

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu.

Jedna fiolka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu.

Jedna fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu.

Durwalumab jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, bez widocznych cząstek. pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność wynosi około 400 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK).

#### Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).

#### Rak dróg żółciowych (RDŻ)

Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ).

#### Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma, HCC)

Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.

### Badanie na obecność PD-L1 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP

Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym (patrz punkt 5.1).

### Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym podano w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę.

**Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i w leczeniu skojarzonym**

Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia
<b>Monoterapia</b>		
Miejscowo zaawansowany NDRP	10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie <sup>a</sup>	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy <sup>b</sup>
HCC	1 500 mg co 4 tygodnie <sup>a</sup>	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
<b>Leczenie skojarzone</b>		
NDRP z przerzutami	<p>Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg<sup>c</sup> w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg<sup>c,d</sup> i chemioterapią opartą na pochodnych platyny<sup>e</sup> co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni)</p> <p>Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badania histologicznego<sup>e,f</sup> co 4 tygodnie</p> <p>Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu<sup>g,h</sup> należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem IMFINZI</p>	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności

Rozległy DRP	1 500 mg <sup>i</sup> w skojarzeniu z chemioterapią <sup>e</sup> co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
RDŻ	1 500 mg <sup>j</sup> w skojarzeniu z chemioterapią <sup>e</sup> co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli,  a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
HCC	IMFINZI w dawce 1 500 mg <sup>k</sup> podawany w skojarzeniu z 300 mg <sup>k</sup> tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych

- <sup>a</sup> Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 20 mg/kg co 4 tygodnie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg.
- <sup>b</sup> Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów ze wstępnymi danymi świadczącymi o progresji choroby aż do czasu, gdy progresja choroby zostanie potwierdzona.
- <sup>c</sup> Pacjenci z NDRP z przerzutami i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. Pacjenci z masą ciała 34 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 1 mg/kg mc. tremelimumabu aż masa ciała wzrośnie powyżej 34 kg.
- <sup>d</sup> W przypadku, gdy produkt IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tremelimumabu w celu uzyskania informacji o dawkowaniu.
- <sup>e</sup> W przypadku, gdy produkt IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy zapoznać się z ChPL etopozydu, nab-paklitakselu, gemcytabiny, pemetreksedu i karboplatyny lub cisplatyny w celu uzyskania informacji o dawkowaniu.
- <sup>f</sup> Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatyną/cisplatyną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
- <sup>g</sup> W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę tremelimumabu można podać później niż w tygodniu 16., wraz z produktem leczniczym IMFINZI.
- <sup>h</sup> Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia tremelimumabem (do łącznej liczby 5) wraz z produktem IMFINZI należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.
- <sup>i</sup> Pacjenci z rozległym DRP i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg.
- <sup>j</sup> Pacjenci z RDŻ i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 36 kg
- <sup>k</sup> Pacjenci z HCC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg. Pacjenci o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. tremelimumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, patrz Tabela 2.

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w Tabeli 2 (patrz punkt 4.4). W przypadku leczenia skojarzonego z tremelimumabem należy także zapoznać się z ChPL tremelimumabu.

**Tabela 2. Modyfikacja leczenia i zalecenia dotyczące postępowania podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem**

Działania niepożądane	Nasilenie <sup>a</sup>	Modyfikacja leczenia	Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej
Zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Aktywność AlAT lub AspAT > 3 - ≤5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 - ≤ 3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Aktywność AlAT lub AspAT > 5 - ≤ 10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz przerwać i nie wznowiać leczenia tremelimumabem (w stosownych przypadkach)	
	Współwystępujące aktywność AlAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN <sup>b</sup>	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
	Aktywność AlAT lub AspAT > 10 x GGN lub bilirubina całkowita > 3 x GGN		
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza wątroby przy	AlAT lub AspAT > 2,5 - ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN	Wstrzymać podawanie	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie
	AlAT lub AspAT > 5 - 7 x wartość	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz	

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Nasilenie<sup>a</sup></b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>	<b>Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej</b>
nieprawidłowych wartościach początkowych) <sup>c</sup>	początkowa i $\leq 20$ x GGN lub jednocześnie AlAT lub AspAT 2,5 - 5 x wartość początkowa i $\leq 20$ x GGN oraz bilirubina całkowita $> 1,5 - < 2$ x GGN <sup>b</sup>	zakończyć i nie wznowiać podawania tremelimumabu (w stosownych przypadkach).	stopniowo zmniejszać dawkę
	AlAT lub AspAT $> 7$ x wartość początkowa lub $> 20$ x GGN, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej lub bilirubina $> 3$ x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3. w monoterapii produktem IMFINZI	Wstrzymać podawanie leku	
	Stopień 3. w leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Perforacja jelita <sup>d</sup>	Każdy stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Natychmiast skonsultować się z chirurgiem, jeśli zachodzi podejrzenie perforacji jelita
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Leczenie objawowe, patrz punkt 4.8
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian	Rozpocząć podawanie hormonów tarczycy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/ niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę oraz podawanie hormonów

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Nasilenie<sup>a</sup></b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>	<b>Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej</b>
			zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian	Rozpocząć leczenie insuliną zgodnie ze wskazaniami klinicznymi
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 - 3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość wyjściowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2. przez >1 tydzień	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3.		
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę <sup>e</sup>
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku <sup>f</sup>	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji	Można rozważyć premedykację w ramach profilaktyki kolejnych reakcji związanych z infuzją
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zakażenie	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania	

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Nasilenie<sup>a</sup></b>	<b>Modyfikacja leczenia</b>	<b>Leczenie kortykosteroidami, o ile nie określono inaczej</b>
		stabilnego stanu klinicznego	
Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Początkowo 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Początkowo 1-2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Zapalenie opon mózgowych o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym <sup>h</sup>	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku	Rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać	
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne	Stopień 2. i 3.	Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1. lub powrotu do wartości początkowej	
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać <sup>g</sup>	

<sup>a</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events, powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03. ALAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy; BLV: wartość wyjściowa

<sup>b</sup> U pacjentów z alternatywną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dla zwiększonej aktywności AspAT lub ALAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

<sup>c</sup> Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i ALAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznowiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby.

<sup>d</sup> Działanie niepożądane jest związane wyłącznie z leczeniem produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem.



- <sup>e</sup> W przypadku braku poprawy w czasie od 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów należy niezwłocznie rozpocząć stosowanie dodatkowo leczenia immunosupresyjnego. Po ustąpieniu problemu (Stopień 0) należy rozpocząć stopniowe odstawianie kortykosteroidów i kontynuować je przez co najmniej 1 miesiąc.
- <sup>f</sup> Należy przerwać leczenie lekiem IMFINZI i nie wznowiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do  $\leq$  Stopnia 1. w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej.
- <sup>g</sup> Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na towarzyszących klinicznych objawach podmiotowych/przedmiotowych i ocenie klinicznej.
- <sup>h</sup> W tym małopłytkowość immunologiczna, zapalenie trzustki, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy. Należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i (lub) zastosowanie dodatkowych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, jeżeli występuje pogorszenie lub brak poprawy. Po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia  $\leq$  1., należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia  $\leq$  1., a dawkę kortykosteroidów zredukowano do  $\leq$  10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3. (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq$  65 lat) nie jest wymagane (patrz punkt 5.1).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski o tej populacji (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMFINZI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia w odniesieniu do NDRP, DRP, RDŻ i HCC. Dane nie są dostępne. Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem był przedmiotem badania z udziałem dzieci w wieku od 1 do 17 lat leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), guzów litych i mięsaków, jednak wyniki tego badania nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści z takiego zastosowania leku przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylniej przez 1 godzinę (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

#### IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią

Gdy IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy podać produkt IMFINZI przed podaniem chemioterapii w tym samym dniu.

#### IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Podając produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, tremelimumab podaje się jako pierwszy, następnie produkt leczniczy IMFINZI, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków.

Podając produkt IMFINZI w skojarzeniu z piątą dawką tremelimumabu i leczeniem podtrzymującym pemetrekselem w tygodniu 16., w dniu podania leków tremelimumab należy podać jako pierwszy, następnie produkt leczniczy IMFINZI, a potem leczenie podtrzymujące pemetrekselem.

IMFINZI, tremelimumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. IMFINZI i tremelimumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Informacje o podawaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, patrz ChPL. Informacje o leczeniu podtrzymującym z zastosowaniem pemetreksedu, patrz ChPL. Należy zastosować osobne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu.

Podczas cyklu 1., po podaniu tremelimumabu podaje się produkt IMFINZI, rozpoczynając po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu tremelimumabu. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny powinno rozpocząć się po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu produktu IMFINZI. Jeśli nie występują znamienne klinicznie obawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od uznania lekarza, w kolejnych cyklach produkt IMFINZI można podawać bezpośrednio po podaniu tremelimumabu, a okres między zakończeniem wlewu produktu IMFINZI a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut.

#### IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem

Podając produkt IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, należy podać tremelimumab przed podaniem produktu IMFINZI w tym samym dniu. Produkt leczniczy IMFINZI i tremelimumab podaje się w osobnych wlewach dożylnych. Informacje o dawkowaniu tremelimumabu, patrz ChPL.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi.

#### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8).

#### Zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc

Popromienne zapalenie płuc jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuc i popromiennego zapalenia płuc są bardzo podobne. W badaniu klinicznym PACIFIC z udziałem pacjentów, którzy zakończyli jednoczasową chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed

rozpoczęciem badania klinicznego, zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 161 (33,9%) pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI i 58 (24,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym w 3. stopniu nasilenia (3,4% w porównaniu z 3,0%) i 5. stopniu nasilenia (1,1% w porównaniu z 1,7%).

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

#### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

#### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

#### Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

##### *Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym*

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

##### *Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym*

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

##### *Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym*

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

##### *Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym*

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

#### Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

#### Wysypka o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

#### Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

#### Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

#### Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI lub produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

#### Reakcje związane z infuzją

Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z

tremelimumabem (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

#### Pacjenci ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną

W odniesieniu do pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują występowanie zwiększonego ryzyka działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu z pacjentami bez współistniejącej choroby autoimmunologicznej. Ponadto, zaostrzenia podstawowej choroby autoimmunologicznej występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu.

#### Środki ostrożności związane z leczoną chorobą (RDŻ)

##### Zapalenie i zakażenia dróg żółciowych

Zapalenie oraz zakażenia dróg żółciowych nie są rzadką diagnozą u pacjentów z zaawansowanym RDŻ. Zapalenie dróg żółciowych zgłaszano w badaniu TOPAZ-1 w obu grupach terapeutycznych (14,5% [IMFINZI + chemioterapia] w por. z 8,2% [placebo + chemioterapia]); były one przeważnie związane z obecnością stentów w przewodach żółciowych, a ich etiologia nie miała podłoża immunologicznego. Pacjenci z RDŻ (zwłaszcza pacjenci ze stentami w przewodach żółciowych) powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania zapalenia lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu.

##### NDRP w stadium rozsiewu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią oparta na pochodnych platyny (patrz punkt 4.8 i 5.1). Zaleca się staranne rozważenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka w związku ze stosowaniem tego schematu leczenia w indywidualnych przypadkach.

#### Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów z: wyjściowym stanem sprawności wg ECOG  $\geq 2$ ; aktywną lub udokumentowaną wcześniejszą chorobą autoimmunologiczną w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania klinicznego; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały podania leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym, z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym ( $\leq 10$  mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika); niekontrolowanymi chorobami współistniejącymi; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów, którzy przyjęli żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. W związku z brakiem danych, należy zachować ostrożność stosując durwalumab w wymienionych populacjach pacjentów po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta.

Bezpieczeństwo jednoczesnego profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI) podczas leczenia produktem leczniczymi IMFINZI u pacjentów z rozległym DRP jest nieznane.

Więcej informacji o kryteriach wyłączenia w poszczególnych badaniach, patrz punkt 5.1.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym przed rozpoczęciem podawania durwalumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów podawanych systemowo ( $\leq 10$  mg/dobę prednizonu lub odpowiadającego mu steroidu) z powodu ich potencjalnego wpływu na działanie farmakodynamiczne i skuteczność durwalumabu. Jednakże kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym można stosować po rozpoczęciu podawania durwalumabu, aby leczyć działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji farmakokinetycznych durwalumabu typu lek-lek. Ponieważ głównym szlakiem eliminacji durwalumabu jest katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych, nie oczekuje się wystąpienia interakcji metabolicznych typu lek-lek. Interakcje farmakokinetyczne typu lek-lek pomiędzy durwalumabem a chemioterapią oceniano w badaniu CASPIAN, które wykazało, że jednocześnie leczenie durwalumabem nie miało wpływu na farmakokinetykę etopozydu, karboplatyny lub cisplatyny. Ponadto, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że jednocześnie stosowanie chemioterapii nie miało znaczącego wpływu na farmakokinetykę durwalumabu. Międzylekowe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniono w badaniu POSEIDON i wykazano brak klinicznie znamienych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy tremelimumabem, durwalumabem, nab-paklitakselem, gemcytabiną, pemetreksedem, karboplatiną lub cisplatyną podczas jednoczesnego podawania.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w trakcie leczenia durwalumabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki durwalumabu.

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania durwalumabu u kobiet w okresie ciąży. W oparciu o mechanizm działania durwalumabu ma potencjał wpływania na utrzymanie ciąży, a w mysim modelu allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 skutkuje zwiększoną częstością poronień. Badania durwalumabu na zwierzętach nie wskazują na szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzka IgG1 przenika przez barierę łożyskową, a przenikanie durwalumabu przez łożysko zostało potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Podawanie durwalumabu kobietom w okresie ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód i nie zaleca się stosowania durwalumabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy durwalumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących małp cynomolgus stwierdzono niskie stężenie durwalumabu w mleku w 28. dniu po porodzie (patrz punkt 5.3). U ludzi przeciwciała mogą przeniknąć do mleka, ale potencjał wchłaniania i wywierania szkodliwego wpływu na noworodki jest nieznany. Jednakże nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy kobieta powinna zaprzestać karmienia piersią lub zaprzestać albo nie rozpoczynać leczenia durwalumabem, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z leczenia dla pacjentki.

##### Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu durwalumabu na płodność ludzi lub zwierząt.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Durwalumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### IMFINZI w monoterapii

Bezpieczeństwo produktu IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 4 045 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie. Najczęstszymi (>

10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,7%), biegunka (16,1%), wysypka (15,5%), ból stawów (13,8%), gorączka (13,0%), ból brzucha (13,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (12,1%), świąd (11,4%) oraz niedoczynność tarczycy (10,9%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . według NCI CTCAE (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) było zapalenie płuc (3,6%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,9%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,7% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (0,9%) i zapalenie płuc (0,7%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,2%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,2%).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego IMFINZI podawanego w monoterapii pacjentom leczonym z powodu HCC opiera się na danych pochodzących od 492 pacjentów i było ono spójne z ogólnym profilem bezpieczeństwa w puli pacjentów otrzymujących produkt IMFINZI w monoterapii (N = 4 045). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: zwiększenie aktywności AspAT/ zwiększenie aktywności AlAT (20,3%), ból brzucha (17,9%), biegunka (15,9%), świąd (15,4%) oraz wysypka (15,2%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  były: zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (8,1%) oraz ból brzucha (2,2%).

Leczenie produktem IMFINZI zakończono z powodu działań niepożądanych u 3,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia było zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (0,8%) i zapalenie wątroby (0,6%).

Podawanie produktu IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 11,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do opóźnienia lub przerwania podawania było zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (5,9%).

#### IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią

Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 603 pacjentów uczestniczących w 2 badaniach (TOPAZ-1 i CASPIAN). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (53,1%), niedokrwistość (43,9%), nudności (37,5%), uczucie zmęczenia (36,8%), małopłytkowość (28,0%), zaparcia (25,4%), zmniejszone łaknienie (22,6%), ból brzucha (18,4%), łysienie (18,4%), leukopenia (17,2%), wymioty (16,9%), gorączka (15,1%), wysypka (14,8%), biegunka (13,8%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub transaminazy alaninowej (10,9%), kaszel/kaszel mokry (10,8%) i świąd (10,4%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . według NCI CTCAE były: neutropenia (35,2%), niedokrwistość (17,4%), małopłytkowość (11,1%), leukopenia (7,1%), uczucie zmęczenia (5,0%), gorączka neutropeniczna (3,0%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,8%) i zapalenie płuc (2,5%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 2,0% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było uczucie zmęczenia (0,3%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 29,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (17,1%), niedokrwistość (3,8%), małopłytkowość (4,3%), leukopenia (3,5%), uczucie zmęczenia (1,7%) i gorączka (1,3%).

### IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . według NCI CTCAE były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%).

Leczenie produktem leczniczym IMFINZI zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%).

Leczenie produktem leczniczym IMFINZI zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuc (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%).

### IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI podawanego w skojarzeniu z pojedynczą dawką tremelimumabu 300 mg opiera się na zbiorczych danych (pula danych dotyczących HCC) uzyskanych od 462 pacjentów z HCC uczestniczących w badaniu HIMALAYA oraz w innym badaniu z udziałem pacjentów z HCC, Badaniu 22. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi była wysypka (32,5%), świąd (25,5%), biegunka (25,3%), ból brzucha (19,7%), zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej (18,0%), gorączka (13,9%), niedoczynność tarczycy (13,0%), kaszel/kaszel z odkrztuszeniem (10,8%), obrzęki obwodowe (10,4%) i zwiększenie aktywności lipazy (10,0%) (patrz Tabela 4). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia  $\geq 3$ . według NCI CTCAE) były: zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (8,9%), zwiększenie aktywności lipazy (7,1%), zwiększenie aktywności amylazy (4,3%) i biegunka (3,9%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie jelita grubego (2,6%), biegunka (2,4%), zapalenie płuc (2,2%) i zapalenie wątroby (1,7%).

Częstość zakończenia badanego leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 6,5%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie wątroby (1,5%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (1,3%).

Nasilenie działań niepożądanych oceniano według CTCAE, definiując stopień 1. jako łagodny, stopień 2. jako umiarkowany, stopień 3. jako ciężki, stopień 4. jako zagrażający życiu i stopień 5. jako zgon.

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMFINZI w monoterapii (N=4 045) oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (N=603). O ile nie podano inaczej, w Tabeli 4 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na związkach platyny w badaniu POSEIDON (N=330) oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu w puli danych dotyczących HCC



(N=462). Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

**Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem IMFINZI**

	<b>IMFINZI w monoterapii</b>	<b>IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>	
Często	Zapalenie płuc <sup>b,c</sup> , grypa, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej <sup>d</sup>	Zapalenie płuc <sup>b,c</sup> , zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup>
Niezbyt często		Kandydoza jamy ustnej, grypa, zakażenia zębopochodne oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej <sup>d</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Bardzo często		Niedokrwistość, leukopenia <sup>e</sup> , neutropenia <sup>f</sup> , małopłytkowość <sup>g</sup>
Często		Gorączka neutropeniczna, pancytopenia <sup>e</sup>
Rzadko	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym <sup>c</sup>	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy <sup>h</sup>	
Często	Nadczynność tarczycy <sup>i</sup>	Niedoczynność kory nadnerczy, nadczynność tarczycy <sup>i</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>h</sup>
Niezbyt często	Zapalenie tarczycy <sup>i</sup> , niedoczynność kory nadnerczy	Zapalenie tarczycy <sup>i</sup> , cukrzyca typu 1
Rzadko	Cukrzyca typu 1, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, moczówka prosta	
<b>Zaburzenia oka</b>		
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka	Zapalenie błony naczyniowej oka
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Bardzo często		Zmniejszone łaknienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Często		Neuropatia obwodowa <sup>k</sup>
Rzadko	Miastenia, Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <sup>l</sup>	
Nieznana	Nieinfekcyjne zapalenie mózgu <sup>m</sup> , zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego <sup>n</sup>	
<b>Zaburzenia serca</b>		
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Bardzo często	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry

Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych <sup>e</sup> , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych
Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc	Choroba śródmiąższowa płuc, dysfonia
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha <sup>o</sup>	Biegunka, ból brzucha <sup>o</sup> , zaparcia, nudności, wymioty
Często		Zapalenie jamy ustnej <sup>p</sup>
Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego <sup>q</sup> , zapalenie trzustki <sup>r</sup>	Zapalenie jelita grubego <sup>q</sup> , zapalenie trzustki <sup>r</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Bardzo często		Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej <sup>s</sup>
Często	Zapalenie wątroby <sup>c,t</sup> , zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej <sup>c,s</sup>	Zapalenie wątroby <sup>c,t</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Bardzo często	Wysypka <sup>u</sup> , świąd	Wysypka <sup>u</sup> , łysienie, świąd
Często	Nocne poty	Zapalenie skóry
Niezbyt często	Zapalenie skóry, łuszczyca, pemfigoid <sup>v</sup>	Pemfigoid <sup>v</sup> , nocne poty, łuszczyca
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Bardzo często	Artralgia	
Często	Ból mięśni	Ból mięśni, artralgia
Niezbyt często	Zapalenie mięśni	Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym
Rzadko	Zapalenie wielomięśniowe <sup>w</sup> , zapalenie stawów o podłożu immunologicznym	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek <sup>x</sup>	
Rzadko	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Bardzo często	Gorączka	Gorączka, uczucie zmęczenia <sup>y</sup>
Często	Obrzęk tkanek obwodowych <sup>z</sup>	Obrzęk tkanek obwodowych <sup>z</sup>
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		
Często	Reakcja związana z infuzją <sup>aa</sup>	Reakcja związana z infuzją <sup>aa</sup>

Częstość występowania działań niepożądanych może nie być w pełni przypisywana samemu durwalumabowi, ale może na nią wpływać także choroba podstawowa lub inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu skojarzonym.

<sup>a</sup> obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

<sup>b</sup> obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie. *Legionella*.

<sup>c</sup> obejmuje przypadki śmiertelne.

<sup>d</sup> obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

- <sup>e</sup> obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
- <sup>f</sup> obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.
- <sup>g</sup> obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.
- <sup>h</sup> obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.
- <sup>i</sup> obejmuje nadczynność tarczycy, chorobę Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.
- <sup>j</sup> obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.
- <sup>k</sup> obejmuje neuropatię obwodową, parestezje i uczuciową neuropatię obwodową.
- <sup>l</sup> obejmuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i nieinfekcyjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- <sup>m</sup> zgłaszana częstość występowania w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca poza zestawem danych zbiorczych jest rzadka i obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.
- <sup>n</sup> zdarzenia zgłaszano na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.
- <sup>o</sup> obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
- <sup>p</sup> obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.
- <sup>q</sup> obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego oraz zapalenie odbytnicy.
- <sup>r</sup> obejmuje zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
- <sup>s</sup> obejmuje zwiększoną aktywność transaminazy alaninowej, zwiększoną aktywność transaminazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.
- <sup>t</sup> obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
- <sup>u</sup> obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.
- <sup>v</sup> obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.
- <sup>w</sup> zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego produktem IMFINZI w trwającym sponsorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych.
- <sup>x</sup> obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek.
- <sup>y</sup> obejmuje uczucie zmęczenia i astenię.
- <sup>z</sup> obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.
- <sup>aa</sup> obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

**Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem**

	<b>IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny</b>	<b>IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup> , zapalenie płuc <sup>b</sup>	
Często	Grypa, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>a</sup> , zapalenie płuc <sup>b</sup> , grypa, zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej <sup>c</sup>
Niezbyt często	Zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej <sup>c</sup>	Kandydoza jamy ustnej
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Bardzo często	Niedokrwistość <sup>d</sup> , neutropenia <sup>d,e</sup> , małopłytkowość <sup>d,f</sup> , leukopenia <sup>d,g</sup>	

	<b>IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny</b>	<b>IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg</b>
Często	Gorączka neutropeniczna <sup>d</sup> , pancytopenia <sup>d</sup>	
Niezbyt często	Małopłytkowość immunologiczna	
Nieznana		Małopłytkowość immunologiczna <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy <sup>i</sup>	Niedoczynność tarczycy <sup>i</sup>
Często	Nadczynność tarczycy <sup>j</sup> , niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy <sup>k</sup>	Nadczynność tarczycy <sup>j</sup> , zapalenie tarczycy <sup>k</sup> , niedoczynność nadnerczy
Niezbyt często	Moczówka prosta, cukrzyca typu 1	Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej
Nieznana		Moczówka prosta <sup>h</sup> , cukrzyca typu 1 <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>		
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka	
Rzadko		Zapalenie błony naczyniowej oka <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie <sup>d</sup>	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Często	Neuropatia obwodowa <sup>d,l</sup>	
Niezbyt często	Zapalenie mózgu <sup>m</sup> ,	Miastenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Nieznana	Miastenia <sup>n</sup> , zespół Guillaina-Barrégo <sup>n</sup> , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych <sup>n</sup>	Zespół Guillaina-Barrégo <sup>h</sup> , zapalenie mózgu <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia serca</b>		
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego <sup>o</sup>	Zapalenie mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Bardzo często	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych <sup>p</sup> , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych <sup>p</sup>
Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc	Dysfonia, śródmiąższowa choroba płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Bardzo często	Nudności <sup>d</sup> , biegunka, zaparcie <sup>d</sup> , wymioty <sup>d</sup>	Biegunka, ból brzucha <sup>q</sup>
Często	Zapalenie jamy ustnej <sup>d,r</sup> , zwiększona aktywność amylazy, ból brzucha <sup>q</sup> , zwiększona aktywność lipazy, zapalenie jelita grubego <sup>s</sup> , zapalenie trzustki <sup>t</sup>	Zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zapalenie jelita grubego <sup>s</sup> , zapalenie trzustki <sup>t</sup>
Nieznana	Perforacja jelita <sup>n</sup> , perforacja jelita grubego <sup>n</sup>	Perforacja jelita <sup>h</sup> , perforacja jelita grubego <sup>h</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Bardzo często	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej <sup>u</sup>	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej <sup>u</sup>
Często	Zapalenie wątroby <sup>v</sup>	Zapalenie wątroby <sup>v</sup>

	<b>IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny</b>	<b>IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg</b>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Bardzo często	Łysienie <sup>d</sup> , wysypka <sup>w</sup> , świąd	Wysypka <sup>w</sup> , świąd
Często		Zapalenie skóry <sup>x</sup> , nocne poty
Niezbyt często	Zapalenie skóry, nocne poty, pemfigoid	Pemfigoid
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Bardzo często	Ból stawów	
Często	Ból mięśni	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym <sup>n</sup>	Zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Zapalenie nerek <sup>y</sup>
Nieznana		Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne <sup>z</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Bardzo często	Uczucie zmęczenia <sup>d</sup> , gorączka	Gorączka, obrzęk obwodowy <sup>z</sup>
Często	Obrzęk obwodowy <sup>z</sup>	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		
Często	Reakcja związana z wlewem <sup>aa</sup>	Reakcja związana z wlewem <sup>aa</sup>

<sup>a</sup> Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

<sup>b</sup> Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.

<sup>c</sup> Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

<sup>d</sup> Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu POSEIDON.

<sup>e</sup> Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii.

<sup>f</sup> Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

<sup>g</sup> Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

<sup>h</sup> Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w zbiorczej grupie pacjentów z HCC, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca.

<sup>i</sup> Obejmuje zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

<sup>j</sup> Obejmuje zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

<sup>k</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

<sup>l</sup> Obejmuje neuropatię obwodową, parestezję i obwodową neuropatię czuciową.

<sup>m</sup> Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

<sup>n</sup> Działanie niepożądane nie zostało zaobserwowane w badaniu POSEIDON, ale zostało zgłoszone u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w ramach badań klinicznych, których dane znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON.

<sup>o</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.

<sup>p</sup> Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

<sup>q</sup> Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

<sup>r</sup> Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.

<sup>s</sup> Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego.

<sup>t</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

- <sup>u</sup> Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.
- <sup>v</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
- <sup>w</sup> Obejmuje egzemę, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.
- <sup>x</sup> Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.
- <sup>y</sup> Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym
- <sup>z</sup> Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.
- <sup>aa</sup> Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Ze stosowaniem produktu IMFINZI związane jest występowanie działań niepożądanych na podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje ciężkie, ustępowały po wdrożeniu odpowiedniego leczenia farmakologicznego i (lub) po modyfikacji leczenia. Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym odzwierciedlają dane z połączonej bazy danych na temat bezpieczeństwa stosowania monoterapii produktem leczniczym IMFINZI u 4 045 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC i dodatkowe badania prowadzone z udziałem pacjentów z różnymi guzami litymi, we wskazaniach, w których durwalumab nie jest zatwierdzony do stosowania. We wszystkich badaniach klinicznych produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1 500 mg co 3 lub 4 tygodnie. Szczegółowe informacje dotyczące istotnych działań niepożądanych produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zostały przedstawione, jeśli odnotowano klinicznie istotne różnice w porównaniu z monoterapią produktem IMFINZI.

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym uzyskano od 2 280 pacjentów, którzy otrzymali produkt IMFINZI w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub produkt IMFINZI w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg co 4 tygodnie. Szczegółowe informacje o znaczących działaniach niepożądanych produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny przedstawiono, jeśli odnotowano klinicznie znamienne różnice w porównaniu z produktem IMFINZI stosowanym w skojarzeniu z tremelimumabem.

Dane dotyczące wymienionych niżej działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zawierają również informacje o stosowaniu produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg w połączonej bazie danych o bezpieczeństwie uzyskanych od 462 pacjentów z HCC (zbiorcza grupa pacjentów z HCC). W tych dwóch badaniach produkt leczniczy IMFINZI był podawany w dawce 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 300 mg co 4 tygodnie.

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku tych działań niepożądanych opisano w punkcie 4.2 i 4.4.

#### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii (n=4 045, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 103 (2,5%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 27 (0,7%) pacjentów, w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5. u 7 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 56 dni (zakres: 2-814 dni). Siedemdziesięciu pięciu spośród 103 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), 2 pacjentów przyjmowało ponadto infliksymab, a 1 pacjent przyjmował także cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 40 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 61 pacjentów.

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym występowało częściej u pacjentów w badaniu klinicznym PACIFIC, którzy zakończyli jednoczesną chemioradioterapię w ciągu od 1 do 42 dni przed

rozpoczęciem badania klinicznego (10,7%), niż w przypadku innych pacjentów w połączonej bazie danych na temat bezpieczeństwa stosowania (1,0%).

W badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475 w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i n = 234 w grupie przyjmującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 47 (9,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i u 14 (6,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 9. (1,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 (2,6%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5. (śmiertelne) u 4 (0,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 3 (1,3%) pacjentami w grupie przyjmującej placebo. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI wyniosła 46 dni (zakres: 2-342 dni) w porównaniu z 57 dni (zakres: 26-253 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 30 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 2 pacjentów przyjmowało także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo wszyscy pacjenci przyjmowali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 12 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) i 1 pacjent, który przyjmował także cyklofosfamid i takrolimus. Ustąpienie objawów miało miejsce u 29 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 6 pacjentami w grupie przyjmującej placebo.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 86 (3,8%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 30 (1,3%) pacjentów, stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 5. (zgon) u 7 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 8 - 912 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 79 spośród 86 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 39 pacjentów. Objawy ustąpiły u 51 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 5-774 dni). Sześciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 5 z 6 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

#### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 112 (2,8%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 65 (1,6%) pacjentów, w stopniu 4. u 8 (0,2%) pacjentów i w stopniu 5. (śmiertelne) u 6 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 31 dni (zakres: 1-644 dni). Osiemdziesięciu sześciu spośród 112 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Siedmiu pacjentów było leczonych mykofenolanem. Produkt leczniczy IMFINZI odstawiono u 26 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 54 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 80 (3,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 48 (2,1%) pacjentów, stopnia 4. - u 8 (0,4%) pacjentów, a stopnia 5. (zgon) - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 36 dni (zakres: 1 - 533 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 68 spośród 80 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub

odpowiednika na dobę). Ośmiu pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 27 pacjentów. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym wystąpiło u 34 (7,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 20 (4,3%) pacjentów, stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta, a stopnia 5. (śmiertelne) – u 3 (0,6%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 29 dni (zakres: 13-313 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 32 spośród 34 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 13 pacjentów.

#### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 77 (1,9%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 15 (0,4%) pacjentów i w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 71 dni (zakres: 1-920 dni). Pięćdziesięciu pięciu spośród 77 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Dwóch pacjentów było ponadto leczonych infliksymabem, a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 13 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 54 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 167 (7,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 76 (3,3%) pacjentów i stopnia 4. - u 3 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 3 - 906 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 151 spośród 167 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu dwóch pacjentów otrzymało także inne immunosupresanty. Leczenie zakończono u 54 pacjentów. Objawy ustąpiły u 141 pacjentów. Niezbyt często zgłaszano perforację jelita i perforację jelita grubego u pacjentów otrzymujących produkt IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym wystąpiły u 31 (6,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (3,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 23 dni (zakres: 2-479 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 28 spośród 31 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów otrzymało także inne leki immunosupresyjne. Leczenie zakończono u 5 pacjentów. Objawy ustąpiły u 29 pacjentów.

Perforację jelita zaobserwowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (rzadko) w badaniach poza zestawem danych zbiorczych dotyczących HCC.

#### Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

##### Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 307 (7,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 3 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 86 dni (zakres 1-951 dni). 303 spośród 307 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą i 5 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 61 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym



wystąpiła u 209 (9,2%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 6 (0,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 1 - 624 dni). Trzynastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 13 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 52 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 25 pacjentów lub zapaleniem tarczycy o podłożu immunologicznym u 2 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 46 (10,0%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 26-763 dni). Jeden pacjent otrzymał leczenie kortykosteroidem w dużych dawkach (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym leczenia hormonozastępczego. Objawy ustąpiły u 6 pacjentów. Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym była poprzedzona nadczynnością tarczycy o podłożu immunologicznym u 4 pacjentów.

#### *Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 64 (1,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-253 dni). Pięćdziesięciu dziewięciu spośród 64 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 13 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowymi, a 5 z 13 pacjentów otrzymywało leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu nadczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 47 pacjentów. U dwudziestu dwóch pacjentów po nadczynności tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 62 (2,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 5 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 33 dni (zakres: 4 - 176 dni). Osiemnastu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 11 spośród 18 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Pięćdziesięciu trzech pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 47 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 21 (4,5%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 30 dni (zakres: 13-60 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wszyscy czterej pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Dwudziestu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, antagonistą kanału wapniowego lub lek beta adrenolityczny). U jednego pacjenta zakończono leczenie z powodu nadczynności tarczycy. Objawy ustąpiły u 17 pacjentów.

#### *Zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 16 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 49 dni (zakres: 14 - 217 dni). Spośród 16 pacjentów, 13 pacjentów otrzymywało hormonoterapię zastępczą i 3 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Jeden pacjent przerwał stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu

zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 5 pacjentów. U trzech pacjentów po zapaleniu tarczycy wystąpiła niedoczynność tarczycy.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 15 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 57 dni (zakres: 22 - 141 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 2 spośród 5 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzynastu pacjentów wymagało zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej, tiamazolu, karbimazolu, propylotioracylu, nadchloranu, antagonistów kanału wapniowego lub leku beta-adrenolitycznego. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym wystąpiło u 6 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 56 dni (zakres: 7-84 dni). Dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 2 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Wszyscy pacjenci wymagali zastosowania innej terapii, w tym hormonalnej terapii zastępczej. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

#### *Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 20 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 6 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 157 dni (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 20 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 7 spośród 20 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U żadnego z pacjentów nie przerwano stosowania produktu leczniczego IMFINZI z powodu niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów wystąpiło u 6 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 33 (1,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 16 (0,7%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 105 dni (zakres: 20 - 428 dni). Trzydziestu dwóch pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 10 spośród 32 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u jednego pacjenta. Objawy ustąpiły u 11 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) niedoczynność nadnerczy o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (1,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 64 dni (zakres: 43-504 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 6 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

#### *Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 3 (< 0,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (< 0,1%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (< 0,1%) pacjenta. Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni (zakres: 42-518 dni). Wszyscy trzej pacjenci wymagali długotrwałej insulinoterapii. Leczenie produktem IMFINZI definitywnie zakończono u jednego pacjenta. Jeden pacjent powrócił do zdrowia i jeden pacjent powrócił do zdrowia z powikłaniami.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym wystąpiła u 6 (0,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 1 (< 0,1%) pacjenta, a stopnia 4. - u 2 (< 0,1%) pacjentów.

Mediana czasu do początku objawów wyniosła 58 dni (zakres: 7 - 220 dni). Wszyscy pacjenci wymagali podania insuliny. Leczenie zakończono u 1 pacjenta. Objawy ustąpiły u 1 pacjenta.

#### *Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym wystąpiła u 4 (< 0,1%) pacjentów, w tym w 3. stopniu nasilenia u 3 (< 0,1%) pacjentów. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 74 dni (zakres: 44-225 dni). Dwóch pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), dwóch pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu zapalenia przysadki/niedoczynności przysadki o podłożu immunologicznym, a ustąpienie objawów miało miejsce u 1 pacjenta.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 16 (0,7%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 8 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 123 dni (zakres: 63 - 388 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 8 spośród 16 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Czterech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 7 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie przysadki mózgowej/niedoczynność przysadki mózgowej o podłożu immunologicznym wystąpiły u 5 (1,1%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów tych zdarzeń wyniosła 149 dni (zakres: 27-242 dni). Czterech pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 1 z 4 pacjentów otrzymał duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Trzech pacjentów wymagało także leczenia hormonalnego. Objawy ustąpiły u 2 pacjentów.

#### *Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 18 (0,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 4 (< 0,1%) pacjentów, a stopnia 4. u 1 (<0,1%) pacjenta. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 77,5 dni (zakres: 4-393 dni). Trzynastu pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent otrzymywał także mykofenolan. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 7 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 9 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 9 (0,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1 (< 0,1%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 79 dni (zakres: 39-183 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 7 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 5 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) zapalenie nerek o podłożu immunologicznym wystąpiło u 4 (0,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 2 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 53 dni (zakres: 26-242 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 3 z 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 2 pacjentów. Objawy ustąpiły u 3 pacjentów.

#### *Wysypka o podłożu immunologicznym*

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 65 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 17 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu

do wystąpienia wyniosła 54 dni (zakres: 4-576 dni). Trzydziestu trzech spośród 65 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zakończono u 5 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 43 pacjentów.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 112 (4,9%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 17 (0,7%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 35 dni (zakres: 1-778 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 57 ze 112 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Leczenie zakończono u 10 pacjentów. Objawy ustąpiły u 65 pacjentów.

W zbiorczej grupie pacjentów z HCC (n=462) wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid) wystąpiły u 26 (5,6%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 9 (1,9%) pacjentów, a stopnia 4. - u 1 (0,2%) pacjenta. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 25 dni (zakres: 2-933 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, a 14 z 26 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Jeden pacjent otrzymał inne lek immunosupresyjny. Leczenie zakończono u 3 pacjentów. Objawy ustąpiły u 19 pacjentów.

#### Reakcje związane z infuzją

W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 55 (1,4%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 5 (0,2%) pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń w stopniu nasilenia 4. lub 5.

W połączonej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (n=2 280), reakcje związane z wlewem wystąpiły u 45 (2,0%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (< 0,1%) pacjentów. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

#### Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 3,8% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 6,1% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,9% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,4% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 8,4% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej  $\leq$  GGN do dowolnego stopnia nasilenia  $>$  GGN wyniósł 19,3%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej  $\geq$  DGN do dowolnego stopnia nasilenia  $<$  DGN wyniósł 17,5.

Wśród pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 6,4% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 6,5% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,2% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 6,4% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 11,7% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej  $\leq$  GGN do dowolnego stopnia nasilenia  $>$  GGN wyniósł 20,3%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej  $\geq$  DGN do dowolnego stopnia nasilenia  $<$  DGN wyniósł 24,1%.

Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 6,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,2% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 9,4% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 13,6% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których

wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami  $\leq$  GGN a  $>$  GGN wyniósł 24,8%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami  $\geq$  DGN a  $<$  DGN wyniósł 32,9%.

Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 5,1% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 5,8% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 1,0% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 5,9% dla zwiększonej aktywności amylazy oraz 11,3% dla zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami  $\leq$  GGN a  $>$  GGN wyniósł 4,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami  $\geq$  DGN a  $<$  DGN wyniósł 17,2%

### Immunogenność

Ocena immunogenności produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na analizie danych zbiorczych pochodzących od 3 069 pacjentów leczonych produktem IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii, u których możliwa była ocena obecności przeciwciał przeciwlekowych (ADAs). U 84 pacjentów (2,7%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADAs wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (16/3 069) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamionnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiająca ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca.

W licznych badaniach III fazy wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi u 0% do 10,1% pacjentów wystąpiły ADA wywołane leczeniem. Przeciwciała neutralizujące przeciwko durwalumabowi wykryto u 0% do 1,7% pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z innymi środkami terapeutycznymi. Obecność ADA nie miała widocznego wpływu na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku ( $\geq$  65 lat) a młodszymi pacjentami.

W badaniach PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 i HIMALAYA dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji.

W badaniu POSEIDON z leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku ( $\geq$  65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali samą chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki). Kod ATC: L01FF03.

#### Mechanizm działania

Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Skojarzenie tremelimumabu, będącego inhibitorem CTLA-4 i durwalumabu, inhibitora PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami. W mysich modelach guzów syngenicznych podwójna blokada PD-L1 i CTLA-4 spowodowała nasilenie działania przeciwnowotworowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dawki durwalumabu 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie były oceniane w badaniach klinicznych w populacjach chorych z NDRP i rozległym DRP. Na podstawie modelowania i symulacji narażenia, zależności między narażeniem a bezpieczeństwem oraz porównań danych dotyczących narażenia i skuteczności, nie przewiduje się istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między dawkami durwalumabu 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie.

#### NDRP – badanie PACIFIC

Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI oceniono w badaniu klinicznym PACIFIC, wielośrodowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo z udziałem 713 pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP. Pacjenci ukończyli przynajmniej 2 cykle radykalnej chemioterapii pochodnymi platyny z radioterapią w ciągu od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania i których stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów otrzymało całkowitą dawkę napromieniania od 54 do 66 Gy. Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, u których nastąpiła progresja po chemioradioterapii, pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na dowolne przeciwciała anty-PD-1 lub anty-PD-L1, pacjentów z udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną obecnie lub w wywiadzie w ciągu 2 lat od rozpoczęcia badania; niedoborem odporności w wywiadzie; ciężkimi działaniami niepożądanymi o

podłożu immunologicznym w wywiadzie; stanami medycznymi, które wymagały zastosowania immunosupresji o działaniu ogólnoustrojowym, poza dawką fizjologiczną kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, aktywną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C oraz zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów przyjmujących żywe, atenuowane szczepionki w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego IMFINZI. Pacjentów przydzielono do grup w sposób losowy w proporcji 2:1; przyjmowali oni 10 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI (n=476) lub 10 mg/kg mc. placebo (n=237) w infuzji dożylniej co 2 tygodnie przez okres do 12 miesięcy lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności bądź potwierdzonej progresji choroby. Randomizację stratyfikowano według płci, wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat) oraz statusu palenia tytoniu (pacjent palący lub pacjent niepalący). Pacjentom, którzy w 12 miesiącu byli w remisji, zaproponowano ponowne leczenie po progresji choroby. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano co 8 tygodni w okresie pierwszych 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od stwierdzenia u nich poziomu ekspresji PD-L1. O ile były dostępne, pobrane przed zastosowaniem chemioradioterapii archiwalne próbki tkanki guza zostały retrospektywnie poddane badaniu pod kątem ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC) przy użyciu testu immunohistochemicznego VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Spośród 713 zrandomizowanych pacjentów, próbkę tkanki nowotworowej o jakości i objętości wystarczającej dla określenia ekspresji PD-L1 uzyskano od 63% pacjentów, a u 37% pacjentów ekspresja była nieznaną.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami leczenia. Wyjściowe dane demograficzne badanej populacji były następujące: mężczyźni (70%), wiek ≥ 65 lat (45%), wiek ≥ 75 lat (8%), rasa biała (69%), rasa orientalna (27%), rasa inna (4%), aktualnie palący papierosy (16%), palący papierosy w przeszłości (75%), nigdy niepalący papierosów (9%), stan sprawności wg ECOG 0 (49%), stan sprawności wg ECOG 1 (51%). Charakterystyka choroby była następująca: stadium IIIA (53%), stadium IIIB (45%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (46%), niepłaskonabłonkowy (54%). Spośród 451 pacjentów, u których dostępne były wyniki oznaczenia ekspresji PD-L1, u 67% pacjentów ekspresja wynosiła ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC ≥ 25% (35%)], a u 33% ekspresja wynosiła < 1%.

Dwoma równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu klinicznym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) i przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) dla produktu leczniczego IMFINZI w porównaniu do placebo. Do drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności należały: PFS po 12 miesiącach (PFS 12) i po 18 miesiącach (PFS 18) od losowego przydziału do grup oraz czas od randomizacji do drugiej progresji (PFS2). PFS zostało poddane ocenie przez Niezależny Centralny Zespół Oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (ang. Blinded Independent Central Review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie PFS w grupie otrzymującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [współczynnik ryzyka (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), p < 0,0001]. W badaniu wykazano statystycznie znamienne wydłużenie OS w grupie leczonej produktem IMFINZI w porównaniu z grupą placebo [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), p = 0,00251].

W analizie 5-letniej obserwacji, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 34,2 miesiąca, IMFINZI nadal wykazywał poprawę OS i PFS w porównaniu z placebo. Wyniki OS i PFS z analizy pierwotnej i analizy uzupełniającej podsumowano w Tabeli 5.

**Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu klinicznym PACIFIC**

	Analiza podstawowa <sup>a</sup>		Analiza po 5 latach <sup>b</sup>	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
<b>OS</b>				
Liczba zgonów (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)



	Analiza podstawowa <sup>a</sup>		Analiza po 5 latach <sup>b</sup>	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
<b>Mediana (miesiące) (95% 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% CI)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
2-stronna wartość p	0,00251			
<b>OS w 24 miesiącu (%) (95% 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%)
wartość p	0,005			
<b>OS w 48 miesiącu (%) (95% CI)</b>			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
<b>OS w 60 miesiącu (%) (95% CI)</b>			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
<b>PFS</b>				
Liczba zdarzeń (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
<b>Mediana PFS (miesiące) (95% 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% CI)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
wartość p	p < 0,0001			
<b>PFS w 12 miesiącu (%) (95% 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%)
<b>PFS w 18 miesiącu (%) (95% 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 w 48 miesiącu (%) (95% CI)</b>			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
<b>PFS w 60 miesiącu (%) (95% CI)</b>			33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%; 25,2%)
<b>PFS2<sup>c</sup></b>				
<b>Mediana PFS2 (miesiące) (95% CI)</b>	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)			
wartość p	p < 0,0001			

<sup>a</sup> Analiza podstawowa PFS z datą odcięcia danych 13 lutego 2017. Analiza podstawowa OS oraz PFS2 z datą odcięcia danych 22 marca 2018.

<sup>b</sup> Analiza obserwacyjna OS oraz PFS z datą odcięcia danych 11 stycznia 2021.

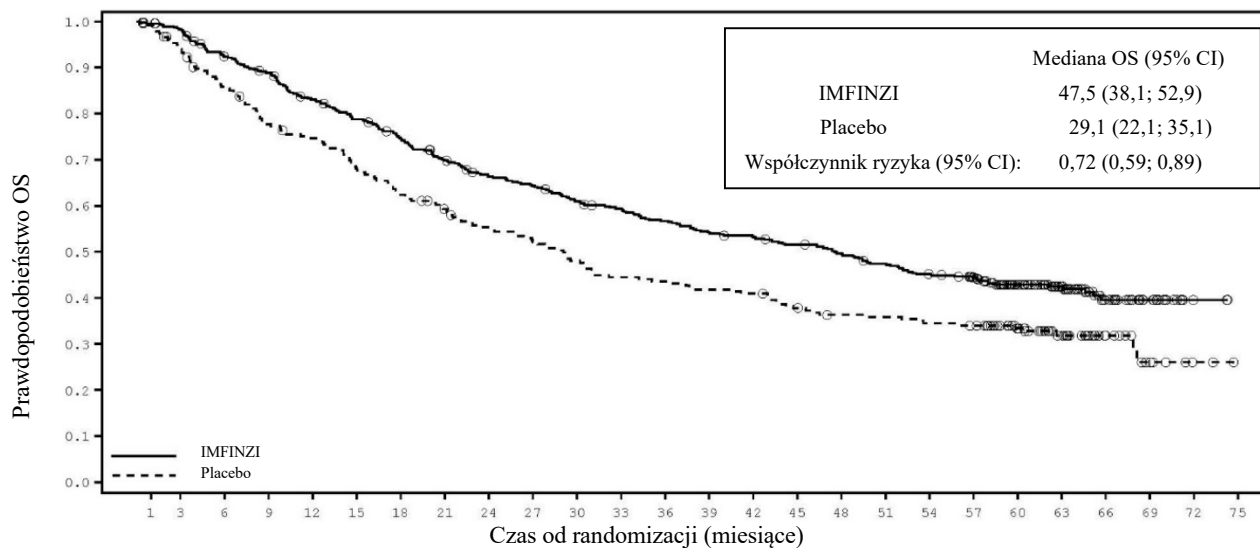
<sup>c</sup> PFS2 zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty drugiej progresji (zdefiniowanej wg lokalnych standardów praktyki klinicznej) lub zgonu.

NR: Nie osiągnięto.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS z analizy 5-letniej obserwacji przedstawiono na Rycinach 1 i 2.



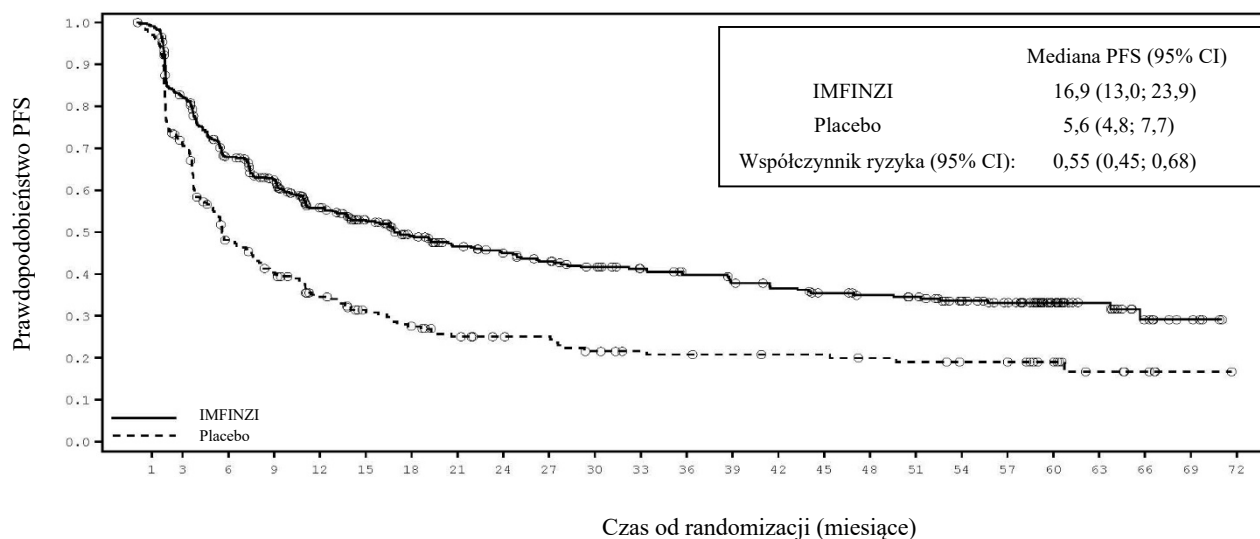
**Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS**



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	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

**Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS**



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	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

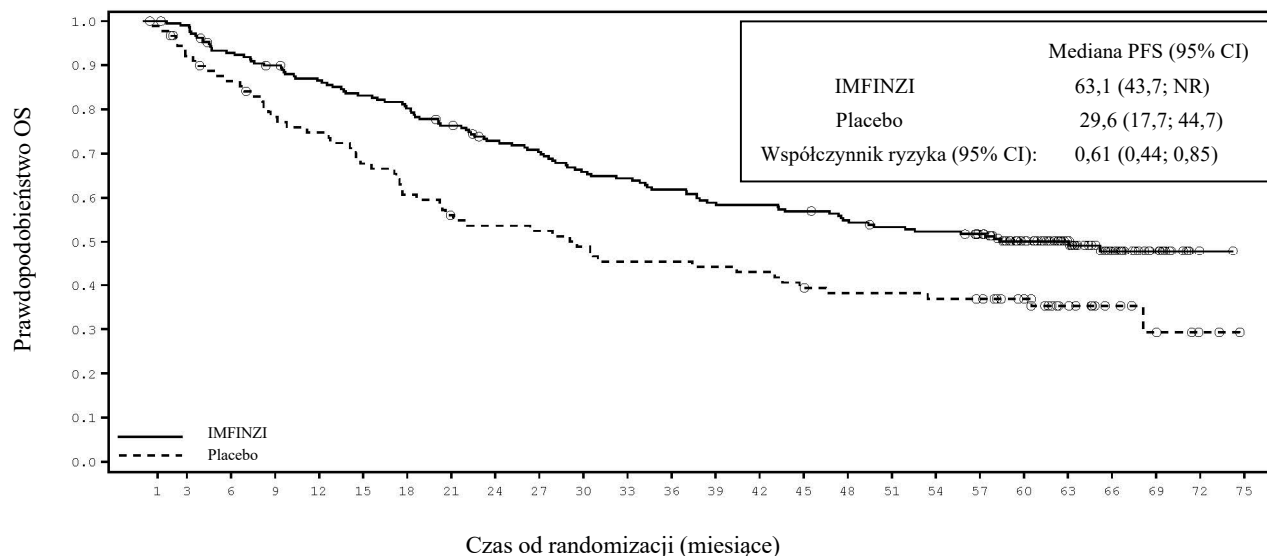
Wydłużenie PFS oraz OS na korzyść pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była obserwowana we wszystkich wstępnie zdefiniowanych podgrupach objętych analizą wyodrębnionych na podstawie pochodzenia etnicznego, wieku, płci, statusu palenia papierosów, statusu mutacji EGFR i typu histologicznego.

*Analiza post-hoc podgrup według ekspresji PD-L1*

Dodatkowe analizy zostały przeprowadzone w celu oceny skuteczności w podgrupach według ekspresji PD-L1 ( $\geq 25\%$ , 1-24%,  $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$ ) oraz u pacjentów, u których status PD-L1 nie mógł

zostać ustalony (PD-L1 nieznany). Wyniki dla PFS i OS z analizy 5-letniej obserwacji zostały przedstawione na Rycinach 3, 4, 5 oraz 6.

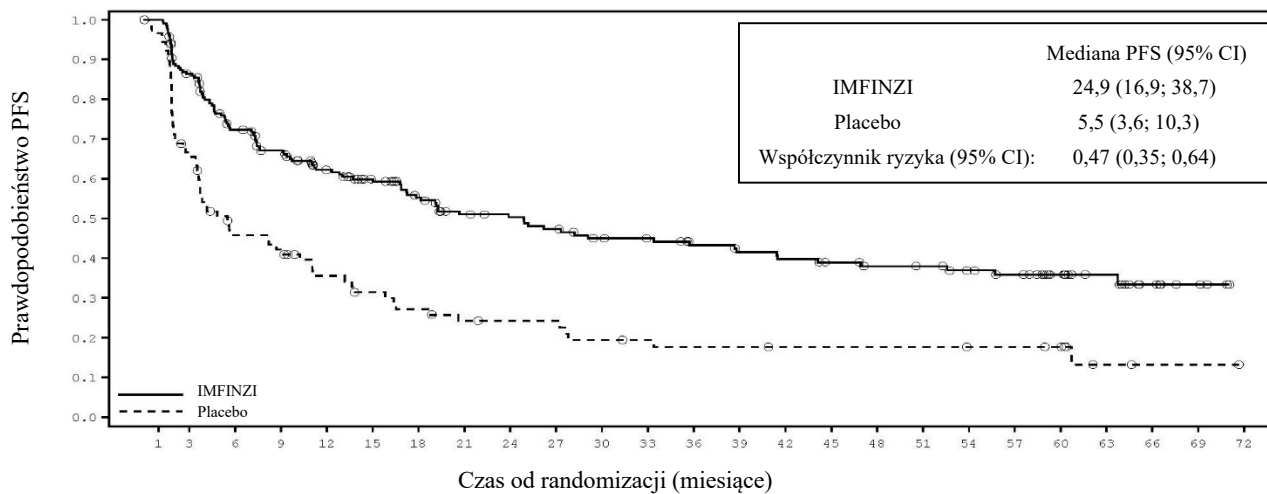
**Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC  $\geq$  1%**



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	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

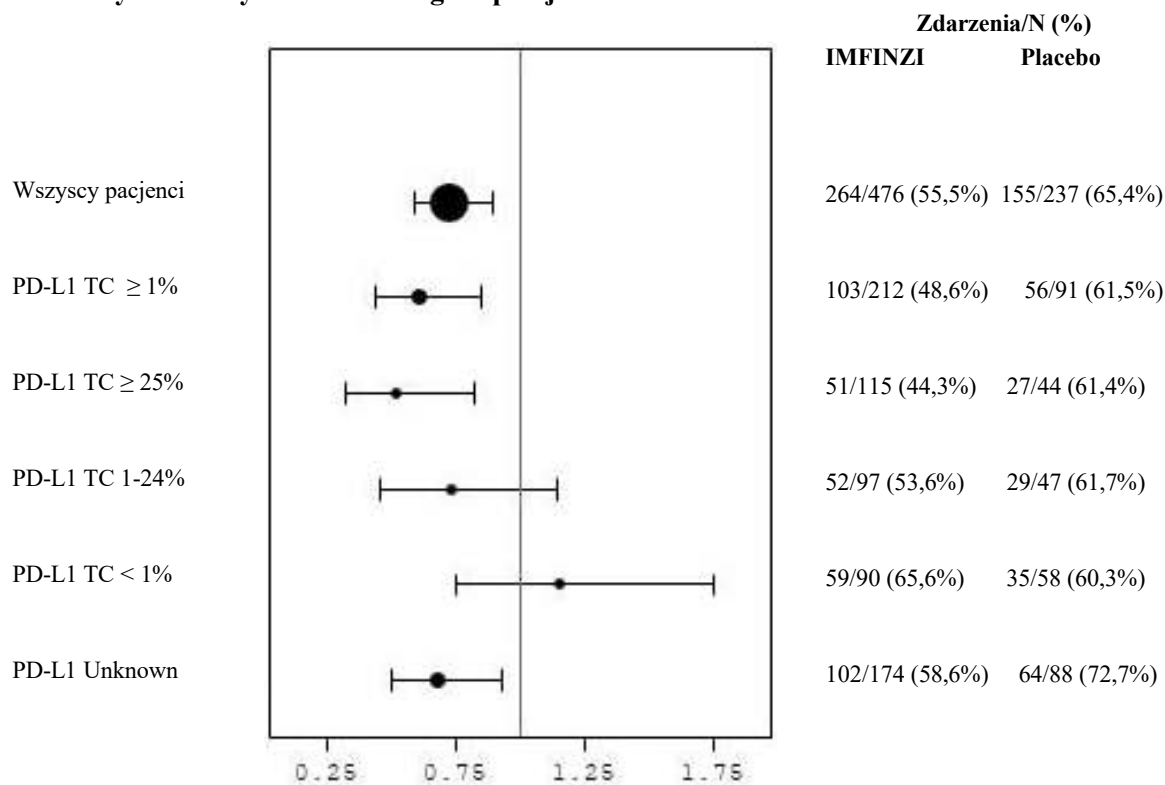
**Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC  $\geq$  1%**



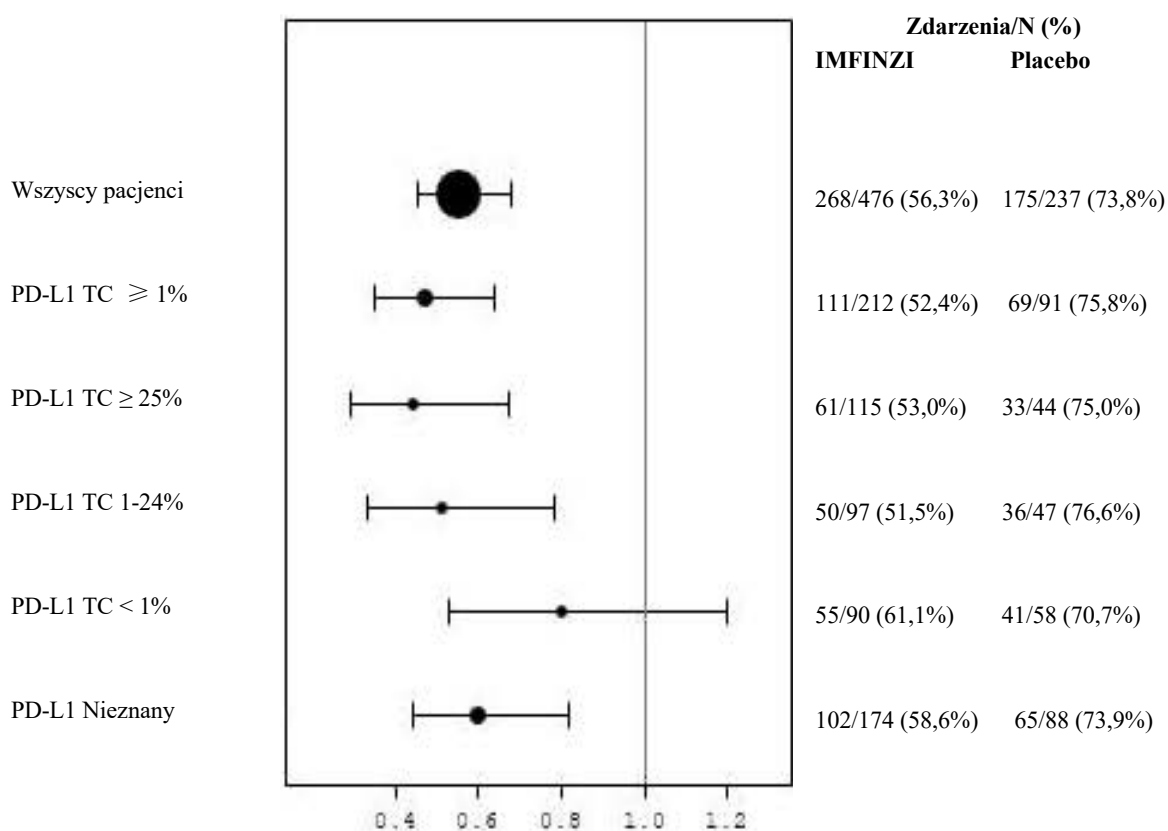
Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	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

Rycina 5. Wykres leśny dla OS według ekspresji PD-L1



Rycina 6. Wykres leśny dla PFS według ekspresji PD-L1



Ogólnie, profil bezpieczeństwa durwalumabu w podgrupie PD-L1 TC  $\geq$  1% był spójny z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), podobnie jak w podgrupie PD-L1 TC < 1%.

### *Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-reported symptoms, PRO)*

Dane o objawach zgłaszanych przez pacjentów, funkcjonowaniu i jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. health-related quality of life, HRQoL) były gromadzone z wykorzystaniem EORTC QLQ-C30 i jego modułu stosowanego w raku płuc (EORTC QLQ-LC13). LC13 i C30 oceniano w warunkach wyjściowych, następnie co 4 tygodnie przez pierwszych 8 tygodni oraz co 8 tygodni do zakończenia okresu leczenia lub odstawienia produktu leczniczego IMFINZI z powodu toksyczności lub progresji choroby. Stosowanie się do wymogów tej oceny było podobne pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IMFINZI i placebo (83% w porównaniu z 85,1% łącznie w wypełnionych formularzach możliwych do oceny).

W warunkach wyjściowych nie obserwowano żadnych różnic w objawach zgłaszanych przez pacjentów, funkcjonowaniu i HRQoL pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy IMFINZI i grupą otrzymującą placebo. Przez cały okres trwania badania do tygodnia 48., nie obserwowano znamiennej klinicznie różnicy pomiędzy grupą przyjmującą produkt leczniczy IMFINZI a grupą przyjmującą placebo pod względem objawów, funkcjonowania i HRQoL (ocenionych jako różnica wyższa niż lub równa 10 punktów).

### NDRP – badanie POSEIDON

Celem badania POSEIDON była ocena skuteczności produktu IMFINZI podawanego z tremelimumabem lub bez, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Badanie POSEIDON było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem, w którym uczestniczyło 1013 pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, bez mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK). Pacjenci z NDRP z przerzutami potwierdzonym w badaniu histologicznym lub cytologicznym spełniali kryteria włączenia do badania. Pacjenci nie otrzymywali wcześniej chemioterapii ani innej terapii systemowej w ramach leczenia NDRP w stadium rozsiewu. Przed randomizacją u pacjentów określono poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263). Stan sprawności według World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w chwili włączenia do badania wyniósł 0 lub 1.

Z badania wykluczono pacjentów z udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną aktywną obecnie lub w przeszłości; aktywnymi i (lub) nieleczonymi przerzutami do mózgu; niedoborem odporności w wywiadzie; przyjmowaniem leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem podawania produktu IMFINZI lub tremelimumabu, z wyjątkiem fizjologicznych dawek kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym; aktywną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem wirusem HIV; lub pacjentów, którzy otrzymali szczepionki żywe atenuowane w ciągu 30 dni przed lub po rozpoczęciu podawania produktu IMFINZI i (lub) tremelimumabu (patrz punkt 4.4).

Randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem czynnika stratyfikującego jakim był poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (ang. tumour cells, TC) ( $TC \geq 50\%$  w porównaniu z  $TC < 50\%$ ), stadium choroby (stadium IVA lub stadium IVB, według 8. wydania American Joint Committee on Cancer) i typu histologicznego (rak niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy).

Pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1:1 do grup otrzymujących:

- Grupa 1: IMFINZI w dawce 1 500 mg z tremelimumabem w dawce 75 mg z i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie IMFINZI w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu podawano w tygodniu 16. wraz z 6. dawką produktu IMFINZI.
- Grupa 2: IMFINZI w dawce 1 500 mg i chemioterapia oparta na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie IMFINZI w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii.
- Grupa 3: Chemioterapia oparta na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle. Pacjenci mogli otrzymać 2 dodatkowe cykle (łącznie 6 cykli po randomizacji), według wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją badacza.

W tych 3 grupach terapeutycznych pacjenci byli leczeni według jednego z następujących schematów chemioterapii w zależności od typu histologicznego:

- Niepłaskonabłonkowy NDRP
  - Pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> pc. z karboplatiną AUC 5 - 6 lub cisplatiną 75 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie. O ile nie było przeciwwskazań w opinii badacza, można było podać pemetreksed w leczeniu podtrzymującym.
- Płaskonabłonkowy NDRP
  - Gemcytabina 1 000 lub 1 250 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 8. dniu z cisplatiną 75 mg/m<sup>2</sup> pc. lub karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie.
- Niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP
  - Nab-paklitaksel 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatiną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie.

Podawano maksymalnie 5 dawek tremelimumabu, o ile nie doszło do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie produktem IMFINZI i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badań histologicznych (jeśli dotyczy) było kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Ocenę nowotworu przeprowadzano w 6. Tygodniu i 12. Tygodniu od daty randomizacji, a następnie co 8 tygodni do czasu potwierdzenia obiektywnej progresji choroby. Ocenę przeżycia przeprowadzano co 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były PFS i OS dla leczenia IMFINZI + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były PFS i OS dla leczenia IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny i dla leczenia samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR). PFS, ORR i DoR oceniano na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy grupami badanymi. Wyjściowe dane demograficzne całkowitej populacji badania były następujące: mężczyźni (76,0%), wiek  $\geq$  65 lat (47,1%), wiek  $\geq$  75 lat (11,3%), mediana wieku 64 lata (zakres: 27 do 87 lat), rasa biała (55,9%), Azjaci (34,6%), rasa czarna lub Afroamerykanie (2,0%), inna (7,6%), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (84,2%), osoby palące tytoń aktualnie lub w przeszłości (78,0%), stan sprawności 0 według WHO/ECOG (33,4%), stan sprawności 1 według WHO/ECOG (66,5%). Charakterystyka choroby była następująca: stadium IVA (50,0%), stadium IVB (49,6%), podgrupy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (36,9%), rak niepłaskonabłonkowy (62,9%), przerzuty do mózgu (10,5%), ekspresja PD-L1 na TC  $\geq$  50% (28,8%), ekspresja PD-L1 na TC < 50% (71,1%).

W badaniu wykazano statystycznie znamiennej poprawę OS po zastosowaniu leczenia IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Wykazano statystycznie znamiennej poprawę PFS po zastosowaniu leczenia IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w porównaniu z samą chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Wyniki podsumowano poniżej.

**Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu POSEIDON**

	<b>Grupa 1: IMFINZI+tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=338)</b>	<b>Grupa 3: chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=337)</b>
<b>OS<sup>a</sup></b>		
Liczba zgonów (%)	251 (74,3)	285 (84,6)

Mediana OS (miesiące) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,77 (0,650; 0,916)	
Wartość p <sup>c</sup>	0,00304	
<b>PFS<sup>a</sup></b>		
Liczba zdarzeń (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,72 (0,600; 0,860)	
Wartość p <sup>c</sup>	0,00031	
PFS po 12 miesiącach (%) (95% CI)	26,6 (21,7; 31,7)	13,1 (9,3; 17,6)
<b>ORR n (%)<sup>d,e</sup></b>	130 (38,8)	81 (24,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	2 (0,6)	0
Odpowiedź częściowa n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
<b>Mediana DoR (miesiące) (95% CI)<sup>d,e</sup></b>	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

<sup>a</sup> Analiza PFS po dacie zamknięcia bazy danych 24 lipca 2019 r. (mediana czasu obserwacji 10,15 miesiąca). Analiza OS po dacie zamknięcia bazy danych 12 marca 2021 r. (mediana czasu obserwacji 34,86 miesiąca). Granice stwierdzenia skuteczności (grupa 1 w porównaniu z grupą 3: PFS 0,00735; OS 0,00797; 2-stronny) ustalono za pomocą funkcji rozdziału alfa Lana i DeMetsa, przybliżonej podejściem O'Brien i Fleminga. PFS był oceniany przez BICR według RECIST w. 1.1.

<sup>b</sup> HR uzyskano stosując model Coxa pH z doбором warstwowym według PD-L1, typu histologicznego i stadium choroby.

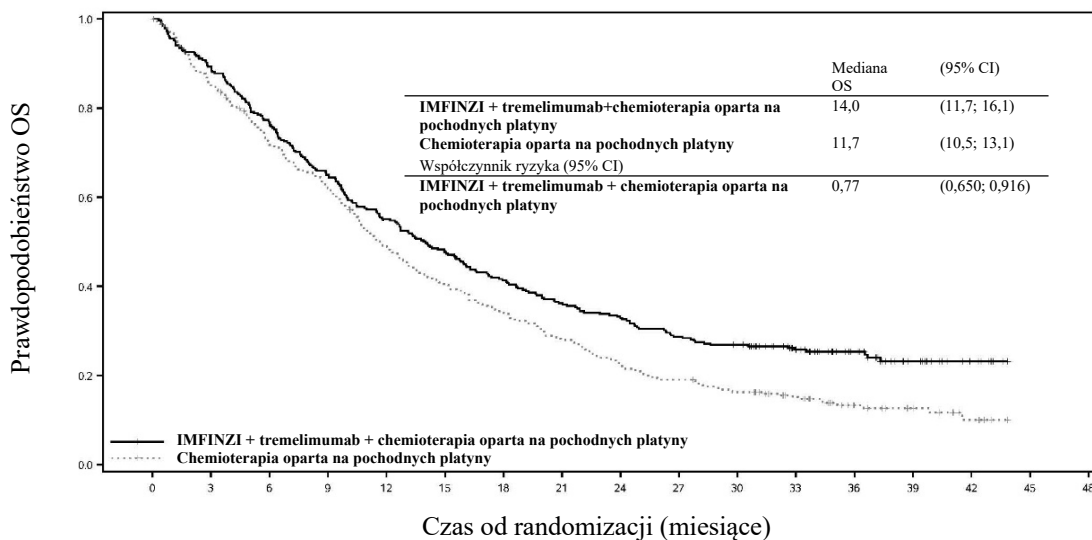
<sup>c</sup> 2-stronna wartość p na podstawie logarytmicznego testu rang z doбором warstwowym według PD-L1, typu histologicznego i stadium choroby.

<sup>d</sup> Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

<sup>e</sup> Analiza post-hoc.

NR=nie osiągnięto, CI=przedział ufności

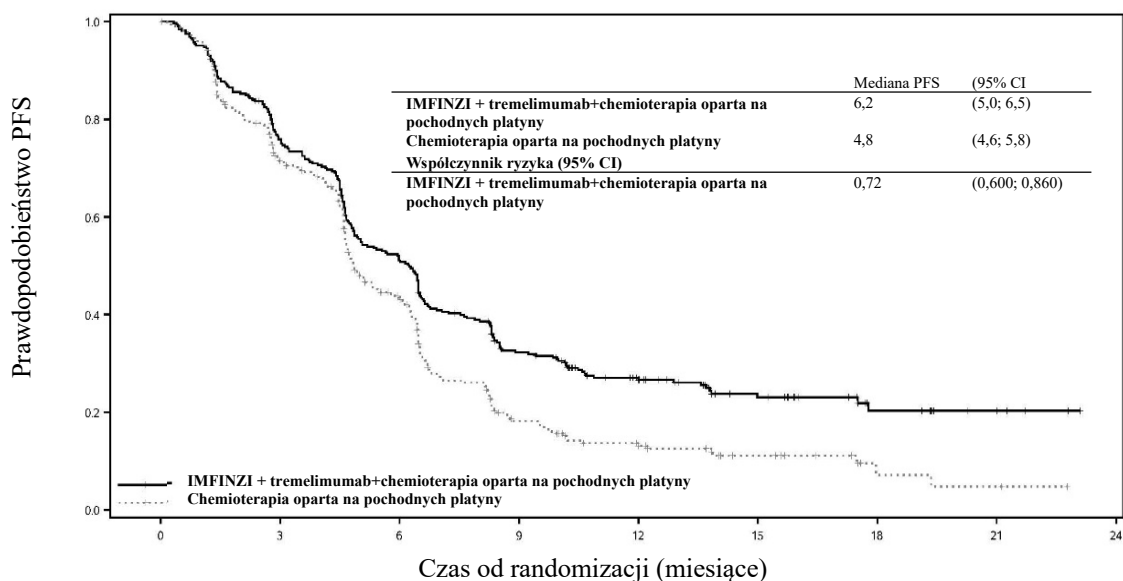
## Rycina 7. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



### Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

**Rycina 8. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS**

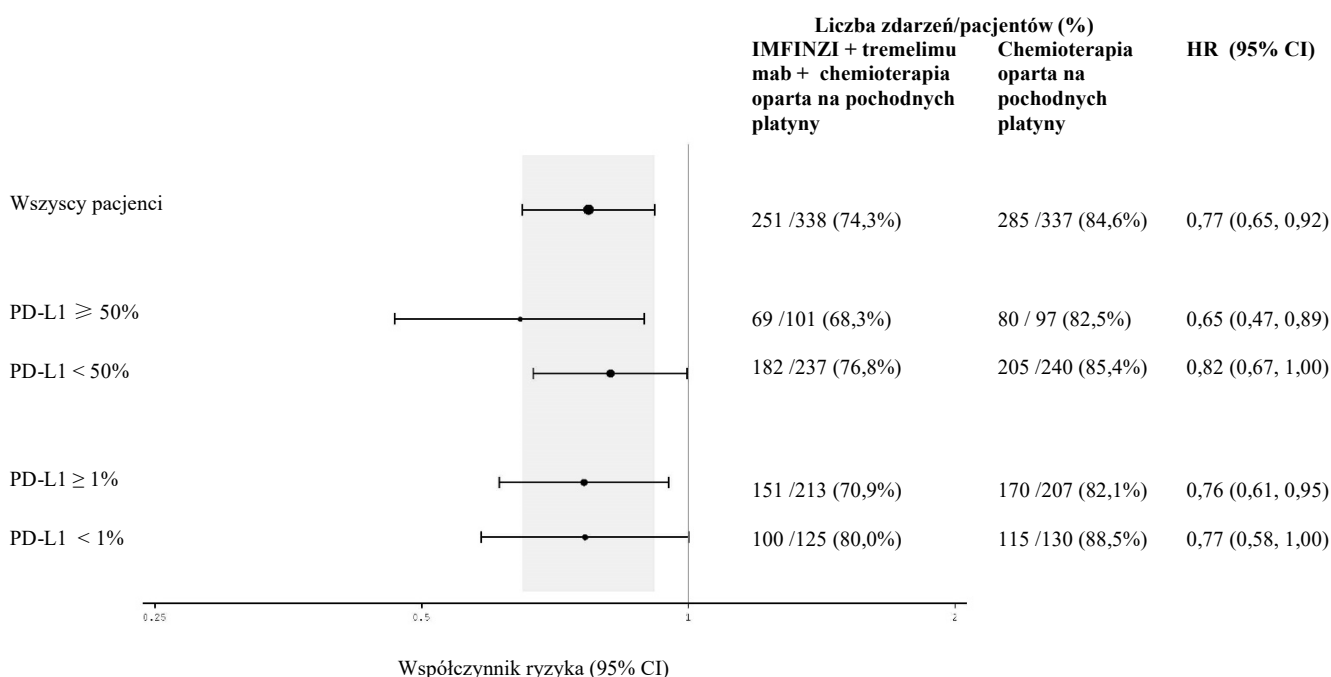


**Liczba pacjentów narażonych na ryzyko**

Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na Rycinie 9 podsumowano wyniki dotyczące skuteczności pod względem OS w zależności od ekspresji PD-L1 w analizach podgrup określonych *a priori*.

**Rycina 9. Wykres leśny przedstawiający OS według ekspresji PD-L1 dla leczenia produktem IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.**



### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Łącznie 75 pacjentów w wieku 75 lat i starszych zostało włączonych do grupy otrzymującej leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=35) lub do grupy leczonej wyłącznie chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=40) w ramach badania POSEIDON. W tej podgrupie badania odnotowano eksploracyjny HR = 1,05 (95% CI: 0,64; 1,71) dla OS w leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Ze względu na eksploracyjny charakter tej analizy podgrup nie można sformułować ostatecznych wniosków.

### *DRP – badanie CASPIAN*

Badanie CASPIAN miało na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego IMFINZI podawanego z tremelimumabem lub bez tremelimumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną. Badanie CASPIAN było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem z udziałem 805 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozległym DRP i stanem sprawności według WHO/ECOG wynoszącym 0 lub 1, masą ciała > 30 kg, kwalifikujących się do chemioterapii opartej na związkach platyny w pierwszej linii leczenia DRP, których przewidywana długość życia wynosiła  $\geq$  12 tygodni, z co najmniej jedną zmianą docelową według kryteriów RECIST 1.1 oraz odpowiednią czynnością narządów i szpiku kostnego. Pacjenci z bezobjawowymi lub leczonymi przerzutami do mózgu spełniali kryteria włączenia. Z badania wykluczono pacjentów z radioterapią klatki piersiowej w wywiadzie; czynnym pierwotnym niedoborem odporności w wywiadzie; zaburzeniami autoimmunologicznymi w tym zespołem paranowotworowym (PNS); czynnymi lub występującymi wcześniej potwierdzonymi zaburzeniami autoimmunologicznymi lub zapalnymi; stosowaniem leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leczenia z wyjątkiem fizjologicznej dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym; czynną gruźlicą lub zapaleniem wątroby typu B lub C lub zakażeniem HIV; bądź pacjentów otrzymujących żywą atenuowaną szczepionkę w okresie 30 dni przed lub po rozpoczęciu leczenia produktem IMFINZI.

Randomizację poddano stratyfikacji według zaplanowanej terapii opartej na związkach platyny (karboplatyna lub cisplatiną) w cyklu 1.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do następujących grup leczenia:

- Grupa 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatiną.
- Grupa 2: IMFINZI 1 500 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatiną.
- Grupa 3: Karboplatyna (AUC 5 lub 6 mg/ml/min) lub cisplatiną (75-80 mg/m<sup>2</sup> pc.) w dniu 1 i etopozyd (80-100 mg/m<sup>2</sup> pc.) dożylnie w dniach 1, 2 i 3 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 – 6 cykli.

W przypadku pacjentów przydzielonych losowo do Grupy 1 i 2 podawanie etopozydu i karboplatyny lub cisplatiną było ograniczone do 4 cykli w schemacie podawania co 3 tygodnie następujących po randomizacji. Monoterapię produktem IMFINZI kontynuowano co 4 tygodnie aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Podawanie produktu IMFINZI w monoterapii było dozwolone po wystąpieniu progresji choroby, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i jeśli w opinii badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne z kontynuacji leczenia.

Pacjenci przydzieleni losowo do Grupy 3 mogli otrzymać łącznie do 6 cykli etopozydu i karboplatyny lub cisplatiną. Po zakończeniu leczenia etopozydem + związkiem platyny, PCI było dozwolone wyłącznie w Grupie 3 według decyzji badacza.



Oceny guza przeprowadzano w tygodniu 6 i w tygodniu 12 od daty randomizacji, a następnie co 8 tygodni do czasu potwierdzenia obiektywnej progresji choroby. Oceny przeżycia przeprowadzano co 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były: OS po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w porównaniu z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3) oraz produktu leczniczego IMFINZI + tremelimumab + etopozyd + związek platyny (Grupa 1) w por. z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3). Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym było PFS. Inne drugorzędowe punkty końcowe to ORR, OS i PFS w wyznaczonych punktach odniesienia oraz PRO. PFS i ORR były oceniane z uwzględnieniem oceny badacza według kryteriów RECIST w.1.1.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy dwiema grupami badania (268 pacjentów w Grupie 2 i 269 pacjentów w Grupie 3). Wyjściowe dane demograficzne całej populacji badania były następujące: mężczyźni (69,6%), wiek  $\geq$  65 lat (39,6%), mediana wieku 63 lata (zakres: 28 do 82 lat), rasa biała (83,8%), rasa żółta (14,5%), rasa czarna lub Afroamerykanie (0,9%), inne (0,6%), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (96,1%), obecni lub dawni palacze tytoniu (93,1%), osoby nigdy niepalące (6,9%), stan sprawności według WHO/ECOG 0 (35,2%), stan sprawności według WHO/ECOG 1 (64,8%), stadium IV 90,3%, 24,6% pacjentów otrzymywało cisplatynę, a 74,1% pacjentów otrzymywało karboplatinę. W Grupie 3 56,8% pacjentów otrzymało 6 cykli etopozydu + związek platyny i 7,8% pacjentów otrzymywało PCI.

W planowej analizie cząstkowej (pierwotnej) badanie wykazało istotną statystycznie poprawę OS po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w por. z samym etopozydem + związek platyny (Grupa 3) [HR=0,73 (95% CI: 0,591; 0,909), p=0,0047]. Chociaż nie przeprowadzono formalnych badań znamienności leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny wykazało poprawę PFS w por. z leczeniem samym etopozydem + związek platyny [HR=0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

Wyniki dotyczące PFS, ORR i DoR uzyskane w ramach zaplanowanej analizy końcowej (data zakończenia zbierania danych: 27 stycznia 2020 r.) podsumowano w Tabeli 7. Krzywą Kaplana-Meiera przedstawiającą PFS pokazano na Rycinie 11.

Wyniki dotyczące całkowitego przeżycia uzyskane jako rezultat zaplanowanej długoterminowej analizy OS (data zakończenia zbierania danych: 22 marca 2021 r.) (mediana okresu obserwacji: 39,3 miesiąca) przedstawiono w Tabeli 7. Leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny (Grupa 2) w por. z etopozydem + związek platyny (Grupa 3) nadal wykazywało utrzymującą się poprawę OS. Krzywą Kaplana-Meiera przedstawiającą OS pokazano na Rycinie 10.

**Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASPIAN**

	Analiza końcowa <sup>a</sup>		Długoterminowa analiza okresu obserwacji <sup>b</sup>	
	Grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna (n=268)	Grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatyna (n=269)	Grupa 2: IMFINZI + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna (n=268)	Grupa 3: etopozyd + karboplatyna lub cisplatyna (n=269)
<b>OS</b>				
Liczba zgonów (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
<b>Mediana OS (miesiące) (95% 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% CI) <sup>b,c</sup>	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	

Wartość p <sup>d</sup>	0,0032		0,003	
<b>OS po 18 miesiącach (%) (95% 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 po 36 miesiącach (%) (95% CI)</b>			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
<b>PFS</b>				
Liczba zdarzeń (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
<b>Mediana PFS (miesiące) (95% CI)</b>	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95% CI) <sup>e</sup>	0,80 (0,665; 0,959)			
<b>PFS po 6 miesiącach (%) (95% CI)</b>	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
<b>PFS po 12 miesiącach (%) (95% CI)</b>	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
<b>ORR n (%) (95% CI)<sup>e</sup></b>	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Odpowiedź całkowita n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Odpowiedź częściowa n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
<b>Mediana DoR (miesiące) (95% CI)<sup>e,f</sup></b>	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

<sup>a</sup> Końcowa analiza PFS, ORR i DoR w okresie obserwacji w dniu zakończenia zbierania danych 27 stycznia 2020 r.

<sup>b</sup> Długoterminowa analiza OS – dzień zakończenia zbierania danych 22 marca 2021 r.

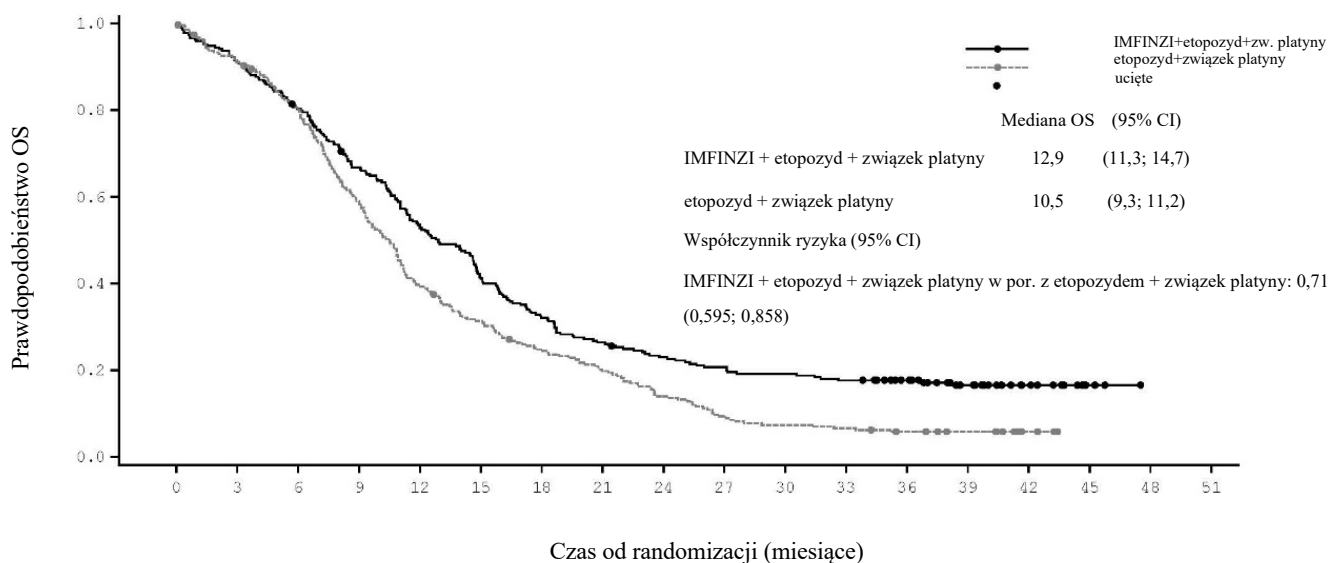
<sup>c</sup> Analizę przeprowadzono przy użyciu stratyfikowanego logarymicznego testu rang, z korektą uwzględniającą planowaną terapię związkami platyny w cyklu 1 (karboplatyna lub cisplatyna) oraz za pomocą testów rang w podejściu asocjacyjnym.

<sup>d</sup> W analizie cząstkowej (w dniu zakończenia zbierania danych 11 marca 2019 r.) wartość p dla OS wyniosła 0,0047, co stanowi granicę deklarowanej istotności statystycznej 0,0178 dla alfa= 4% ogólnej 2-stronnej alfa, na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga z rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń.

<sup>e</sup> Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

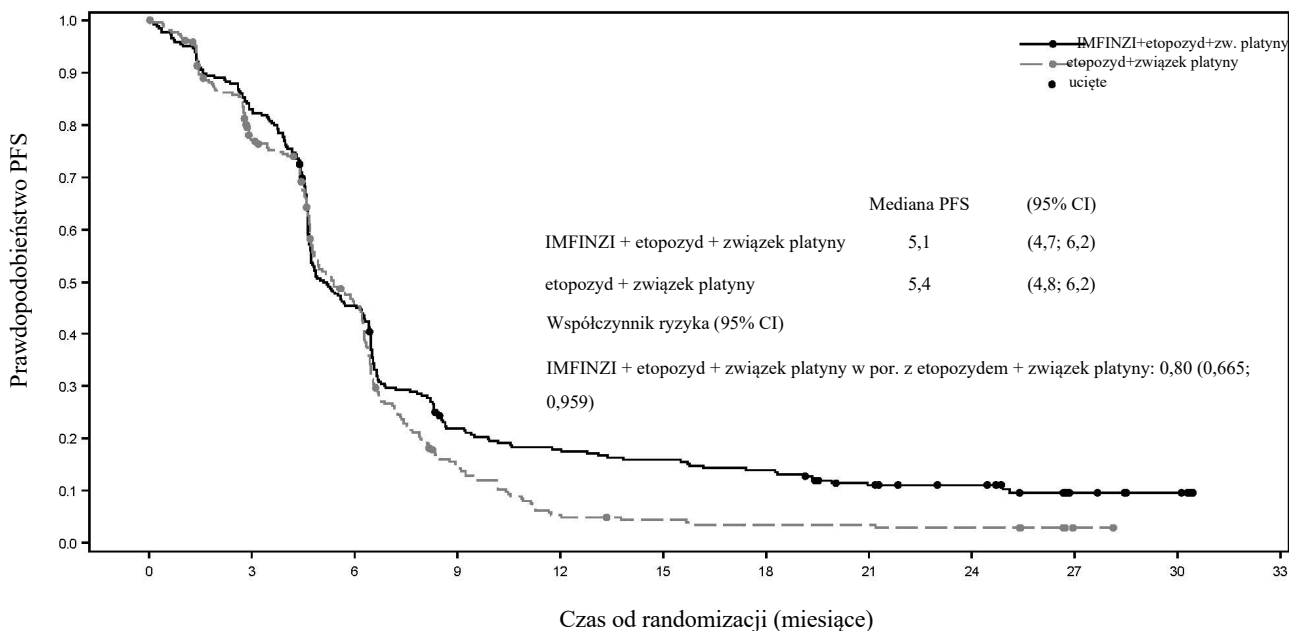
<sup>f</sup> Analiza post-hoc.

**Rycina 10. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS**



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

**Rycina 11. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS**



Liczba pacjentów z ryzykiem	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etopozyd + zw. platyny	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozyd + zw. platyny	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

*Analiza podgrup*

Poprawa OS na korzyść pacjentów otrzymujących leczenie produktem IMFINZI + etopozyd + związek platyny w porównaniu z pacjentami otrzymującymi sam etopozyd + związek platyny była

konsekwentnie obserwowana we wszystkich predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na dane demograficzne, region geograficzny, stosowanie karboplatyny lub cisplatyny i charakterystykę choroby.

### RDŻ – badanie TOPAZ-1

Badanie TOPAZ-1 było badaniem opracowanym w celu oceny skuteczności produktu IMFINZI stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną u pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiałym RDŻ (w tym rakiem wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz rakiem pęcherzyka żółciowego) i stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG. TOPAZ-1 to randomizowane, wielośrodkowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu TOPAZ-1 udział wzięło 685 pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia z powodu zaawansowanego/nieoperacyjnego raka dróg żółciowych. Do badania włączono pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od zabiegu chirurgicznego i (lub) zakończenia terapii adjuwantowej. Warunkiem koniecznym do wzięcia udziału w badaniu TOPAZ-1 była zachowana wydolność narządowa oraz odpowiednia wydolność szpiku kostnego. Ponadto dopuszczalne stężenie bilirubiny w surowicy wynosiło  $\leq 2,0$  x górna granica normy (GGN), a wszelkie klinicznie istotne objawy niedrożności dróg żółciowych musiały ustąpić przed randomizacją.

Z badania wyłączono pacjentów z rakiem brodawki Vatera, przerzutami do mózgu, udokumentowanymi czynnymi lub występującymi w przeszłości zaburzeniami autoimmunologicznymi lub zapalnymi, zakażeniem wirusem HIV lub czynnymi zakażeniami, w tym gruźlicą i wirusowym zapaleniem wątroby typu C bądź pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne obecnie lub w okresie 14 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki produktu IMFINZI. Pacjenci z czynnymi zakażeniami WZW B mogli uczestniczyć w badaniu, jeśli stosowali leczenie przeciwwirusowe.

Randomizację poddano stratyfikacji według stanu choroby (początkowo nieoperacyjna / nawrót) i lokalizacji zmiany pierwotnej (rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych / rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych / rak pęcherzyka żółciowego).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grup otrzymujących:

- Grupa 1: IMFINZI w dawce 1 500 mg podawanej w dniu 1. + gemcytabina w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. i cisplatyna w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. (oba leki podawane w dniu 1. i 8.) co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie IMFINZI w dawce 1 500 mg podawanej co 4 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub
- Grupa 2: Placebo podawane w dniu 1. + gemcytabina w dawce 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. i cisplatyna w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. (oba leki podawane w dniu 1. i 8.) co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie placebo podawane co 4 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Oceny guza przeprowadzano co 6 tygodni w pierwszych 24 tygodniach po dacie randomizacji, a następnie co 8 tygodni aż do potwierdzenia obiektywnej progresji choroby.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było OS, najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym było PFS. Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ORR, DoR i PRO. PFS, ORR i DoR były oceniane przez badacza na podstawie kryteriów RECIST w. 1.1.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy dwiema grupami badania (341 pacjentów w Grupie 1 i 344 pacjentów w Grupie 2). Wyjściowe dane demograficzne całej populacji badania były następujące: mężczyźni (50,4%), wiek < 65 lat (53,3%), rasa biała (37,2%), rasa żółta (56,4%), rasa czarna lub Afroamerykanie (2,0%), inne (4,2 %), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (93,1%), stan sprawności 0 według ECOG (49,1%), stan sprawności 1 według ECOG (50,9%), lokalizacja zmiany pierwotnej

(wewnątrzwątrobowy przewod żółciowy 55,9%, zewnątrzwątrobowy przewod żółciowy 19,1% i pęcherzyk żółciowy 25,0%), stan choroby [nawrót (19,1%) / guz nieoperacyjny (80,7%), przerzuty (86,0%) / rak miejscowo zaawansowany (13,9%)]. Ekspresję PD-L1 oceniano na komórkach nowotworowych i komórkach układu immunologicznego przy użyciu testu Ventana PD-L1 (SP263) oraz algorytmu TAP (ang. tumour area positivity), u 58,7% pacjentów TAP wyniósł  $\geq 1\%$ , a u 30,1% pacjentów TAP wyniósł  $< 1\%$ .

OS i PFS były formalnie badane podczas zaplanowanej *a priori* analizy cząstkowej (data zakończenia zbierania danych 11 sierpnia 2021 r.) po medianie czasu obserwacji wynoszącej 9,8 miesiąca. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 8 i na Rycinie 13. Dane dotyczące OS obejmowały 62% zdarzeń, a dane dotyczące PFS – 84% zdarzeń. Leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (Grupa 1) wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS względem leczenia placebo w skojarzeniu z chemioterapią (Grupa 2).

**Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu TOPAZ-1<sup>a</sup>**

	<b>IMFINZI + gemcytabina i cisplatyna (n=341)</b>	<b>Placebo + gemcytabina i cisplatyna (n=344)</b>
<b>OS</b>		
Liczba zgonów (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
<b>Mediana OS (miesiące) (95% CI)<sup>b</sup></b>	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0,80 (0,66; 0,97)	
Wartość p <sup>c,d</sup>	0,021	
Mediana czasu obserwacji u wszystkich pacjentów (miesiące)	10,2	9,5
<b>PFS</b>		
Liczba zdarzeń (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
<b>Mediana PFS miesiące) (95% CI)<sup>b</sup></b>	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95% CI) <sup>c</sup>	0,75 (0,63; 0,89)	
Wartość p <sup>c,e</sup>	0,001	
Mediana czasu obserwacji u wszystkich pacjentów (miesiące)	7,2	5,6
<b>ORR<sup>f</sup></b>	91 (26,7)	64 (18,7)
Odpowiedź całkowita n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Odpowiedź częściowa n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
<b>DoR</b>		
<b>Mediana DoR (miesiące) (95% CI)<sup>b</sup></b>	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

<sup>a</sup> Analiza przeprowadzona po zakończeniu zbierania danych 11 sierpnia 2021 r.

<sup>b</sup> Obliczono techniką Kaplana-Meiera. CI dla mediany obliczono metodą Brookmeyera-Crowleya.

<sup>c</sup> Analizę HR przeprowadzono z użyciem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją, a 2-stronną wartość p obliczono na podstawie testu log-rank ze stratyfikacją, przy czym obie te wartości zostały skorygowane z uwzględnieniem stanu choroby i lokalizacji zmiany pierwotnej.

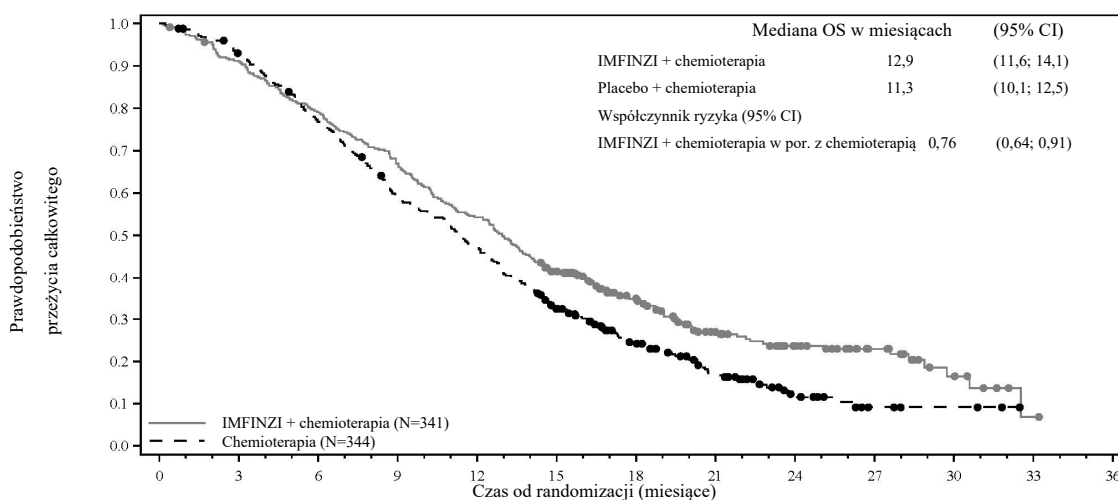
<sup>d</sup> W chwili przeprowadzania analizy cząstkowej (data zakończenia zbierania danych 11 sierpnia 2021 r.) wartość p dla OS wyniosła 0,021, co mieściło się w granicy deklarowanej istotności statystycznej 0,03 dla całkowitej 2-stronnej wartości alfa = 4,9%, na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga z rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń.

<sup>e</sup> W chwili przeprowadzania analizy cząstkowej (data zakończenia zbierania danych 11 sierpnia 2021 r.) wartość p dla PFS wyniosła 0,001, co mieściło się w granicy deklarowanej istotności statystycznej 0,0481 dla całkowitej 2-stronnej wartości alfa = 4,9%, na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą Pococka z rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń.

<sup>f</sup> Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

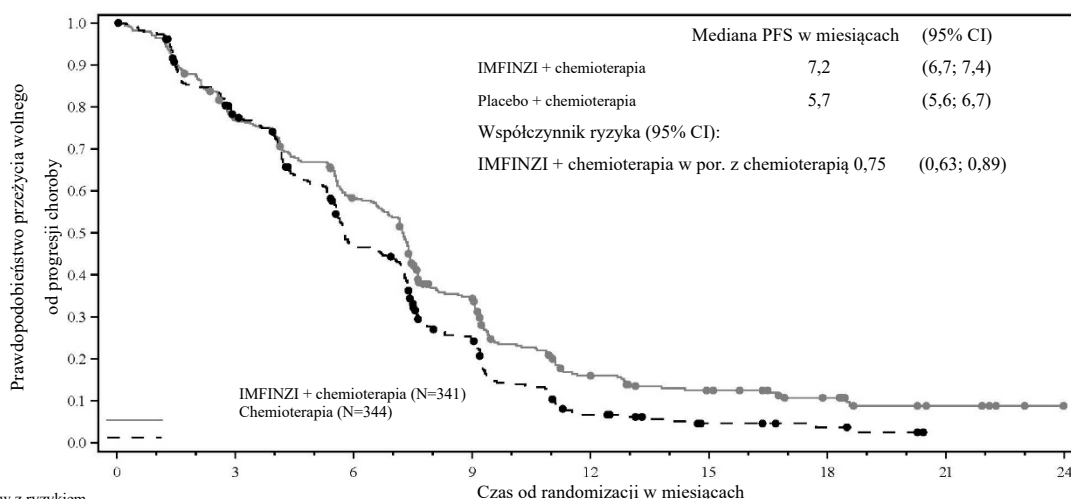
Dodatkową planową analizę OS w okresie obserwacji (zakończenie zbierania danych 25 lutego 2022 r.) przeprowadzono po 6,5 miesiącach od analizy cząstkowej, przy 77% zdarzeniach OS. Leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią nadal wykazywało poprawę OS w porównaniu z samą chemioterapią [HR=0,76; (95% CI: 0,64; 0,91)], a mediana czasu obserwacji wydłużyła się do 12 miesięcy.

**Rycina 12: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS (analizę OS w okresie obserwacji po zakończeniu zbierania danych 25 lutego 2022 r.)**



Liczba pacjentów z ryzykiem	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
IMFINZI + chemioterapia:	344	337	329	316	298	282	260	241	222	198	187	175	158	138	125	104	92	76	65	53	47	37	29	21	14	11	9	5	3	3	2	1	0	0	
Chemioterapia:																																			

**Rycina 13: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS, (analiza dedukcyjna (pierwotna) po zakończeniu zbierania danych 11 sierpnia 2021 r.)**



Liczba pacjentów z ryzykiem	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
IMFINZI + chemioterapia	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
Chemioterapia																									

***HCC – badanie HIMALAYA***

Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI podawanego w monoterapii i w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu oceniano w badaniu HIMALAYA będącym randomizowanym, wielośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby u pacjentów z udokumentowanym uHCC, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia układowego z powodu HCC. Do badania włączono

pacjentów z chorobą w stadium C lub B w skali Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (niekwalifikujących się do terapii lokoregionalnej) i z wynikiem A w skali Child-Pugh.

Z badania wykluczono pacjentów z przerzutami do mózgu obecnie lub w wywiadzie, jednoczesnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i zapalenia wątroby typu C; czynnym lub udokumentowanym w wywiadzie krwawieniem z przewodu pokarmowego w ciągu 12 miesięcy; wodobrzuszem wymagającym interwencji niefarmakologicznej w okresie 6 miesięcy; encefalopatią wątrobową w ciągu 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia; udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami zapalnymi, aktywnymi obecnie lub w przeszłości.

Pacjenci z żylakami przełyku zostali włączeni do badania z wyjątkiem osób z udokumentowanym krwawieniem z przewodu pokarmowego aktywnym obecnie lub w przeszłości, w okresie 12 miesięcy poprzedzających przystąpienie do badania.

Randomizację przeprowadzono metodą doboru warstwowego uwzględniającego naciekanie dużych naczyń krwionośnych (ang. macrovascular invasion, MVI) (tak / nie), etiologię choroby wątroby (udokumentowane wirusowe zapalenie wątroby typu B / udokumentowane wirusowe zapalenie wątroby typu C / inne) i stan sprawności według ECOG (0 / 1). W badaniu HIMALAYA randomizacji w stosunku 1:1:1 poddano 1171 pacjentów, których przydzielono do następujących grup:

- IMFINZI: durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie.
- Tremelimumab w pojedynczej dawce 300 mg + IMFINZI w dawce 1 500 mg; następnie IMFINZI w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie.
- Sorafenib w dawce 400 mg dwa razy na dobę.

Oceny guza wykonywano co 8 tygodni w pierwszych 12 miesiącach, a następnie co 12 tygodni. Oceny przeżycia przeprowadzono co miesiąc w pierwszych 3 miesiącach po zakończeniu leczenia, a następnie co 2 miesiące.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była przewaga OS w przypadku porównania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z pojedynczą dawką tremelimumabu z Sorafenibem. Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: OS w kontekście przynajmniej równoważności (non-inferiority), a następnie w kontekście przewagi dla porównania produktu IMFINZI z Sorafenibem. Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PFS, ORR w ocenie badacza i DoR według kryteriów RECIST w. 1.1.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze wyważone w poszczególnych grupach badanych. Wyjściowe dane demograficzne całkowitej populacji badania były następujące: mężczyźni (83,7%), wiek < 65 lat (50,4%), rasa biała (44,6%), Azjaci (50,7%), rasa czarna lub Afroamerykanie (1,7%), inna rasa (2,3%), stan sprawności 0 według ECOG (62,6%); wynik A w skali Child-Pugh (99,5%), naciekanie dużych naczyń krwionośnych (25,2%), rozsiew poza wątrobę (53,4%), wyjściowa wartość AFP < 400 ng/ml (63,7%), wyjściowa wartość AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), etiologia wirusowa; zapalenie wątroby typu B (30,6%), zapalenie wątroby typu C (27,2%), brak zakażenia (42,2%), dane dotyczące PD-L1 możliwe do oceny (86,3%), odsetek PD-L1-dodatnich komórek TC i IC na powierzchni nowotworu (ang. PD-L1 tumour area positivity, PD-L1 TAP) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) (test Ventana PD-L1 (SP263)).

Wyniki przedstawiono w Tabeli 9, Na Rycinie 14 i na Rycinie 15.

**Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu HIMALAYA porównujące leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu i leczenie produktem IMFINZI w monoterapii z leczeniem Sorafenibem**

	<b>IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)</b>	<b>Sorafenib (n=389)</b>	<b>IMFINZI (n=389)</b>
<b>Czas trwania obserwacji</b>			
Mediana czasu trwania obserwacji (miesiące) <sup>a</sup>	33,2	32,2	32,6
<b>OS</b>			
Liczba zgonów (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
<b>Mediana OS (miesiące) (95% 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% CI) <sup>b,c</sup>	0,78 (0,66; 0,92)		-
Wartość p <sup>d</sup>	0,0035		-
HR (95% CI) <sup>b,c,e</sup>	-	0,86 (0,73; 1,03)	
<b>PFS</b>			
Liczba zdarzeń (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
<b>Mediana PFS (miesiące) (95% 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% CI)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (95% 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>
Odpowiedź całkowita n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Odpowiedź częściowa n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
<b>DoR</b>			
<b>Mediana DoR (miesiące)</b>	<b>22,3</b>	<b>18,4</b>	<b>16,8</b>

<sup>a</sup> Obliczono odwróconą metodą Kaplana-Meiera (z odwróceniem wskaźnika cenzurowania).

<sup>b</sup> Na podstawie modelu Coxa ze stratyfikacją, przy czym wartości zostały skorygowane z uwzględnieniem leczenia, etiologii choroby wątroby (wzw B w por. z wzw C w por. z innymi), stanu sprawności według ECOG (0 w por. z 1).

<sup>c</sup> Obliczono przy użyciu testu log-rank ze stratyfikacją, przy czym wartości zostały skorygowane z uwzględnieniem leczenia, etiologii choroby wątroby (wzw B w por. z wzw C w por. z innymi), stanu sprawności według ECOG (0 w por. z 1) oraz naciekania dużych naczyń krwionośnych (tak/nie).

<sup>d</sup> Granica stwierdzenia istotności statystycznej dla leczenia schematem IMFINZI + tremelimumab 300 mg w por. z Sorafenibem wyniosła 0,0398 na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga i rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń, (Lan<sup>o</sup>and<sup>o</sup>DeMets 1983).

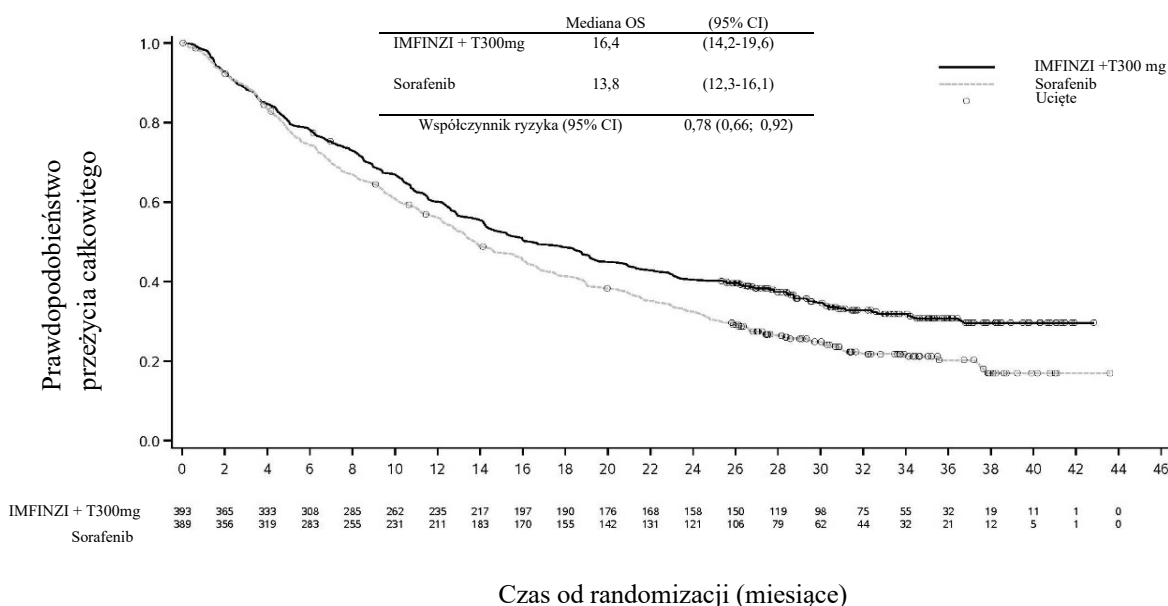
<sup>e</sup> Margines równoważności dla HR (IMFINZI w por. z Sorafenibem) wynosi 1.08 przy użyciu 95,67% przedziału ufności na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga i rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń, (Lan<sup>o</sup>and<sup>o</sup>DeMets 1983). Wartość p w oparciu o badanie przewagi schematu leczenia IMFINZI w por. z Sorafenibem wyniosła 0,0674 i nie osiągnęła istotności statystycznej.

<sup>f</sup> Potwierdzona odpowiedź całkowita.

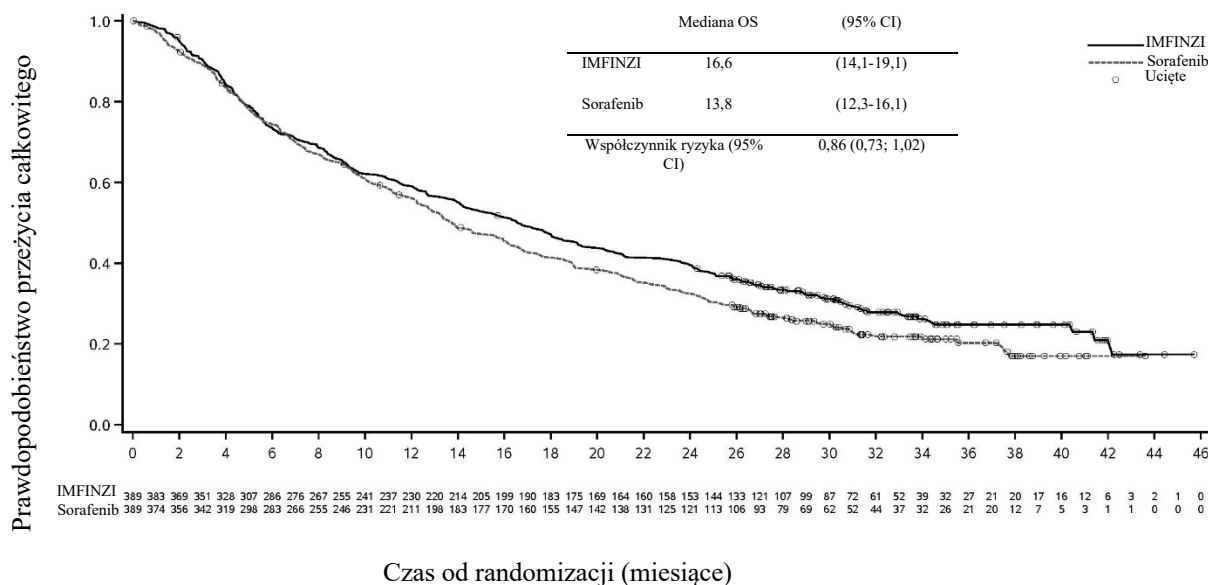
CI=Przedział ufności



**Rycina 14. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS dla leczenia produktem IMFINZI w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu**



**Rycina 15. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS dla leczenia produktem IMFINZI w monoterapii**



Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Badanie D419EC00001 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem prowadzonym w celu ustalenia i rozszerzenia dawki oraz oceny bezpieczeństwa stosowania, wstępnej skuteczności i farmakokinetyki produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, z następową monoterapią produktem leczniczym IMFINZI u dzieci i młodzieży z zaawansowanymi guzami litymi (z wyjątkiem pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego), u których wystąpiła progresja choroby i dla których nie ma standardowego leczenia. Do badania włączono 50 dzieci i młodzieży w wieku z przedziału od 1 do 17 lat z guzami pierwotnymi mieszczącymi się w następujących kategoriach: nerwiak zarodkowy (neuroblastoma), guz lity i mięsak. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy IMFINZI w dawce

20 mg/kg mc. w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub produkt leczniczy IMFINZI w dawce 30 mg/kg mc. w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pacjenci otrzymywali produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie. W fazie ustalania dawki leczenie skojarzone produktem IMFINZI i tremelimumabem było poprzedzone pojedynczym cyklem podawania produktu IMFINZI w monoterapii; jednak w tej fazie 8 pacjentów zakończyło leczenie przed otrzymaniem tremelimumabu. Z tego względu, spośród 50 pacjentów włączonych do badania, 42 otrzymało produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, a 8 otrzymało wyłącznie produkt leczniczy IMFINZI. W fazie rozszerzania dawki zgłoszono, że ORR wyniósł 5,0% (1/20 pacjentów) w analizowanej grupie uczestników, u których możliwe było dokonanie oceny. Nie obserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania w kontekście znanego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego IMFINZI i tremelimumabu stosowanych u osób dorosłych. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) durwalumabu oceniano zarówno w odniesieniu do produktu leczniczego IMFINZI stosowanego jako pojedynczy lek w skojarzeniu z chemioterapią, jak i w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz w skojarzeniu z tremelimumabem.

Farmakokinetykę durwalumabu badano u 2903 pacjentów z nowotworami litymi dla zakresu dawek od 0,1 do 20 mg/kg mc., które podawano dożylnie raz na dwa, trzy lub cztery tygodnie w monoterapii. Ekspozycja farmakokinetyczna wzrastała bardziej niż proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka nieliniowa) przy dawkach < 3 mg/kg mc., oraz proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) przy dawkach  $\geq 3$  mg/kg mc. Stan stacjonarny osiągnęto po ok. 16 tygodniach. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 1878 pacjentów otrzymujących monoterapię durwalumabem w dawkach z zakresu  $\geq 10$  mg/kg mc. co 2 tygodnie, średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) wyniosła 5,64 l. Klirens durwalumabu (CL) zmniejszał się wraz z upływem czasu prowadząc do geometrycznej średniej klirensu w stanie stacjonarnym ( $CL_{ss}$ ) o wartości 8,16 ml/h w dniu 365; spadek klirensu  $CL_{ss}$  nie został uznany za istotny klinicznie. Czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ), na podstawie klirensu wyjściowego, wyniósł około 18 dni. Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy pomiędzy PK durwalumabu podawanego w monoterapii a PK durwalumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią, w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz w skojarzeniu z tremelimumabem. Szlaki eliminacji pierwszego rzędu durwalumabu to katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych.

### Specjalne grupy pacjentów

Wiek (19–96 lat), masa ciała (31-149 kg), płeć, stwierdzona obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA), stężenie albumin, aktywność LDH, stężenie kreatyniny, obecność rozpuszczalnego PD-L1, typ nowotworu, rasa lub stan sprawności w skali ECOG nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu.

### Zaburzenia czynności nerek

Łagodne (klirens kreatyniny (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30 do 59 ml/min) nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności nerek (CrCL 15 do 29 ml/min) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany; ponieważ jednak przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami nerkowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności nerek wpłynęła na ekspozycję na durwalumab.

### Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $\leq$  GGN i aktywność AspAT  $>$  GGN lub stężenie bilirubiny  $> 1,0$  do  $1,5 \times$  GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny  $> 1,5$  do  $3 \times$  GGN i dowolna wartość aktywności

AspAT) nie miały klinicznie znamiennego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny > 3,0 x GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany; jednak, ponieważ przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami wątrobowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności wątroby wpłynęła na ekspozycję na durwalumab.

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem oceniano w badaniu D419EC00001 z udziałem 50 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku z przedziału od 1 do 17 lat. Pacjenci otrzymywali durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pacjenci otrzymywali durwalumab w monoterapii co 4 tygodnie. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AUC durwalumabu u dzieci i młodzieży o masie ciała  $\geq 35$  kg otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie było podobne do AUC durwalumabu u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie, natomiast u dzieci i młodzieży (o masie ciała  $\geq 35$  kg) otrzymujących durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie, AUC było około 1,5 razy większe w porównaniu z AUC durwalumabu u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie. U dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg otrzymujących durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie, AUC było podobne, jak u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Działanie rakotwórcze, mutagenne

Potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne durwalumabu nie zostało zbadane.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa fachowego, szlak PD-1/PD-L1 odgrywa główną rolę w podtrzymywaniu ciąży poprzez zachowanie tolerancji immunologicznej matki wobec płodu, a w mysich modelach allogenicznej ciąży wykazano, że zaburzenie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zwiększonej częstości poronień. W badaniach nad wpływem na rozrodczość zwierząt, podawanie durwalumabu ciężarnym małpom cynomolgus od czasu stwierdzenia ciąży do porodu włącznie, na poziomie ekspozycji około 18 razy wyższej niż ekspozycja obserwowana po podaniu dawki klinicznej 10 mg/kg mc. durwalumabu (na podstawie AUC), wiązało się z przenikaniem przez barierę łożyskową, ale bez toksycznego wpływu na organizm matki oraz bez wpływu na rozwój zarodka i płodu, wynik ciąży lub rozwój potomstwa w okresie poporodowym. W mleku małp cynomolgus stwierdzono nieistotne stężenie durwalumabu w 28 dniu po urodzeniu potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Histydyna  
Histydyny chlorowodorek jednowodny  
Trehaloza dwuwodna  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

## Nieotwarta fiolka

3 lata

## Rozcieńczony roztwór

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i do 24 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) od czasu sporządzenia.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, a produkt może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Dostępne są dwie wielkości opakowań produktu leczniczego IMFINZI.

2,4 ml (łącznie 120 mg durwalumabu) koncentratu w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy elastomerowej i z szarym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym. Wielkość opakowania to 1 fiolka.

10 ml koncentratu (łącznie 500 mg durwalumabu) w fiolce ze szkła typu I z korkiem z gumy elastomerowej i z białym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym. Wielkość opakowania to 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

#### Przygotowanie roztworu

Produkt leczniczy IMFINZI jest dostarczany w fiolce do jednorazowego użycia i nie zawiera żadnych substancji konserwujących; należy zachować zasady aseptyki.

- Należy starannie obejrzyć produkt, czy nie zawiera on nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie jest przebarwiony. Produkt leczniczy IMFINZI ma postać roztworu przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do jasno żółtego. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząsteczki. Nie wstrząsać fiolką.
- Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego IMFINZI z fiolki (fiolek) i wstrzyknąć do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek. Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 1 mg/ml i 15 mg/ml. Nie zamrażać i nie wstrząsać roztworem.
- Należy usunąć każdą niewykorzystaną ilość produktu, która została w fiolce.

### Podawanie

- Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie przez 1 godzinę przez linię infuzyjną z jałowymi wbudowanymi filtrami o niskim stopniu wiązania białka o średnicy 0,2 lub 0,22 mikrometra.
- Nie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

## **8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców substancji biologicznie czynnej

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

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

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Szwecja

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSUR dla tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy PSUR tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
durwalumab

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Jeden mililitr koncentratu zawiera 50 mg durwalumabu.  
Jedna fiolka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu.  
Jedna fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 500 mg durwalumabu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

#### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie dożylnie.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie o braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

IMFINZI 50 mg/ml koncentrat jałowy  
durwalumab  
iv

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

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

**6. INNE**

AstraZeneca AB

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji durwalumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IMFINZI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IMFINZI
3. Jak przyjmować lek IMFINZI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IMFINZI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek IMFINZI i w jakim celu się go stosuje

Lek IMFINZI zawiera substancję czynną durwalumab, która jest przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka opracowanego w taki sposób, aby rozpoznawało specyficzne substancje docelowe w organizmie. Lek IMFINZI działa pomagając układowi odpornościowemu zwalczyć raka.

Lek IMFINZI jest stosowany w leczeniu rodzaju raka płuca o nazwie niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) u dorosłych. Stosuje się go jako jedyny lek, gdy NDRP:

- rozprzestrzenił się w płucu pacjenta i nie może zostać usunięty chirurgicznie, oraz
- uzyskano odpowiedź lub stabilizację po początkowym leczeniu chemioterapią i radioterapią.

Lek IMFINZI jest stosowany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią, gdy NDRP występujący u pacjenta:

- rozprzestrzenił się w obrębie obu płuc (i/lub do innych części ciała), nie może być usunięty chirurgicznie, oraz
- nie wykazuje zmian (mutacji) w genie zwanym EGFR (genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu, ang. epidermal growth factor receptor) lub w genie ALK (genie kinazy chłoniaka anaplastycznego, ang. anaplastic lymphoma kinase).

Lek IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią jest stosowany w leczeniu pewnego rodzaju raka płuca zwanego rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP) u osób dorosłych. Lek jest stosowany, gdy DRP występujący u pacjenta:

- rozprzestrzenił się w płucach (lub do innych części ciała) i
- nie był wcześniej leczony.

Lek IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią jest stosowany u dorosłych w leczeniu pewnego rodzaju raka przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego zwanych łącznie rakiem dróg żółciowych (RDŻ). Lek jest stosowany, gdy RDŻ występujący u pacjenta:

- rozprzestrzenił się w drogach żółciowych i pęcherzyku żółciowym (lub do innych części ciała).

Lek IMFINZI jest stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z tremelimumabem w leczeniu pewnego rodzaju raka wątroby zwanego zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem

wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma, HCC) u osób dorosłych. Lek jest stosowany, gdy HCC występujący u pacjenta:

- nie może zostać usunięty podczas operacji chirurgicznej (jest nieoperacyjny) i
- mógł rozprzestrzenić się w obrębie wątroby lub do innych części organizmu.

W przypadku jakichkolwiek pytań związanych z działaniem leku IMFINZI lub przyczyną przepisania tego leku pacjentowi, należy zadać je lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutycie.

Gdy lek IMFINZI jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, ważne jest, by pacjent również przeczytał ulotki dołączone do opakowań z tymi lekami przeciwnowotworowymi. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IMFINZI

### Kiedy nie przyjmować leku IMFINZI

- jeśli pacjent ma uczulenie na durwalumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IMFINZI należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:

- pacjent cierpi na chorobę autoimmunologiczną (choroba, w której układ odpornościowy organizmu atakuje własne komórki);
- pacjent przeszedł operację przeszczepienia narządu;
- pacjent ma problemy z płucami lub problemy z oddychaniem;
- pacjent ma problemy z wątrobą.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości czy tak jest), należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku IMFINZI.

Po przyjęciu leku IMFINZI mogą wystąpić pewne poważne działania niepożądane.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, należy natychmiast skontaktować się lub spotkać z lekarzem. Lekarz prowadzący może podać pacjentowi inne leki, które zapobiegą wystąpieniu poważniejszych komplikacji i pomogą zmniejszyć nasilenie występujących objawów. Lekarz może opóźnić podanie następnego produktu leczniczego IMFINZI lub zakończyć stosowanie leku IMFINZI, jeżeli u pacjenta wystąpią:

- **zapalenie płuc:** objawy mogą obejmować wystąpienie kaszlu lub pogorszenie obecnie występującego kaszlu, duszność lub ból w klatce piersiowej;
- **zapalenie wątroby:** objawy mogą obejmować nudności lub wymioty, zmniejszone uczucie głodu, ból z prawej strony brzucha, zażółcenie skóry lub białkówki oczu, senność, ciemne zabarwienie moczu lub częstsze niż zwykle występowanie krwawień lub siniaków;
- **zapalenie jelit:** objawy mogą obejmować biegunkę lub częstsze niż zwykle wypróżnienia, lub stolce z krwią lub śluzem, które są ciemne, smoliste lub lepkie, silny ból lub tkliwość brzucha, otwór w jelicie;
- **zapalenie gruczołów** (szczególnie tarczycy, nadnerczy, przysadki i trzustki): objawy mogą obejmować szybką akcję serca, skrajne zmęczenie, zwiększenie lub spadek masy ciała, zawroty głowy lub omdlenia, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcie, bóle głowy, które nie przemijają lub nie są zwykłymi bólami głowy, ból brzucha, nudności i wymioty;
- **cukrzyca typu 1:** objawy mogą obejmować wysokie stężenie cukru we krwi, większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, szybkie i głębokie oddychanie, splątanie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub zmiana zapachu moczu lub potu;



- **zapalenie nerek:** objawy mogą obejmować zmniejszenie ilości oddawanego moczu;
- **zapalenie skóry:** objawy mogą obejmować wysypkę, swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze lub owrzodzenia jamy ustnej lub na wilgotnych powierzchniach ciała;
- **zapalenie mięśnia sercowego:** objawy mogą obejmować ból w klatce piersiowej, duszność i nieregularne bicie serca;
- **zapalenie lub inne zaburzenia mięśni:** objawy mogą obejmować ból mięśni, osłabienie lub szybką męczliwość mięśni;
- **zapalenie rdzenia kręgowego** (poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego): objawy mogą obejmować ból, drętwienie, mrowienie lub osłabienie rąk lub nóg; zaburzenia dotyczące pęcherza moczowego lub jelit, w tym konieczność częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności z oddawaniem moczu i zaparcia;
- **reakcje związane z infuzją:** objawy mogą obejmować dreszcze lub drżenie, swędzenie lub wysypkę, uderzenia gorąca, duszności lub świszczący oddech, zawroty głowy lub gorączkę;
- **zapalenie mózgu lub zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg** (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych): objawy mogą obejmować napady drgawkowe, sztywność karku, ból głowy, gorączkę, dreszcze, wymioty, wrażliwość oczu na światło, splątanie i senność;
- **zapalenie nerwów:** objawy mogą obejmować ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo);
- **zapalenie stawów:** objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować ból, obrzęk i (lub) sztywność stawów (zapalenie stawów o podłożu immunologicznym);
- **zapalenie oka:** objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą obejmować zaczerwienienie oka, ból oka, wrażliwość na światło i (lub) zmiany widzenia (zapalenie błony naczyniowej oka);
- **mała liczba płytek krwi:** objawem może być krwawienie (z nosa lub dziąseł) i (lub) powstawanie siniaków.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek objaw wymieniony powyżej, należy natychmiast skontaktować się lub spotkać się z lekarzem.

Lek IMFINZI oddziałuje na układ immunologiczny. Może on powodować zapalenie w niektórych częściach ciała. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe, jeśli pacjent już cierpi na chorobę autoimmunologiczną (stan, w którym organizm atakuje własne komórki). U pacjenta mogą również wystąpić częste zaostrzenia istniejącej choroby autoimmunologicznej, które w większości przypadków mają nasilenie łagodne.

### **Dzieci i młodzież**

Leku IMFINZI nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma doświadczenia ze stosowaniem tego leku w tej grupie wiekowej.

### **Lek IMFINZI a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to także leków ziołowych i leków dostępnych bez recepty.

### **Ciąża**

- Tego leku nie należy stosować w trakcie ciąży.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna porozmawiać z lekarzem.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem IMFINZI oraz przez przynajmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

### **Karmienie piersią**

- Jeżeli pacjentka karmi piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.
- Pacjentka powinna zapytać lekarza, czy może karmić piersią podczas lub po leczeniu lekiem IMFINZI.
- Nie wiadomo, czy lek IMFINZI przenika do mleka kobiecego.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie jest prawdopodobne, aby lek IMFINZI wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak jeżeli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, które wpływają na zdolność koncentracji i reagowania, należy zachować ostrożność prowadząc pojazdy i obsługując maszyny.

### **3. Jak przyjmować lek IMFINZI**

Lek IMFINZI zostanie podany w szpitalu lub klinice pod nadzorem doświadczonego lekarza.

- Zalecana dawka leku IMFINZI to 10 mg na kg masy ciała co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 3 lub 4 tygodnie.
- Lekarz poda lek IMFINZI do żyły w infuzji (kroplówce) trwającej około 1 godziny.
- Lekarz zdecyduje, ile dawek pacjent potrzebuje.
- W zależności od rodzaju nowotworu złośliwego występującego u pacjenta, lek IMFINZI może być podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
- Gdy lek IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią z powodu raka płuca, pacjent najpierw otrzyma tremelimumab, następnie lek IMFINZI, a potem chemioterapię.
- Gdy lek IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią z powodu raka płuca, pacjent najpierw otrzyma lek IMFINZI, a następnie chemioterapię.
- Gdy lek IMFINZI jest podawany w skojarzeniu z tremelimumabem w leczeniu raka wątroby, pacjent najpierw otrzyma tremelimumab, a następnie lek IMFINZI.
- Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania z innymi lekami przeciwnowotworowymi, aby zrozumieć stosowanie tych leków. W razie pytań dotyczących stosowania tych leków należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

### **W przypadku nieobecności na wizycie, na której podany miał zostać lek IMFINZI**

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia kolejnego terminu wizyty.
- Istotne jest, aby pacjent nie pominął przyjęcia żadnej dawki tego leku.

W przypadku pytań związanych z leczeniem, należy zwrócić się do lekarza.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas przyjmowania leku IMFINZI, u pacjenta mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 2).

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących lek IMFINZI jako jedyny lek:

#### **Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)**

- zakażenia górnych dróg oddechowych
- zmniejszona aktywność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub zwiększenie masy ciała
- kaszel
- biegunka
- ból brzucha
- wysypka skórna lub swędzenie
- gorączka
- ból stawów (artralgia)

**Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)**

- poważne zakażenia płuc (zapalenie płuc)
- grzybicze zakażenie w jamie ustnej
- zakażenia zębów i tkanki miękkiej w jamie ustnej
- choroba grypopodobna
- zwiększona aktywność tarczycy, która może powodować przyspieszenie akcji serca lub utratę masy ciała
- zapalenie płuc (pneumonitis)
- chrypka (dysfonia)
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej)
- nocne pocenie się
- ból mięśni (mialgia)
- nieprawidłowe wyniki badań nerek (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- opuchnięcie nóg (obrzęki obwodowe)
- reakcja na infuzję leku, która może powodować gorączkę lub uderzenia gorąca na twarzy
- zapalenie wątroby, które może powodować nudności lub uczucie zmniejszonego apetytu

**Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)**

- zapalenie tarczycy
- zmniejszone wydzielanie hormonów przez nadnercza, co może powodować zmęczenie
- bliznowacenie tkanki płucnej
- pęcherze na skórze
- zapalenie jelita (zapalenie jelita grubego)
- zapalenie mięśni
- zapalenie serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- zapalenie nerek, które może powodować zmniejszenie ilości wydalanego moczu
- zapalenie trzustki
- czerwone, swędzące, suche, łuszczące się plamki pogrubionej skóry (łuszczyca)

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)**

- stan skutkujący wysokim stężeniem cukru we krwi (cukrzyca typu 1)
- zmniejszona aktywność przysadki (niedoczynność przysadki, w tym moczówka prosta), która może powodować zmęczenie, zwiększoną ilość wydalanego moczu
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i występuje szybka męczliwość mięśni (miastenia)
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- mała liczba płytek krwi wynikająca z reakcji immunologicznej (trombocytopenia o podłożu immunologicznym)
- zapalenie pęcherza moczowego. Objawy mogą obejmować częste lub bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- zapalenie stawów (zapalenie stawów o podłożu immunologicznym).

**Inne działania niepożądane, które zgłaszano z częstością nieznaną (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)**

- zapalenie nerwów: (zespół Guillaina-Barrégo)

Niżej wymienione działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych może różnić się w zależności od otrzymywanego leku cytostatycznego):

**Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)**

- mała liczba białych krwinek
- mała liczba czerwonych krwinek

- mała liczba płytek krwi
- nudności; wymioty; zaparcia, ból brzucha, biegunka
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej; zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej)
- wypadanie włosów
- wysypka, czerwona, wypukła wysypka, sucha lub swędząca skóra; zapalenie skóry
- gorączka
- zmniejszone uczucie głodu
- uczucie zmęczenia lub osłabienia
- kaszel

**Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)**

- mała liczba białych krwinek z objawami gorączki
- niedoczynność tarczycy; nadczynność tarczycy; zapalenie tarczycy
- brak energii; ogólne uczucie dyskomfortu lub choroby
- zapalenie nerwów powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg (neuropatia obwodowa)
- duszność
- poważne zakażenie płuc
- zakażenia zębów i tkanek miękkich w jamie ustnej
- opuchlizna (obrzęk)
- obrzęk nóg (obrzęk tkanek obwodowych)
- zapalenie jamy ustnej lub warg
- ból mięśni
- zapalenie płuc
- zakrzep w płucach (zatorowość płucna)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- mała liczba czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (pancytopenia)
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza mogące powodować zmęczenie
- zapalenie wątroby mogące powodować nudności lub zmniejszone odczucie głodu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)
- bolesne oddawanie moczu (dyzuria)
- reakcja na wlew leku mogąca powodować gorączkę lub zaczerwienienie twarzy
- grzybicze zakażenie w jamie ustnej
- ból stawów (artralgia)

**Niezbym często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)**

- choroba grypopodobna
- cukrzyca typu 1
- chrypka
- bliznowacenie tkanki płuc
- zapalenie jelita (zapalenie jelita grubego)
- nocne poty
- czerwone, swędzące, suche, łuszczące się plamki pogrubionej skóry (łuszczyca)
- zapalenie trzustki
- powstawanie pęcherzy na skórze
- zapalenie stawów (zapalenie stawów o podłożu immunologicznym)

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)**

- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)

Wymienione niżej działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych

platyny (częstość i nasilenie działań niepożądanych może się różnić w zależności od otrzymanych chemioterapeutyków):

**Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)**

- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- mała liczba czerwonych krwinek
- mała liczba białych krwinek
- mała liczba płytek krwi
- niedoczynność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub przyrost masy ciała
- zmniejszone łaknienie
- kaszel
- nudności
- biegunka
- zaparcia
- wymioty
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej; zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej)
- wypadanie włosów
- wysypka skórna
- świąd
- ból stawów (artralgia)
- uczucie zmęczenia lub osłabienia
- gorączka

**Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 osoby na 10)**

- choroba grypopodobna
- zakażenie grzybicze jamy ustnej
- mała liczba białych krwinek z objawami gorączki
- mała liczba czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (pancytopenia)
- nadczynność tarczycy, która może powodować szybkie bicie serca lub utratę masy ciała
- zmniejszone stężenie hormonów wytwarzanych przez nadnercza, co może powodować zmęczenie
- niedoczynność przysadki; zapalenie przysadki
- zapalenie tarczycy
- zapalenie nerwów powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg (neuropatia obwodowa)
- zapalenie płuc (zapalenie pęcherzyków płucnych)
- chrypka (dysfonia)
- zapalenie jamy ustnej lub warg
- nieprawidłowe wyniki badania czynności trzustki
- ból brzucha
- zapalenie jelita (zapalenie jelita grubego)
- zapalenie trzustki
- zapalenie wątroby, które może powodować nudności lub zmniejszać uczucie głodu
- ból mięśni (mialgia)
- nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi)
- ból podczas oddawania moczu
- opuchnięcie nóg (obrzęki obwodowe)
- reakcja na wlew leku, która może powodować gorączkę lub zaczerwienienie skóry twarzy

**Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)**

- zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej

- mała liczba płytek krwi z objawami nadmiernego krwawienia i powstawania siniaków (małopłytkowość immunologiczna)
- moczówka prosta
- cukrzyca typu 1
- zapalenie mózgu
- zapalenie serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- bliznowacenie tkanki płucnej
- powstawanie pęcherzy na skórze
- nocne poty
- zapalenie skóry
- zapalenie mięśni
- zapalenie nerek, które może zmniejszać ilość wydalanego moczu
- zapalenie pęcherza moczowego. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują częste oddawanie moczu i (lub) ból podczas oddawania moczu, parcie na pęcherz, obecność krwi w moczu, ból lub ucisk w dolnej części brzucha
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- zapalenie stawów (zapalenie stawów o podłożu immunologicznym)

**Inne działania niepożądane, które zgłaszano z częstością nieznaną (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)**

- stan osłabienia mięśni, w którym dochodzi do szybkiego zmęczenia mięśni (miastenia)
- zapalenie nerwów (zespół Guillaina-Barrégo)
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowych)
- otwór w jelicie (perforacja jelita)

Niżej wymienione działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem:

**Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)**

- niedoczynność tarczycy, która może powodować zmęczenie lub przyrost masy ciała
- kaszel
- biegunka
- ból brzucha
- nieprawidłowe wyniki badań wątroby (zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej; zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej)
- wysypka skórna
- swędzenie
- gorączka
- opuchnięcie nóg (obrzęk tkanek obwodowych)

**Często (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 osoby na 10)**

- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- choroba grypopodobna
- zakażenia zębów i tkanek miękkich jamy ustnej
- nadczynność tarczycy, która może powodować szybką czynność serca lub utratę masy ciała
- zapalenie tarczycy
- zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez nadnercza, co może powodować zmęczenie
- zapalenie płuc (zapalenie pęcherzyków płucnych)
- nieprawidłowe wyniki badania czynności trzustki
- zapalenie jelita grubego lub cienkiego
- zapalenie trzustki
- zapalenie wątroby

- zapalenie skóry
- nocne poty
- ból mięśni
- nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi)
- bolesne oddawanie moczu
- reakcja na wlew leku, która może powodować gorączkę lub zaczerwienienie skóry twarzy

#### **Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)**

- zakażenie grzybicze jamy ustnej
- niedoczynność przysadki; zapalenie przysadki
- stan osłabienia mięśni, w którym dochodzi do szybkiego zmęczenia mięśni (miastenia)
- zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowych)
- zapalenie serca (zapalenie mięśnia sercowego)
- chrypka (dysfonia)
- bliznowacenie tkanki płuc
- powstawanie pęcherzy na skórze
- zapalenie mięśni
- zapalenie mięśni i naczyń
- zapalenie nerek, które może zmniejszać ilość wydalanego moczu
- zapalenie stawów (zapalenie stawów o podłożu immunologicznym)

#### **Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)**

- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)

#### **Inne działania niepożądane, które zgłaszano z częstością nieznaną (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)**

- mała liczba płytek krwi z objawami nadmiernego krwawienia i powstawania siniaków (małopłytkowość immunologiczna)
- moczówka prosta
- cukrzyca typu 1
- zapalenie nerwów (zespół Guillaina-Barrégo)
- zapalenie mózgu
- otwór w jelicie (perforacja jelita)
- zapalenie pęcherza moczowego. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, parcie na pęcherz, obecność krwi w moczu, ból lub ucisk w dolnej części brzucha.

Należy natychmiast porozmawiać z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpi którekolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek IMFINZI**

Lek IMFINZI będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub klinice, więc za jego przechowywanie będzie odpowiedzialny fachowy personel medyczny. Poniżej podano szczegółowe informacje o warunkach przechowywania leku:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie należy stosować leku, jeżeli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

Nie przechowywać niez użyt ych pozostałości płynu do infuzji do ponownego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek IMFINZI**

Substancją czynną leku jest durwalumab.

Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg durwalumabu.

Każda fiolka zawiera 500 mg durwalumabu w 10 ml koncentratu lub 120 mg durwalumabu w 2,4 ml koncentratu.

Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbata 80, woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek IMFINZI i co zawiera opakowanie**

Lek IMFINZI koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) to pozbawiony konserwantów roztwór, przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, który nie zawiera widocznych cząstek.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 szklaną fiolkę o pojemności 2,4 ml koncentratu lub 1 szklaną fiolkę o pojemności 10 ml koncentratu.

### **Podmiot odpowiedzialny**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

### **Wytwórca**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**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

## Data ostatniej aktualizacji ulotki:

## Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

### Przygotowanie i podanie infuzji

- Produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową należy uważnie obejrzeć pod kątem obecności cząstek i przebarwień, zanim lek zostanie podany pacjentowi. Koncentrat to roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do jasno żółtego, który nie zawiera widocznych cząstek. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.
- Nie wstrząsać fiołki.
- Należy pobrać wymaganą ilość koncentratu z fiołki (fiołek) i dodać do worka do wlewów dożylnych zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby przygotować rozcieńczony roztwór o ostatecznym stężeniu w zakresie od 1 mg/ml do 15 mg/ml. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Po rozcieńczeniu ten produkt leczniczy musi zostać natychmiast zużyty. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C i do 24 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) od czasu sporządzenia.
- Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, a produkt może być przechowywany nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 12 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C), chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.
- Jeżeli worek do wlewów dożylnych jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy zapewnić czas na osiągnięcie temperatury pokojowej. Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie przez 1 godzinę, z zastosowaniem jałowych wbudowanych filtrów o niskim stopniu wiązania białka o średnicy 0,2 lub 0,22 mikrometra.
- Nie należy podawać jednocześnie innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.
- Lek IMFINZI zawiera pojedynczą dawkę. Należy wyrzucić nieużytą ilość pozostałą w fiołce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**ANEKS IV**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji durwalumab, wnioski naukowe przyjęte przez komitet PRAC są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące „zapalenia błony naczyniowej oka” i „zapalenia stawów” pochodzące z badań klinicznych, piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych oraz uwzględniając możliwy mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy pomiędzy durwalumabem a wystąpieniem „zapalenia błony naczyniowej oka” i „zapalenia stawów” za co najmniej racjonalnie uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających durwalumab powinny zostać odpowiednio zmienione.

Biorąc pod uwagę dostępne dane z piśmiennictwa, dotyczące działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących u pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych oraz uwzględniając możliwy mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy pomiędzy durwalumabem a zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym u pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną za co najmniej racjonalnie uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających durwalumab powinny zostać odpowiednio zmienione

Po zapoznaniu się z rekomendacjami komitetu PRAC, komitet CHMP zgadza się z całościowymi wnioskami komitetu PRAC i podstawami rekomendacji.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji durwalumab komitet CHMP uznał, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną durwalumab pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.