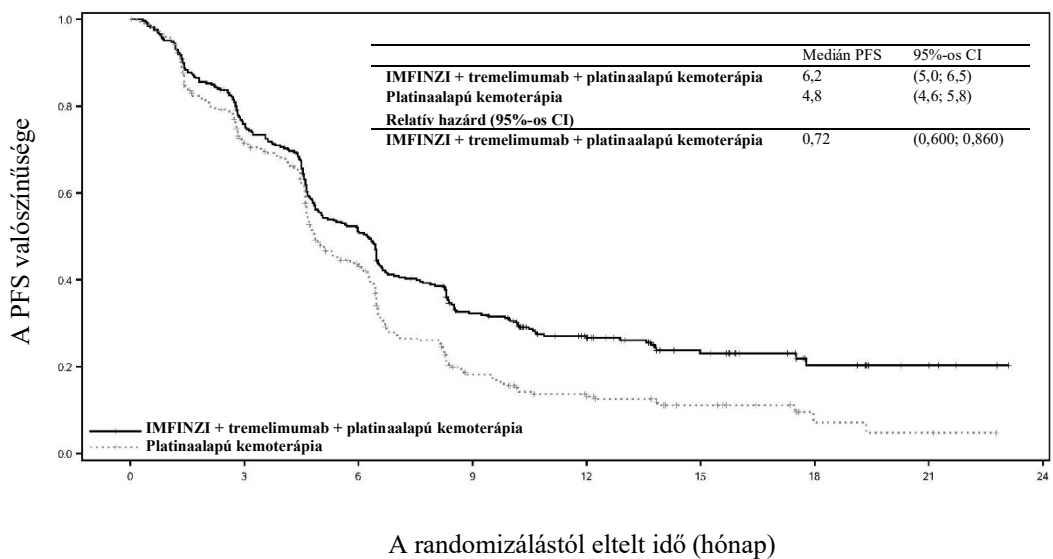
NR = Nem elért, CI = konfidenciaintervallum

## 7. ábra Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje



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

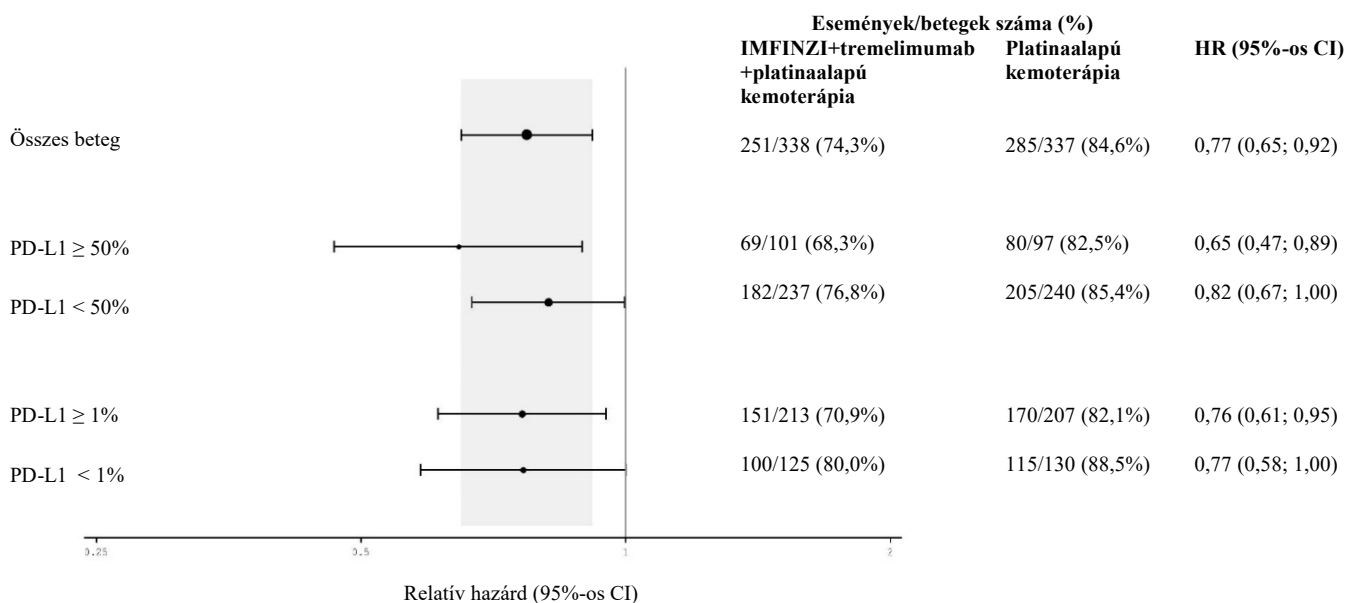
## 8. ábra A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje



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

A 9. ábra az előre meghatározott alcsoportelemzések PD-L1 tumorexpressziója szerinti OS hatásossági eredményeit mutatja be.

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



*Idősek*

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

SCLC – CASPIAN vizsgálat

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

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

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

- 1. kar: 1500 mg IMFINZI + 75 mg tremelimumab + etopozid és karboplatin vagy ciszplatinnal.

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

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

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

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

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

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

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

A tervezett végső elemzésből származó PFS, ORR és a terápiás válasz időtartama (DoR, Duration of Response) eredményeinek összefoglalása (adatgyűjtés lezárása: 2020. január 27.) a 7. táblázatban található, a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbe pedig a 11. ábrán látható.

A teljes túlélés (OS) eredményeit a tervezett hosszú távú OS utánkövetési elemzéssel (medián utánkövetés: 39,3 hónap) (adatgyűjtés lezárása: 2021. március 22.) a 7. táblázat mutatja be. Az IMFINZI + etopozid + platina (2. kar) kezeléssel szemben az etopozid + platina (3. kar) kezelés továbbra is tartós javulást mutatott a teljes túlélésben (OS). Az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbe a 10. ábrán látható.

#### 7. táblázat A CASPIAN vizsgálat hatásossági eredményei

	Végső elemzés <sup>a</sup>	Hosszú távú utánkövetési elemzés <sup>b</sup>
--	----------------------------	---

	<b>2. kar: IMFINZI + etopozid és karboplatin vagy ciszplatin (n=268)</b>	<b>3. kar: etopozid + karboplatin vagy ciszplatin (n=269)</b>	<b>2. kar: IMFINZI + etopozid és karboplatin vagy ciszplatin (n=268)</b>	<b>3. kar: etopozid + karboplatin vagy ciszplatin (n=269)</b>
<b>OS</b>				
Halálozások száma (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
<b>Medián OS (hónap) (95%-os CI)</b>	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95%-os CI) <sup>b,c</sup>	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
p-érték <sup>d</sup>	0,0032		0,0003	
<b>OS a 18. hónapban (%) (95%-os CI)</b>	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
<b>OS a 36. hónapban (%) (95%-os CI)</b>			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
<b>PFS</b>				
Események száma (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
<b>Medián PFS (hónap) (95%-os CI)</b>	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95%-os CI) <sup>e</sup>	0,80 (0,665; 0,959)			
<b>PFS a 6. hónapban (%) (95%-os CI)</b>	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
<b>PFS a 12. hónapban (%) (95%-os CI)</b>	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
<b>ORR, n (%) (95%-os CI)<sup>e</sup></b>	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Komplett válasz n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Részleges válasz n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
<b>Medián DoR (hónap) (95%-os CI)<sup>e,f</sup></b>	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

<sup>a</sup> Végző PFS, ORR és DoR elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2020. január 27-én.

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

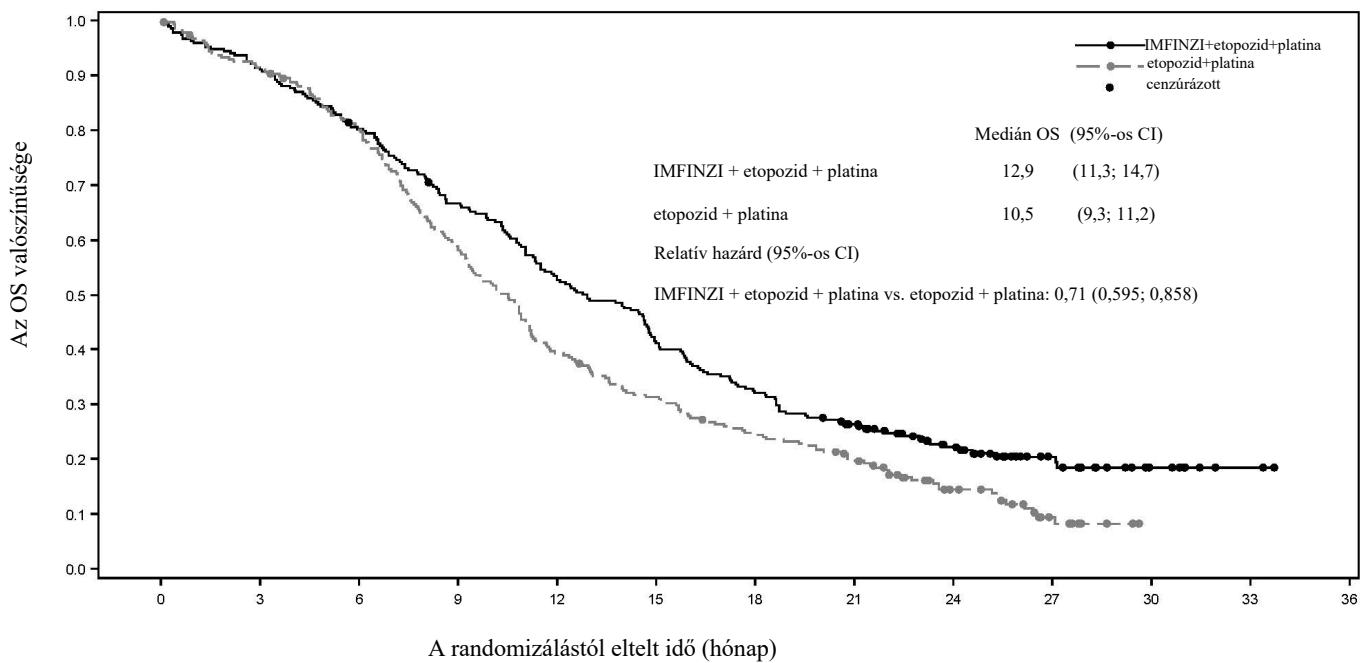
<sup>c</sup> A stratifikált log-rang-próba alkalmazásával történt elemzés, korrigálva a tervezett platinaterápiához az 1. ciklusban (karboplatin vagy ciszplatin), az asszociációs megközelítés rang-próbáit alkalmazva.

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

<sup>e</sup> Megerősített objektív válasz.

<sup>f</sup> Post-hoc analízis.

10. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje

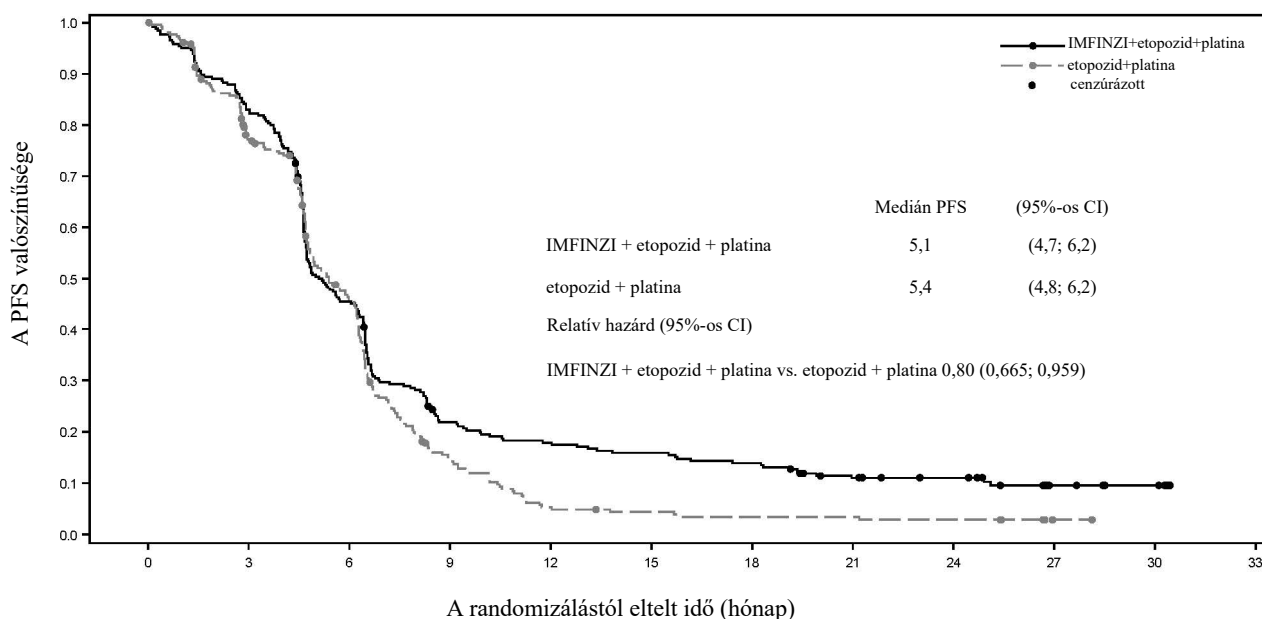


A kockázatnak kitett betegek

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



## 11. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje



A kockázatnak kitett betegek száma	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozid + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozid + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

### Alcsoportelemzés:

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

### BTC – TOPAZ-1 vizsgálat

A TOPAZ-1 vizsgálat célja a gemcitabinnal és ciszplatinnal kombinációban alkalmazott IMFINZI hatásosságának értékelése volt. A TOPAZ-1 egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 685, nem reszekálható vagy metasztatikus biliaris traktus carcinómában (beleértve az intrahepaticus és extrahepaticus cholangiocarcinómát és epehólyagcarcinómát) szenvedő, 0 vagy 1 ECOG teljesítmény státuszú beteget vontak be. A betegek az előrehaladott/nem reszekálható tumorokra előzetesen nem kaptak kezelést. Bevonták azokat a betegeket is, akiknél több mint 6 hónappal a műtét és/vagy az adjuváns terápia befejezését követően recidív betegség alakult ki. A betegeknél megfelelő szerv- és csontvelőfunkcióval, valamint elfogadható szérumbilirubinszinttel ( $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ ) kellett rendelkezniük, továbbá bármely jelentős biliaris obstrukciót a randomizálás előtt meg kellett szüntetni.

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

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

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

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

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

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

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

Az OS és a PFS célzott értékelésére 9,8 hónapos medián követési idő után, egy előre megtervezett interim analízisben (adatgyűjtés lezárása: 2021. augusztus 11.) került sor. A hatásossági eredményeket a 8. táblázat és a 13. ábra mutatja. Az OS értékelése 62%-os feldolgozottsági szinten, a PFS értékelése pedig 84%-os feldolgozottsági szinten történt. A OS és PFS értékek az 1. karban (IMFINZI + kemoterápia) statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a 2. karhoz (placebo + kemoterápia) képest.

#### 8. táblázat A TOPAZ-1 vizsgálat hatásossági eredményei<sup>a</sup>

	IMFINZI + gemcitabin és ciszplatin (n=341)	Placebo + gemcitabin és ciszplatin (n=344)
<b>OS</b>		
Halálozások száma (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
<b>Medián OS (hónap) (95%-os CI)<sup>b</sup></b>	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95%-os CI) <sup>c</sup>	0,80 (0,66; 0,97)	
p-érték <sup>c,d</sup>	0,021	
Medián követési idő az összes betegnél (hónap)	10,2	9,5
<b>PFS</b>		
Események száma (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
<b>Medián PFS (hónap) (95%-os CI)<sup>b</sup></b>	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95%-os CI) <sup>c</sup>	0,75 (0,63; 0,89)	
p-érték <sup>c,e</sup>	0,001	
Medián követési idő az összes betegnél (hónap)	7,2	5,6
<b>ORR<sup>f</sup></b>	91 (26,7)	64 (18,7)

Komplett válasz n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Részleges válasz n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
<b>DoR</b>		
<b>Medián DoR (hónap) (95%-os CI)<sup>b</sup></b>	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

<sup>a</sup> Elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2021. augusztus 11-én.

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

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

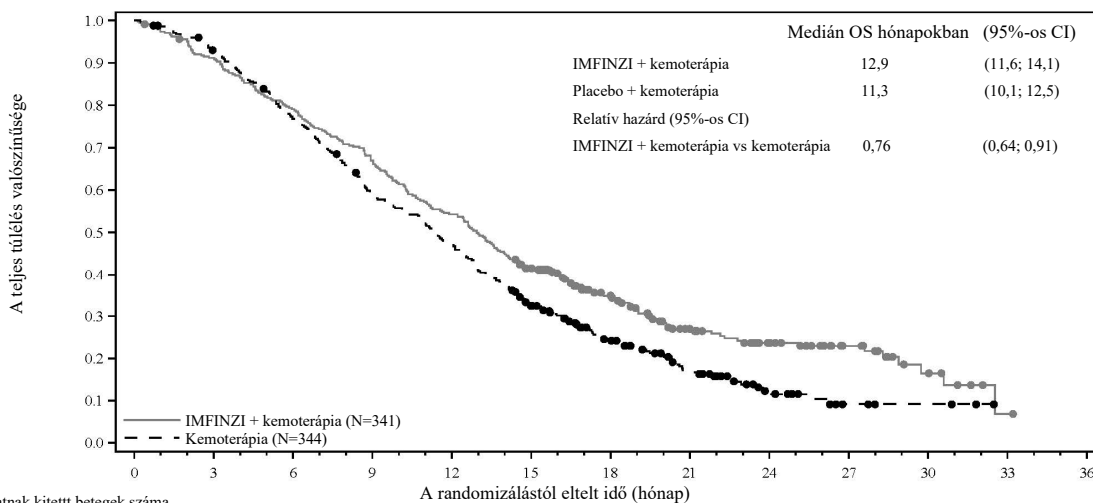
<sup>d</sup> Az interim analízisben (adatgyűjtés lezárása: 2021. augusztus 11.) az OS p-értéke 0,021 volt, amely az O'Brien–Fleming-féle határérték, illetve a megfigyelt események számának figyelembe vételével alkalmazott Lan-DeMets alfa-eloszlású függvény szerint, elérte az összesített 4,9%-os 2-oldali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

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

<sup>f</sup> Megerősített objektív válasz.

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

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

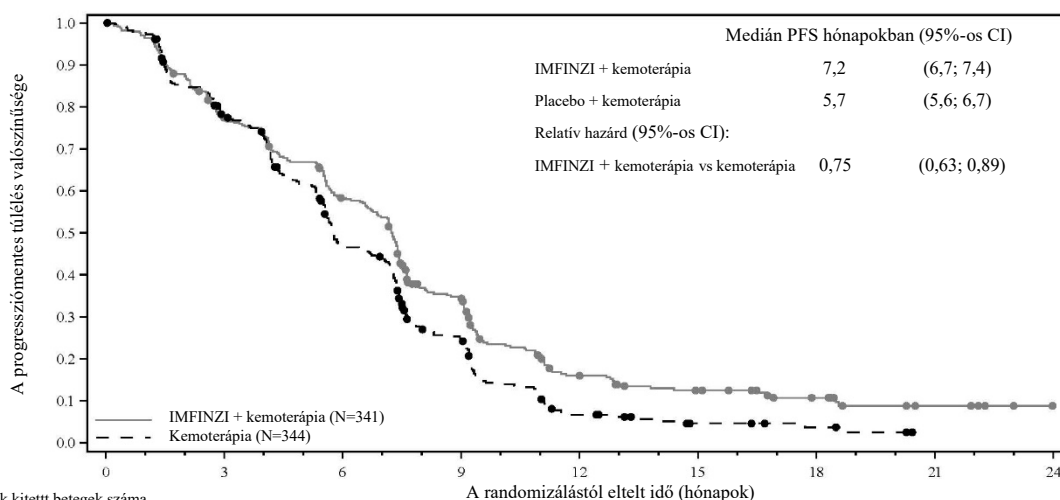


A kockázatnak kitétt betegek száma

IMFINZI + kemoterápia: 341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0

Kemoterápia: 344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 3 2 1 0 0

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



A kockázatnak kitétt betegek száma

	0	3	6	9	12	15	18	21	24																
IMFINZI + kemoterápia:	341	326	296	258	245	221	189	174	106	100	62	54	38	31	27	25	23	16	15	7	7	5	4	1	0
Kemoterápia:	344	327	280	255	237	197	149	137	80	71	39	31	17	14	11	7	7	5	4	2	2	0	0	0	0

**HCC – HIMALAYA vizsgálat**

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

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

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

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

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

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

Az elsődleges végpont az OS superioritása volt az egyszeri dózisban adott tremelimumabbal kombinációban alkalmazott IMFINZI és szorafenib összehasonlításakor. Kulcsfontosságú másodlagos végpontokként az IMFINZI-kezelést követő OS non-inferioritását, illetve superioritását a szorafenib-

kezeléshez viszonyítva értékelték. A további másodlagos végpontok közé tartozott a PFS, a vizsgálatvezető által a RECIST 1.1 verziója szerint értékelt ORR és DoR.

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

Az eredményeket a 9. táblázat, a 14. ábra és a 15. ábra mutatja be.

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

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

<sup>a</sup> Fordított Kaplan–Meier-féle módszerrel számolva (cenzorálási indikátor megfordításával).

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

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

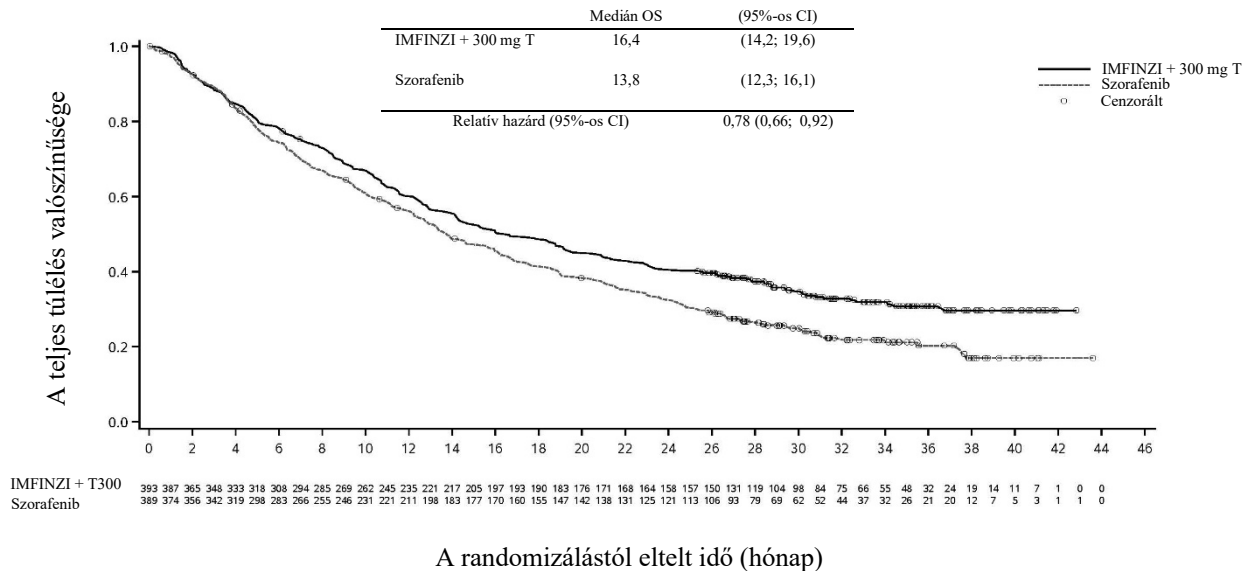
<sup>d</sup> A Lan-DeMets alfa-elosztású függvény alapján az O'Brien–Fleming-féle határérték figyelembevételével, illetve a megfigyelt események száma alapján, az IMFINZI + 300 mg tremelimumab és szorafenib kezelési karok közötti statisztikai szignifikancia határértékét 0,0398-nak határozták meg (Lan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

<sup>e</sup> A HR (IMFINZI vs. szorafenib), Lan-DeMets alfa-elosztású függvény alapján az O'Brien–Fleming-féle határérték, illetve a megfigyelt események száma alapján (Lan and DeMets 1983) 95,67%-os

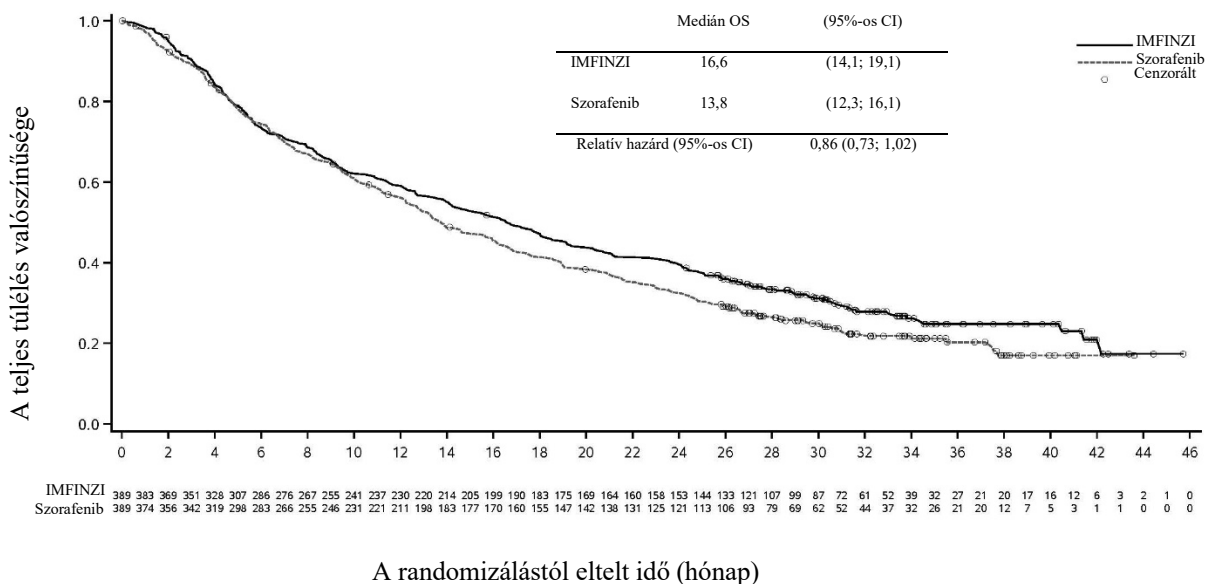
konfidenciaintervallum alkalmazásával meghatározott non-inferioritási küszöbértéke 1,08 volt. Az IMFINZI vs. szorafenib-kezeléssel szembeni szuperioritásának vizsgálata során a P-érték 0,0674 volt, és nem érte el a statisztikai szignifikancia-szintet.

<sup>f</sup> Megerősített teljes válasz.  
CI=konfidenciaintervallum

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



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



### Gyermekek és serdülők

A tremelimumabbal kombinációban adott IMFINZI biztonságosságát és hatásosságát a 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A D419EC00001 vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, dóziskereső és dózisznövelő vizsgálat volt, melyben a tremelimumabbal kombinációban, majd monoterápiaként adott IMFINZI biztonságosságát, előzetes

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

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A durvalumab farmakokinetikája (PK) mind az önállóan beadott IMFINZI, mind a kemoterápiával kombinációban, valamint tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinációban, illetve tremelimumabbal történő együttes beadás után értékelésre került.

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

### Különleges betegcsoportok

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

### Vesekárosodás

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

### Májkárosodás

Az enyhe (bilirubin  $\leq$  ULN és a GOT  $>$  ULN vagy a bilirubin  $>$  1,0-1,5  $\times$  ULN és bármilyen GOT-érték) vagy közepesen súlyos májkárosodásnak (bilirubin  $>$  1,5-3  $\times$  ULN és bármilyen GOT-érték) nem volt klinikailag jelentős hatása a durvalumab farmakokinetikájára. A súlyos májkárosodásnak (bilirubin  $>$  3,0  $\times$  ULN és bármilyen GOT-érték) a durvalumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása

nem ismert, viszont mivel az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a májon keresztül választódnak ki, a májfunkcióban bekövetkező változás várhatóan nem befolyásolja a durvalumab expozícióját.

#### Gyermekek és serdülők

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

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Karcinogenitás és mutagenitás

A durvalumab karcinogén és genotoxikus potenciálját nem értékelték.

#### Reprodukciós toxicitás

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

hisztidin  
hisztidin-hidroklorid-monohidrát  
trehalóz-dihidrát  
poliszorbát 80  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

3 év

#### Hígított oldat

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



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

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

Nem fagyasztható!

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

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

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Az IMFINZI kétféle kiszerelésben kapható:

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

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

##### Az oldat elkészítése

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

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

##### Alkalmazás

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

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

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

EU/1/18/1322/002 120 mg injekciós üveg  
EU/1/18/1322/001 500 mg injekciós üveg

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 21.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. április 24.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
  
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
  
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
  
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

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

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu,  
Incheon, 21987  
Koreai Köztársaság

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Svédország

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

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

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

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

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

IMFINZI 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
durvalumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 50 mg durvalumabot tartalmaz milliliterenként.  
Egy 2,4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 120 mg durvalumabot tartalmaz.  
Egy 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg 500 mg durvalumabot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

120 mg/2,4 ml  
500 mg/10 ml  
1 injekciós üveg

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

Intravénás alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP



## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

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

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

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

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC  
SN  
NN

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

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

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

IMFINZI 50 mg/ml steril koncentrátum  
durvalumab  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

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

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

**6. EGYÉB**

AstraZeneca AB

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

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

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

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az IMFINZI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az IMFINZI beadása előtt
3. Hogyan adják be Önnek az IMFINZI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az IMFINZI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

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

- szétterjedt a tüdején belül, és műtétilag nem lehet eltávolítani, és
  - reagált vagy stabilizálódott egy kemoterápiával és sugárkezeléssel végzett kezdeti terápiára.
- Akkor alkalmazzák tremelimumabbal és kemoterápiával együtt, amikor a nem kissejtes tüdőrák:
- szétterjedt mindkét tüdején belül (és/vagy áttért a test más részeire), műtétilag nem lehet eltávolítani, és
  - nem mutatott elváltozást (mutációt) az EGFR (epidermális növekedési faktor receptor) vagy ALK (anaplasztikus limfóma kináz) génekben.

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

- szétterjedt a tüdején belül (vagy áttért a test más részeire) és
- korábban nem kezelték.

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

- szétterjedt az epevezetékeken és az epehólyagon belül (vagy áttért a test más részeire).

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

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

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

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

## 2. Tudnivalók az IMFINZI beadása előtt

### Nem kaphat IMFINZI-t

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

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadják Önnek az IMFINZI-t:

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

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

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

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

- **tüdőgyulladás van:** a tünetek közé tartozhat az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó köhögés, légszomj vagy mellkasi fájdalom;
- **májgyulladás van:** a tünetek közé tartozhat a hányinger, hányás, a csökkent éhségérzet, a has jobb oldalán jelentkező fájdalom, a bőr vagy a szemek fehér részének besárgulása, álmoság, sötét vizelet vagy a szokottnál könnyebben kialakuló vérzések vagy véraláfutások;
- **bélgyulladás van:** a tünetek közé tartozhat a hasmenés vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítés, olyan széklet, amely fekete, kátrányszerű, tapadós, vért vagy nyákot tartalmazó, az erős hasi fájdalom vagy nyomásérzékenység, a bélfal kilyukadása;
- **begyulladnak a mirigyei** (különösen a pajzsmirigy, a mellékvese, az agyalapi mirigy és a hasnyálmirigy): a tünetek közé tartozhat a gyors szívdobogás, a rendkívüli fáradtság, a testtömeg-növekedés vagy testtömegcsökkenés, a szédülés vagy ájulás, a hajhullás, a hidegség érzés, a székrekedés, a nem múltó fejfájás vagy a szokatlan fejfájás, hasi fájdalom, hányinger és hányás;
- **1-es típusú cukorbetegsége van:** a tünetek közé tartozhat a magas vércukorszint, a szokásosnál erősebb éhség vagy szomjúság, a szokottnál gyakoribb vizeletürítés, a gyors és mély légzés, a zavartság, vagy az édes illatú lehelet, az édes vagy fém íz a szájban vagy a vizelet, illetve az izzadság szagának megváltozása;
- **vesegyulladás van:** a tünetek közé tartozhat az ürített vizelet mennyiségének csökkenése;
- **bőrgyulladás van:** a tünetek közé tartozhat a bőrkiütés, a viszketés, a bőr felhólyagosodása vagy a szájüreg vagy más nyálkahártyák kifeléyesedése;

- **szívizomgyulladás**a van: a tünetek közé tartozhat a mellkasi fájdalom, a légszomj vagy a szívritmuszavar;
- **izomgyulladás**a vagy **izomproblémája** van: a tünetek közé tartozhat az izomfájdalom vagy izomgyengeség vagy az izmok gyors kifáradása;
- **gerincvelő-gyulladás (transzverzális mielitisz)** van: a tünetek közé tartozhat a fájdalom, a zsibbadás, a bizsergés, illetve a kar vagy láb gyengesége; a húgyhólyagproblémák vagy bélproblémák, például a gyakoribb vizelési inger, a vizeletinkontinencia, a vizeletürítési nehézség és a székrekedés;
- **infúzióval összefüggő reakciói** vannak: a tünetek közé tartozhat a hidegrázás vagy remegés, a viszketés vagy bőrkiütés, a kipirulás, a légszomj vagy sípoló légzés, a szédülés vagy láz;
- **agyvelőgyulladás**a van (enkefalitisz) vagy **fellép az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása** (agyhártyagyulladás vagy meningitisz): a tünetek közé tartozhatnak a görcsök, nyaki merevség, fejfájás, láz, hidegrázás, hányás, a szem fényérzékenysége, zavartság, aluszékonyság.
- **ideggyulladás**a van: a tünetek közé tartozhat a fájdalom, gyengeség, a végtagok bénulása (Guillain-Barré-szindróma);
- **ízületi gyulladása** van: a tünetek közé tartozhat az ízületi fájdalom, duzzanat és/vagy merevség (immunmediált artritisz);
- **szemgyulladás**a van: a tünetek közé tartozhat a szem pirossága, szemfájdalom, fényérzékenység és/vagy megváltozott látás (uveitisz);
- **alacsony a vérlemezkeszáma**: a tünetek közé tartozhat a vérzés (orrvérzés vagy ínyszerzés) és/vagy a véraláfutás.

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

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

### Gyermekek és serdülők

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

### Egyéb gyógyszerek és az IMFINZI

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

### Terhesség

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

### Szoptatás

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

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

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

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

### 3. Hogyan adják be Önnek az IMFINZI-t?

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

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

#### Ha elfelejtett elmenni a megbeszélte IMFINZI-kezelésre

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

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

### 4. Lehetséges mellékhatások

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

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

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

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

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

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

- súlyos tüdőfertőzések (pneumonia)
- gombás szájfertőzés
- fog- és szájüregi lágyrészfertőzések
- influenzaszerű betegség
- túlműködő pajzsmirigy, ami gyors szívverést vagy testtömegcsökkenést okozhat
- a tüdő szövetének gyulladása (pneumonitisz)
- rekedt hang (diszfónia)
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett glutamát-oxalacetát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint)

- éjszakai verejtékezés
- izomfájdalom (mialgia)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
- fájdalmas vizeletürítés (diszuria)
- az alsó végtagok vizenyője (perifériás ödéma)
- a gyógyszer infúziójára adott reakció, ami lázat vagy kipirulást okozhat.
- májgyulladás, ami hányingert vagy csökkent éhségérzetet okozhat (hepatitisz).

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

- a pajzsmirigy gyulladása (tireoiditisz)
- a mellékvesék által termelt hormonok elválasztásának csökkenése, ami fáradtságot idézhet elő
- a tüdőszövet hegesedése
- a bőr felhólyagosodása
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása (kolitisz)
- izomgyulladás (miozitisz)
- a szív gyulladása (miokarditisz)
- vesegyulladás (nefritisz), ami csökkentheti a vizelet mennyiségét
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- vörös, viszkető, száraz, hámló foltok a megvastagodott bőrön (pikkelysömör).

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

- magas vércukorszinthez vezető állapot (1-es típusú diabétesz mellitusz)
- az agyalapi mirigy alulműködése (hipopituitarizmus, beleértve a diabétesz inszpiduszt is), ami fáradtságot, a vizelet mennyiségének növekedését okozhatja
- olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek és gyorsan fáradnak (miaszténia grávisz)
- az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása (meningitisz)
- alacsony vérlemezkeszám, melyet immunreakció okoz (immun trombocitopénia)
- húgyhólyaggyulladás (cisztitisz). A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés
- szemgyulladás (uveitisz)
- ízületi gyulladás (immunmediált artritisz)

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

- ideggyulladás (Guillain–Barré-szindróma)

Klinikai vizsgálatokban az alábbi mellékhatásokról számoltak be a kemoterápiával együtt alkalmazott IMFINZI-kezelésben részesülő betegeknél (a mellékhatások gyakorisága és súlyossága a kapott kemoterápiás készítményektől függően változhat):

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

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony vérlemezkeszám
- hányinger; hányás; székrekedés, hasi fájdalom, hasmenés
- kóros májfunctiós vizsgálati eredmények (emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint)
- hajhullás
- bőrkiütés; vörös, kiemelkedő bőrkiütés; száraz vagy viszkető bőr; bőrgyulladás
- láz
- étvágycsökkenés
- fáradtság vagy gyengeség
- köhögés



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

- alacsony fehérvérsejtszám láz jeleivel
- a pajzsmirigy alulműködése; a pajzsmirigy túlműködése; a pajzsmirigy gyulladása
- erőtlenység; általános rossz közérzet vagy betegségérzet
- ideggyulladás, ami a karok és lábak zsibbadását, gyengeségét, bizsergő vagy égő fájdalmát okozza (perifériás neuropátia)
- légszomj
- súlyos tüdőfertőzés (pneumonia)
- fog- és szájüregi lágyrészfertőzések
- duzzanat (ödéma)
- az alsó végtagok duzzanata (perifériás ödéma)
- a száj és az ajkak gyulladása
- izomfájdalom (mialgia)
- a tüdő szöveteinek gyulladása (pneumonitisz)
- vérrög a tüdőben (tüdőembólia)
- felső légúti fertőzések
- alacsony vörösvértest-, fehérvérsejt- és vérlemezkeszám (pancitopénia)
- a mellékvesék által termelt hormonok elválasztásának csökkenése, ami fáradtságot idézhet elő
- májgyulladás, ami hányingert vagy csökkent éhségérzetet okozhat (hepatitisz)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
- fájdalmas vizeletürítés (diszuria)
- a gyógyszer infúziójára adott reakció, ami lázat vagy kipirulást okozhat
- gombás fertőzés a szájüregben
- ízületi fájdalom (artralgia)

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

- influenzaszerű betegség
- 1-es típusú diabétesz mellitusz
- rekedt hang (diszfónia)
- a tüdőszövet hegesedése
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása (kolitisz)
- éjszakai verejtékezés
- vörös, viszkető, száraz, hámló foltok a megvastagodott bőrön (pikkelysömör)
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- a bőr felhólyagosodása
- ízületi gyulladás (immunmediált artritisz)

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

- szemgyulladás (uveitisz)

Klinikai vizsgálatokban az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tremelimumabbal és platinaalapú kemoterápiával együtt alkalmazott IMFINZI-kezelésben részesülő betegeknél (a mellékhatások gyakorisága és súlyossága a kapott kemoterápiás készítményektől függően változhat):

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

- felső légúti fertőzés
- tüdőfertőzés (pneumonia)
- alacsony vörösvértestszám
- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkeszám
- alulműködő pajzsmirigy, ami fáradtságot és testtömeg-növekedést okozhat
- étvágycsökkenés
- köhögés
- hányinger

- hasmenés
- székrekedés
- hányás
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint)
- hajhullás
- bőrkiütés
- viszketés
- ízületi fájdalom (artralgia)
- fáradtság vagy gyengeség
- láz

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

- influenzaszerű betegség
- gombás fertőzés a szájüregben
- alacsony fehérvérsejtszám láz jeleivel
- alacsony vörösvértest-, fehérvérsejt- és vérlemezkeszám (pancitopénia)
- túlműködő pajzsmirigy, ami gyors szívverést vagy testtömegcsökkenést okozhat
- a mellékvesék által termelt hormonok szintjének csökkenése, ami fáradtságot okozhat
- az agyalapi mirigy alulműködése; az agyalapi mirigy gyulladása
- a pajzsmirigy gyulladása (tireoiditisz)
- ideggyulladás, ami a karok és lábak zsibbadását, gyengeségét, bizsergő vagy égő fájdalmát okozza (perifériás neuropátia)
- a tüdők szöveteinek gyulladása (pneumonitisz)
- rekedt hang (diszfónia)
- a száj vagy az ajkak gyulladása
- kóros hasnyálmirigy-funkciós vizsgálati eredmények
- hasi fájdalom
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása (kolitisz)
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- májgyulladás, ami hányingert vagy csökkent éhségérzetet okozhat (hepatitisz)
- izomfájdalom (mialgia)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
- fájdalmas vizeletürítés (diszuria)
- az alsó végtagok duzzanata (perifériás ödéma)
- a gyógyszer infúziójára adott reakció, ami lázat vagy kipirulást okozhat

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

- fogfertőzések és szájüregi lágyrészfertőzések
- alacsony vérlemezkeszám, amelynek tünete a túlzott vérzékenység és véraláfutások megjelenése (immun trombocitopénia)
- nagy mennyiségű, híg, vízszerű vizelet ürítése és csillapíthatatlan szomjúságérzés (diabétesz inszpidusz)
- 1-es típusú cukorbetegség (diabétesz mellitusz)
- agyvelőgyulladás (enkefalitisz)
- szívizomgyulladás (miokarditisz)
- a tüdőszövet hegesedése
- a bőr felhólyagosodása
- éjszakai verejtékezés
- bőrgyulladás
- izomgyulladás (miozitisz)
- az izmok és az erek gyulladása
- vesegyulladás (nefritisz), ami csökkentheti a vizelet mennyiségét

- húgyhólyaggyulladás (cisztitisz). A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés
- szemgyulladás (uveitisz)
- ízületi gyulladás (immunmediált artritisz)

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

- olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek és gyorsan fáradnak (miaszténia grávisz)
- ideggyulladás (Guillain–Barré-szindróma)
- az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása (meningitisz)
- a bélfal kilyukadása (bélperforáció)

Klinikai vizsgálatokban az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tremelimumabbal együtt alkalmazott IMFINZI-kezelésben részesülő betegeknel:

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

- alulműködő pajzsmirigy, ami fáradtságot és testtömeg-növekedést okozhat
- köhögés
- hasmenés
- hasi fájdalom
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint; emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint)
- bőrkiütés
- viszketés
- láz
- az alsó végtagok duzzanata (perifériás ödéma)

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

- felső légúti fertőzés
- tüdőfertőzés (pneumonia)
- influenzaszerű betegség
- fogfertőzések és szájüregi lágyrészfertőzések
- túlműködő pajzsmirigy, ami gyors szívverést és testtömegcsökkenést okozhat
- a pajzsmirigy gyulladása (tireoiditisz)
- a mellékvesék által termelt hormonok elválasztásának csökkenése, ami fáradtságot okozhat
- a tüdők szöveteinek gyulladása (pneumonitisz)
- kóros hasnyálmirigy-funkciós vizsgálati eredmények
- a vékony- vagy a vastagbél gyulladása (kolitisz)
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- májgyulladás (hepatitisz)
- bőrgyulladás
- éjszakai verejtékezés
- izomfájdalom (mialgia)
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (emelkedett kreatininszint a vérben)
- fájdalmas vizeletürítés (diszuria)
- a gyógyszer infúziójára adott reakció, ami lázat vagy kipirulást okozhat

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

- gombás fertőzés a szájüregben
- az agyalapi mirigy alulműködése; az agyalapi mirigy gyulladása
- olyan állapot, amelyben az izmok elgyengülnek és gyorsan fáradnak (miaszténia grávisz)
- az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártya gyulladása (meningitisz)
- szívizomgyulladás (miokarditisz)
- rekedt hang (diszfónia)

- a tüdőszövet hegesedése
- a bőr felhólyagosodása
- izomgyulladás (miozitisz)
- az izmok és az erek gyulladása
- vesegyulladás (nefritisz), ami csökkentheti a vizelet mennyiségét
- ízületi gyulladás (immunmediált artritisz)

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

- szemgyulladás (uveitisz)

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

- alacsony vérlemezkeszám, amelynek tünete a túlzott vérzékenység és véraláfutások megjelenése (immun trombocitopénia)
- nagy mennyiségű, híg, vízszerű vizelet ürítése és csillapíthatatlan szomjúságérzés (diabétesz inszipidusz)
- 1-es típusú cukorbetegség (diabétesz mellitusz)
- ideggyulladás (Guillain–Barré-szindróma)
- agyvelőgyulladás (enkefalitisz)
- a bélfal kilyukadása (bélperforáció)
- húgyhólyaggyulladás (cisztitisz). A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

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

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az IMFINZI-t tárolni?**

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

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

#### **Mit tartalmaz az IMFINZI?**

A hatóanyag a durvalumab.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 50 mg durvalumabot tartalmaz milliliterenként.

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

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

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

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

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

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

### **Gyártó**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Svédország

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

#### **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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

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

-----  
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

**Az infúzió elkészítése és beadása**

- A beadás előtt a parenterálisan adandó gyógyszert meg kell nézni, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, és nem színeződött-e el. A koncentrátum egy átlátszó vagy opálos, színtelen vagy enyhén sárga, látható részecskéktől mentes oldat. Dobja el az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskék észlelhetők benne.
- Ne rázza az injekciós üveget!
- Az injekciós üveg(ek)ből szívja ki a szükséges térfogatot, és juttassa be egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákba, hogy hígított oldatot készítsen, melynek végső koncentrációja 1-15 mg/ml közé essen. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

- A gyógyszert a hígítást követően azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos fagyasztani. A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása legfeljebb 30 napig 2 °C – 8 °C-on és legfeljebb 24 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) bizonyított az elkészítés időpontjától számítva.
- Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor hígítás után a tárolási idő és annak körülményei a felhasználó felelőssége, és ez nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C között, vagy a 12 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C on), kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.
- Ha hűtőszekrénybe teszik, akkor az alkalmazás előtt az infúziós zsákot hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni. Az infúziós oldatot egy steril, alacsony fehérjemegkötésű, 0,2 vagy 0,22 mikronos, beépített szűrőn keresztül adja be intravénásan, 1 óra alatt.
- Ne adjon egyidejűleg más gyógyszereket ugyanazon az infúziós szereléken keresztül.
- Az IMFINZI egyadagos kiszerelésű. Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt részt ki kell dobni.

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

#### **IV. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**



## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a durvalumabra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a PRAC a következő tudományos következtetésekre jutott:

A klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és spontán jelentésekből származó, „uveitis”-re és „arthritis”-re vonatkozó adatok, valamint a valószínű hatásmechanizmus tekintetében a PRAC úgy véli, hogy a durvalumab és az „uveitis” valamint „arthritis” előfordulása közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a durvalumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A meglévő autoimmun betegségben szenvedő betegeknél immunellenőrzőpont-gátló kezelést követően jelentkező, immunrendszeri eredetű mellékhatásokra vonatkozó szakirodalmi adatok, valamint a valószínű hatásmechanizmus tekintetében a PRAC úgy véli, hogy a meglévő autoimmun betegségben szenvedő betegeknél a durvalumab és az immunrendszeri eredetű mellékhatások magasabb kockázata közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a durvalumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A durvalumabra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a durvalumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.