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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)
Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie monoterapia produktem leczniczym IMFINZI podawanym jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z operacyjnym NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu oraz brakiem mutacji w genie EGFR lub rearanżacji genu ALK (kryteria doboru, patrz punkt 5.1).

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 ≥ 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 monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną 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 cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym 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).

Rak endometrium
Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące:

- produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)
- produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR).

Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC)
Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu neoadjuwantowym, po którym następuje monoterapia produktem leczniczym IMFINZI w leczeniu adjuwantowym po radykalnej cystektomii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym rakiem pęcherza moczowego naciekającym warstwę mięśniową (ang. *muscle invasive bladder cancer*, MIBC).

Gruczolakorak żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GC/GEJC)
Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią FLOT w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, po którym następuje monoterapia produktem leczniczym IMFINZI w leczeniu adjuwantowym, jest wskazany w leczeniu dorosłych z operacyjnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

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).

Badanie statusu zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair*, MMR) u pacjentek z rakiem endometrium
Pacjentki z rakiem endometrium należy kwalifikować do leczenia na podstawie oceny statusu MMR w guzie przy użyciu zwalidowanego testu (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 dożylnej trwającej 1 godzinę. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

W przypadku podawania leku IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji.

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

Wskazanie	**Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI**	**Czas trwania leczenia**
Monoterapia		
Miejscowo zaawansowany NDRP	10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie[a]	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy[b]
Ograniczony DRP	1 500 mg co 4 tygodnie[a]	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 24 miesięcy
HCC	1 500 mg co 4 tygodnie[a]	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
Leczenie skojarzone		
Operacyjny NDRP	1 500 mg[c] w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle przed operacją chirurgiczną, a następnie 1 500 mg w monoterapii co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli po operacji chirurgicznej.	Faza leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby wykluczającej przeprowadzenie definitywnej operacji chirurgicznej lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Faza leczenia adjuwantowego: do wystąpienia nawrotu, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 cykli po operacji chirurgicznej
NDRP z przerzutami	Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg[d] w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg[d] i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni) Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności

	badania histologicznego[e] co 4 tygodnie Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu[f,g] należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem IMFINZI	
Rozległy DRP	1 500 mg[h] w skojarzeniu z chemioterapią 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[i] w skojarzeniu z chemioterapią 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[j] podawany w skojarzeniu z 300 mg[j] 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
Rak endometrium	1 120 mg w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem co 3 tygodnie (21 dni) przez minimum 4 do 6 cykli, a następnie IMFINZI w dawce 1 500 mg[k] co 4 tygodnie w monoterapii (pacjentki dMMR) lub w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę (pacjentki pMMR)	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
MIBC	1 500 mg[l] w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie przez 4 cykle przed operacją, a następnie w dawce 1 500 mg[l] co 4 tygodnie w monoterapii przez maksymalnie 8 cykli po operacji	Faza leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby, która wyklucza definitywne leczenie chirurgiczne lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Faza leczenia adjuwantowego: do wystąpienia nawrotu, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 8 cykli po operacji

GC/GEJC	1 500 mg[m] w skojarzeniu z chemioterapią FLOT co 4 tygodnie przez maksymalnie 2 cykle przed operacją, następnie 1 500 mg[m] z chemioterapią FLOT, co 4 tygodnie przez maksymalnie 2 cykle, a następnie jako monoterapia w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie przez maksymalny okres do 10 cykli, łącznie przez maksymalnie 12 cykli po operacji	Faza leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby, która wyklucza definitywne leczenie chirurgiczne lub do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Faza leczenia adjuwantowego: do wystąpienia progresji lub nawrotu, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 12 cykli po operacji

[a] 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.

[b] Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów ze wstępnymi danymi świadczącymi o progresji choroby aż do czasu, gdy progresja choroby zostanie potwierdzona.

[c] Pacjenci z operacyjnym NDRP i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI dostosowane do masy ciała wynoszące 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny dawka wynosi 20 mg/kg mc. co 3 tygodnie (21 dni) przed operacją chirurgiczną, a następnie w monoterapii dawka wynosi 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie po operacji chirurgicznej aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg.

[d] 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.

[e] Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatyną/cisplatyną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

[f] W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę tremelimumabu można podać później niż w tygodniu 16., wraz z produktem leczniczym IMFINZI.

[g] 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.

[h] 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.

[i] 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

[j] 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 wzrośnie do wartości 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 wzrośnie do wartości powyżej 40 kg.

[k] Pacjentki z rakiem endometrium o masie ciała 30 kg lub mniejszej w fazie leczenia podtrzymującego muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI do czasu, gdy ich masa ciała wzrośnie do wartości powyżej 30 kg.

[l] Pacjenci z MIBC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę produktu IMFINZI zależną od masy ciała w wysokości 20 mg/kg mc.

[m] Pacjenci z GC/GEJC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę produktu IMFINZI zależną od masy ciała w wysokości 20 mg/kg mc.

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

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i działań niepożądanych niemających podłoża immunologicznego opisano w Tabeli 2 (patrz punkt 4.4, gdzie znajdują się dalsze zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny).

Tabela 2. Modyfikacja leczenia podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami

Działania niepożądane	**Nasilenie**[a]	**Modyfikacja leczenia**
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym		
Zapalenie płuc/śródmiąższowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Aktywność AlAT lub AspAT > 3 - ≤ 5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 - ≤ 3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku
	Aktywność AlAT lub AspAT > 5 - ⩽ 10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz przerwać i nie wznawiać leczenia tremelimumabem (w stosownych przypadkach)
	Współwystępujące aktywność AlAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN[b]	Przerwać leczenie i nie wznawiać
	Aktywność AlAT lub AspAT > 10 x GGN lub bilirubina całkowita > 3 x GGN	
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza	AlAT lub AspAT > 2,5 - ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN	Wstrzymać podawanie

Działania niepożądane	**Nasilenie**[a]	**Modyfikacja leczenia**
wątroby przy nieprawidłowych wartościach początkowych)[c]	AlAT lub AspAT > 5 - 7 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN lub jednocześnie AlAT lub AspAT 2,5 - 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN oraz bilirubina całkowita > 1,5 - < 2 x GGN[b]	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz zakończyć i nie wznawiać podawania tremelimumabu (w stosownych przypadkach).
	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 wznawiać
Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. w monoterapii produktem IMFINZI	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. w leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem	Przerwać leczenie i nie wznawiać podawania tremelimumabu[d]
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Perforacja jelita[e]	Każdy stopień	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej
Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian
Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/ niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej
Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian
Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,5 - 3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku

Działania niepożądane	**Nasilenie**[a]	**Modyfikacja leczenia**
	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 wznawiać
Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2. przez > 1 tydzień	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3.	
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym/rabdomioliza	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku[f]
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zakażenie	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania stabilnego stanu klinicznego
Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zapalenie opon mózgowych o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym[g]	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać

Działania niepożądane	Nasilenie[a]	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne		
Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (ang. *pure red cel aplasia*, PRCA)[h]	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Inne 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 wznawiać [i]

[a] Common Terminology Criteria for Adverse Events, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03. AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy; BLV: wartość wyjściowa

[b] U pacjentów z alternatywną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dla zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

[c] Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i AlAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznawiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby.

[d] Należy przerwać leczenie i nie wznawiać podawania tremelimumabu w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.

[e] Działanie niepożądane jest związane wyłącznie z leczeniem produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem.

[f] Należy przerwać leczenie lekiem IMFINZI i nie wznawiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do ⩽ Stopnia 1. w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej.

[g] W tym małopłytkowość immunologiczna, zapalenie trzustki, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna.

[h] Działanie niepożądane związane jest z leczeniem wyłącznie wtedy, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI, po wcześniejszym leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

[i] 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.

W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.4). Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia ⩽ 1., a dawkę kortykosteroidów zredukowano do ⩽ 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. (zagrażające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (⩾ 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, HCC, raka endometrium i GC/GEJC. 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 dożylnej przez 1 godzinę. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut (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 pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków tremelimumab należy podać jako pierwszy, następnie produkt leczniczy IMFINZI, a potem leczenie podtrzymujące pemetreksedem.

IMFINZI, tremelimumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. IMFINZI i tremelimumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut. 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

Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w Tabeli 2 w punkcie 4.2.

W przypadku podejrzewania wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapię hormonalną. W przypadku zdarzeń wymagających leczenia kortykosteroidami i po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia $\leqslant$ 1., należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych.

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, produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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). W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę.

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 badanego leczenia, 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%). W badaniu AEGEAN u pacjentów otrzymujących radioterapię pooperacyjną (ang. *post-operative radiotherapy,* PORT) zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 10 (33,3%) pacjentów z grupy leczonej produktem IMFINZI oraz u 3 (11,1%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo, w tym u 2 pacjentów w maksymalnie 3. stopniu nasilenia (6,7%) w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI.

W badaniu ADRIATIC u pacjentów, którzy ukończyli chemioradioterapię w ciągu 1 do 42 dni poprzedzających rozpoczęcie badanego leczenia zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 100 (38,2%) pacjentów w grupie leczonej produktem IMFINZI oraz u 80 (30,2%)

pacjentów z grupy placebo, w tym odnotowano zdarzenia stopnia 3. (3,1% w por. z 2,3%) i stopnia 5. (0,4% w por. z 0.0).

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 lub w skojarzeniu z chemioterapią 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. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita DOWOLNEGO stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem.

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 lub w skojarzeniu z chemioterapią 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. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2

mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Wysypka o podłożu immunologicznym
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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 rozpływnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez > 1 tydzień lub stopnia 3. i 4.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2.

do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią lub w skojarzeniu z 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 lub w skojarzeniu z chemioterapią obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rabdomioliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

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 lub w skojarzeniu z chemioterapią (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych.

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.

Środki ostrożności związane z leczeniem (produkt IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium)

Toksyczne działania hematologiczne

Zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (ang. *pure red cel aplasia*, PRCA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (patrz punkt 4.8). Jeśli występowanie PRCA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć.

Zgłaszano występowanie niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (ang. *autoimmune haemolytic anaemia*, AIHA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Jeśli występowanie AIHA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć.

NDRP w stadium rozsiewu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (≥ 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 ⩾ 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 (⩽ 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 (⩽ 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 po podaniu durwalumabu w skojarzeniu z innymi substancjami terapeutycznymi porównano z durwalumabem w badaniach CASPIAN, POSEIDON, HIMALAYA i DUO-E; nie stwierdzono klinicznie znaczących interakcji farmakokinetycznych typu lek-lek.

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 durwalumab 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
IMFINZI w monoterapii
Bezpieczeństwo produktu IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 4 642 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 (18,1%), biegunka (15,1%), wysypka (15,0%), ból stawów (12,4%), gorączka (12,5%), ból brzucha (11,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (11,8%), świąd (11,1%) oraz niedoczynność tarczycy (11,6%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) było zapalenie płuc (3,4%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,5%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były zapalenie pęcherzyków płucnych (1,1%) i zapalenie płuc (0,8%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,1% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do

opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,3%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,0%).

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 = 4 642). 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 ≥ 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 2 244 pacjentów uczestniczących w 6 badaniach (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN, NIAGARA i MATTERHORN). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (44,6%), nudności (42,4%), uczucie zmęczenia (41,2%), niedokrwistość (37,4%), biegunka (27,5%), zaparcia (26,7%), zmniejszone łaknienie (24,0%), łysienie (22,0%), neuropatia obwodowa (21,6%), małopłytkowość (19,7%), wysypka (19,7%), wymioty (18,8%), ból brzucha (17,9%), gorączka (15,2%), leukopenia (14,9%), świąd (12,5%), niedoczynność tarczycy (11,1%), ból stawów (10,9%), kaszel/kaszel mokry (10,8%), i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (10,5%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE były: neutropenia (28,5%), niedokrwistość (11,9%), małopłytkowość (5,6%), leukopenia (4,9%), uczucie zmęczenia (3,3%), zapalenie płuc (2,5%), gorączka neutropeniczna (2,4%) i biegunka (2,3%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 6,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (0,8%), wysypka (0,6%), zapalenie wątroby (0,5%) i uczucie zmęczenia (0,5%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 32,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (15,5%), małopłytkowość (4,1%), niedokrwistość (3,3%), leukopenia (2,0%), uczucie zmęczenia (2,0%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,0%).

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 ≥ 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 odkrztuszaniem (10,8%), obrzęki obwodowe (10,4%) i zwiększenie aktywności lipazy (10,0%) (patrz Tabela 4). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 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.

IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę
Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę opiera się na danych uzyskanych od 238 pacjentek z rakiem endometrium. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (61,8%), nudności (54,6%), uczucie zmęczenia (54,2%), neuropatia obwodowa (51,7%), łysienie (50,8%), neutropenia (39,5%), zaparcie (32,8%), małopłytkowość (29,8%), biegunka (28,2%), wymioty (25,6%), artralgia (24,4%), wysypka (23,5%), ból brzucha (23,5%), zmniejszone łaknienie (23,1%) i leukopenia (20,2%).

Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE były: neutropenia (25,2%), niedokrwistość (23,5%), leukopenia (6,7%), małopłytkowość (5,9%), uczucie zmęczenia (5,5%), gorączka neutropeniczna (3,4%), nudności (2,9%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej / zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,9%) i neuropatia obwodowa (2,5%).

Podawanie produktu IMFINZI zakończono u 4,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (1,7%).

Podawanie produktu IMFINZI przerwano u 38,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: niedokrwistość (13,4%), małopłytkowość (11,8%), neutropenia (10,1%), leukopenia (2,9%), niedoczynność tarczycy (2,1%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (2,1%).

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=4 642), u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (N=2 244) oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) (N=238). 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); 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

	IMFINZI w monoterapii	**IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią**	**Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb***
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a]		Zakażenia górnych dróg oddechowych[a]
Często	Zapalenie płuc[b,c], grypa, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej[d]	Zapalenie płuc[b,c], zakażenia górnych dróg oddechowych[a], zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej[d]	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej[d]
Niezbyt często		Kandydoza jamy ustnej, grypa	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często		Niedokrwistość, leukopenia[e], neutropenia[f], małopłytkowość[g]	Niedokrwistość[h], leukopenia[h], neutropenia[h], małopłytkowość[h]
Często		Gorączka neutropeniczna	Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa, gorączka neutropeniczna[h], limfopenia[i]
Niezbyt często	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym[c]	Pancytopenia[c]	Pancytopenia[h]

Rzadko		Trombocytopenia o podłożu immunologicznym	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często			Nadwrażliwość[i,j]
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy[k]	Niedoczynność tarczycy[k]	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy[l]	Nadczynność tarczycy[l]	Nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	Zapalenie tarczycy[m], niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, cukrzyca typu 1	Niedoczynność kory nadnerczy, cukrzyca typu 1, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, zapalenie tarczycy[m]	
Rzadko	Moczówka prosta		
Zaburzenia oka			
Niezbyt często			Zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka	Zapalenie błony naczyniowej oka	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często		Zmniejszone łaknienie	Zmniejszone łaknienie[h]
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często		Neuropatia obwodowa[n]	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy[i], ból głowy[i], zmiana odczuwania smaku[i,o]
Niezbyt często	Miastenia, zapalenie mózgu[c,p]	Miastenia	
Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Zapalenie mózgu[p], zespół Guillaina-Barrégo	
Nieznana	Zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego[q]		
Zaburzenia naczyniowe			
Często			Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w obrębie żył[i,r]
Rzadko		Zakrzepica żył głębokich[s]	
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego	Ostry zawał mięśnia sercowego[t,u], zapalenie mięśnia sercowego[c]	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry, duszność[i,v]
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych[c,w], dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych[c,w], dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych, dysfonia
Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc	Choroba śródmiąższowa płuc[c], zatorowość płucna[s]	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha[x]	Biegunka, ból brzucha[x], zaparcia, nudności, wymioty	Biegunka, ból brzucha[x], zaparcia[h], nudności[h],

			wymioty[h], zapalenie jamy ustnej[h]
Często		Zapalenie jamy ustnej[y], zapalenie jelita grubego[z]	Niestrawność[i], zapalenie jelita grubego[z]
Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego[c,z], zapalenie trzustki[aa]	Zapalenie trzustki[aa], zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	
Rzadko	Celiakia[q], zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	Celiakia[q]	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często		Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej[bb]	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej
Często	Zapalenie wątroby[c,cc], zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej[c,bb]	Zapalenie wątroby[c,cc]	
Niezbyt często			Zapalenie wątroby[cc]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Wysypka[dd], świąd	Wysypka[dd], łysienie, świąd	Wysypka[dd], łysienie[h], świąd
Często	Nocne poty	Zapalenie skóry	Zapalenie skóry[ee]
Niezbyt często	Zapalenie skóry, łuszczyca, pemfigoid[ff]	Pemfigoid[ff], nocne poty, łuszczyca	Nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Artralgia	Artralgia	Artralgia[h], ból mięśni
Często	Ból mięśni	Ból mięśni	
Niezbyt często	Zapalenie mięśni[gg], zapalenie stawów o podłożu immunologicznym[hh]	Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym[hh], zapalenie mięśni[gg]	Zapalenie mięśni
Rzadko	Zapalenie wielomięśniowe[ii], polimialgia reumatyczna	Polimialgia reumatyczna[jj]	Polimialgia reumatyczna[jj]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często			Zwiększenie stężenia kreatyniny
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek[kk], niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie nerek[kk]	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego[h]

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Gorączka	Gorączka, uczucie zmęczenia[ll]	Gorączka, uczucie zmęczenia[h], obrzęk tkanek obwodowych[mm]
Często	Obrzęk tkanek obwodowych[mm]	Obrzęk tkanek obwodowych[mm]	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Często	Reakcja związana z infuzją[nn]	Reakcja związana z infuzją[nn]	Reakcja związana z infuzją

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.

***** leczenie w badaniu obejmowało maksymalnie sześć 21-dniowych cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem.

[a] 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.

[b] 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*, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella pneumoniae* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie *Legionella*.

[c] obejmuje przypadki śmiertelne.

[d] obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

[e] obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

[f] obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.

[g] obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.

[h] działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu DUO-E.

[i] działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych olaparybu w badaniu DUO-E.

[j] obejmuje nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.

[k] obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.

[l] obejmuje nadczynność tarczycy, chorobę Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.

[m] obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

[n] obejmuje neuropatię obwodową, parestezje i czuciową neuropatię obwodową.

[o] obejmuje zmiany odczuwania smaku i zaburzenia odczuwania smaku.

[p] obejmuje zapalenie mózgu, autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym i niezakaźne zapalenie mózgu.

[q] zdarzenia zgłaszano na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.

[r] obejmuje zakrzepicę żył głębokich, zatorowość, zatorowość żylną, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żył powierzchownych i zakrzepicę.

[s] działanie niepożądane odnosi się tylko do ADR oksaliplatyny w badaniu MATTERHORN.

[t] działanie niepożądane odnosi się tylko do ADR 5-FU w badaniu MATTERHORN.

[u] obejmuje ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego i chorobę niedokrwienną serca.

[v] obejmuje duszność i duszność wysiłkową.

[w] obejmuje zapalenie płuc i chorobę płuc o podłożu immunologicznym.

[x] obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

[y] obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.

[z] obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego, zapalenie jelita grubego i cienkiego o podłożu immunologicznym oraz zapalenie odbytnicy.

[aa] obejmuje zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki, martwicze zapalenie trzustki i zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym.
[bb] obejmuje zwiększoną aktywność transaminazy alaninowej, zwiększoną aktywność transaminazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.
[cc] obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym i cytolizę wątrobową.
[dd] obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.
[ee] obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.
[ff] obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.
[gg] obejmuje zapalenie mięśni i rabdomiolizę.
[hh] obejmuje autoimmunologiczne zapalenie stawów, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, poliartretyzm i reumatoidalne zapalenie stawów.
[ii] zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego produktem IMFINZI w trwającym sponsorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych.
[jj] nieobserwowane w puli pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią lub w zbiorze danych dotyczących pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI i olaparybem, ale obserwowane w innych badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę AstraZeneca.
[kk] obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
[ll] obejmuje uczucie zmęczenia i astenię.
[mm] obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.
[nn] 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

	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	**IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a], zapalenie płuc[b]	
Często	Grypa, kandydoza jamy ustnej	Zakażenia górnych dróg oddechowych[a], zapalenie płuc[b], grypa, zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej[c]
Niezbyt często	Zakażenia zębopochodne i tkanki miękkiej w jamie ustnej[c]	Kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość[d], neutropenia[d,e], małopłytkowość[d,f], leukopenia[d,g]	
Często	Gorączka neutropeniczna[d], pancytopenia[d]	
Niezbyt często	Małopłytkowość immunologiczna	
Nieznana		Małopłytkowość immunologiczna[h]
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy[i]	Niedoczynność tarczycy[i]
Często	Nadczynność tarczycy[j], niedoczynność nadnerczy,	Nadczynność tarczycy[j], zapalenie tarczycy[k], niedoczynność nadnerczy

	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	**IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg**
	niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy[k]	
Niezbyt często	Moczówka prosta, cukrzyca typu 1	Niedoczynność przysadki mózgowej/ zapalenie przysadki mózgowej
Nieznana		Moczówka prosta[h], cukrzyca typu 1[h]
Zaburzenia oka		
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka	
Rzadko		Zapalenie błony naczyniowej oka[h]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie[d]	
Zaburzenia układu nerwowego		
Często	Neuropatia obwodowa[d,l]	
Niezbyt często	Zapalenie mózgu[m]	Miastenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Nieznana	Miastenia[n], zespół Guillaina-Barrégo[n], zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych[n], poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego[o]	Zespół Guillaina-Barrégo[h], zapalenie mózgu[h], poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego[o]
Zaburzenia serca		
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego[p]	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem	Kaszel/Kaszel z odkrztuszaniem
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych[q], dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych[q]
Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc	Dysfonia, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Nudności[d], biegunka, zaparcie[d], wymioty[d]	Biegunka, ból brzucha[r]
Często	Zapalenie jamy ustnej[d,s], zwiększona aktywność amylazy, ból brzucha[r], zwiększona aktywność lipazy, zapalenie jelita grubego[t], zapalenie trzustki[u]	Zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zapalenie jelita grubego[t], zapalenie trzustki[u]
Rzadko	Celiakia[n]	Celiakia[h]
Nieznana	Perforacja jelita[n], perforacja jelita grubego[n]	Perforacja jelita[h], perforacja jelita grubego[h]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej[v]	Zwiększona aktywność transaminazy asparaginianowej/zwiększona aktywność transaminazy alaninowej[v]
Często	Zapalenie wątroby[w]	Zapalenie wątroby[w]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Łysienie[d], wysypka[x], świąd	Wysypka[x], świąd
Często		Zapalenie skóry[y], nocne poty
Niezbyt często	Zapalenie skóry, nocne poty, pemfigoid	Pemfigoid

	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	**IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów	
Często	Ból mięśni	Ból mięśni
Niezbyt często	Zapalenie mięśni[z], zapalenie wielomięśniowe[z], zapalenie stawów o podłożu immunologicznym[n]	Zapalenie mięśni[z], zapalenie wielomięśniowe[z], zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, polimialgia reumatyczna
Nieznana	Polimialgia reumatyczna[n]	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne	Zapalenie nerek[aa]
Nieznana		Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne[h]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Uczucie zmęczenia[d], gorączka	Gorączka, obrzęk obwodowy[bb]
Często	Obrzęk obwodowy[bb]	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Często	Reakcja związana z wlewem[cc]	Reakcja związana z wlewem[cc]

[a] Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

[b] Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.

[c] Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.

[d] Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu POSEIDON.

[e] Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofili.

[f] Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.

[g] Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.

[h] 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.

[i] Obejmuje zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

[j] Obejmuje zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.

[k] Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.

[l] Obejmuje neuropatię obwodową, parestezję i obwodową neuropatię czuciową.

[m] Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.

[n] 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.

[o] Zgłaszane w badaniach poza badaniem POSEIDON i poza zbiorczą grupą pacjentów z HCC.

[p] Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.

[q] Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.

[r] Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.

[s] Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.

[t] Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i zapalenie jelita cienkiego i grubego.

[u] Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.

[v] Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.

[w] Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
[x] Obejmuje egzemę, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.
[y] Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.
[z] Obejmuje rabdomiolizę, zapalenie mięśni i zapalenie wielomięśniowe.
[aa] Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
[bb] Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.
[cc] 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 4 642 pacjentów, która obejmuje pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych PACIFIC, HIMALAYA i ADRIATIC 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=4 642, różne typy nowotworów), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 147 (3,2%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 37 (0,8%) pacjentów, w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów, a w stopniu 5. u 10 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 56 dni (zakres: 1-1 308 dni). Stu czternastu spośród 147 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 4 pacjentów przyjmowało ponadto inne leki immunosupresyjne, w tym infliksymab i cyklosporynę. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 60 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 85 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 badanego leczenia (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 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 badaniu klinicznym ADRIATIC u pacjentów z ograniczonym DRP (n=262 w grupie otrzymującej produkt IMFINZI i n=265 w grupie otrzymującej placebo) zapalenie płuc o podłożu immunologicznym wystąpiło u 31 (11,8%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI i u 8 (3,0%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 5 (1,9%) pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 1 (0,4%) pacjentem w grupie przyjmującej placebo i o nasileniu w stopniu 5. (śmiertelne) u 1 (0,4%) pacjenta w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI wyniosła 55 dni (zakres: 1-375 dni) w porównaniu z 65,5 dnia (zakres: 24-124 dni) w grupie przyjmującej placebo. W grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 25 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), a 1 pacjent przyjmował także infliksymab. W grupie przyjmującej placebo wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 7 pacjentów, którzy przyjmowali wysokie dawki kortykosteroidów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 18 pacjentów w grupie przyjmującej produkt leczniczy IMFINZI w porównaniu z 3 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.

W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb), zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym wystąpiło u 5 (2,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 3 (1,3%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 85 dni (zakres: 65-321 dni). Pięciu pacjentów otrzymało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, w tym 4 pacjentów otrzymało duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u wszystkich 5 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 120 (2,6%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 70 (1,5%) pacjentów, w stopniu 4. u 9 (0,2%) pacjentów i w stopniu 5. (śmiertelne) u 6 (0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 36 dni (zakres: 1-644 dni). Dziewięćdziesięciu czterech spośród 120 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Dziewięciu pacjentów było także leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem. Produkt leczniczy IMFINZI odstawiono u 30 pacjentów. Ustąpienie objawów miało miejsce u 56 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 79 (1,7%) pacjentów, w tym o nasileniu w stopniu 3. u 15 (0,3%) pacjentów i w stopniu 4. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 72 dni (zakres: 1-920 dni). Pięćdziesięciu pięciu spośród 79 pacjentów przyjmowało wysokie dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). Pięciu pacjentów było ponadto leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym infliksymabem i mykofenolanem. Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI odstawiono u 15 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 384 (8,3%) pacjentów, w tym stopnia 3. u 7 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 90,5 dnia (zakres 1-951 dni). 379 spośród 384 pacjentów otrzymywało hormonalną terapię zastępczą i 7 pacjentów otrzymywało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę) w leczeniu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. U jednego pacjenta przerwano stosowanie produktu leczniczego IMFINZI z powodu niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym. Ustąpienie objawów miało miejsce u 79 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 76 (1,6%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 43 dni (zakres: 1-253 dni). Siedemdziesięciu jeden spośród 76 pacjentów otrzymywało leczenie (tiamazol, karbimazol, propylotiouracyl, nadchloran, bloker kanału wapniowego lub beta-bloker), 15 pacjentów otrzymywało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowymi, a 8 z 15 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 62 pacjentów. U trzydziestu jeden 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, antagonista 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, antagonista 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 21 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 2 (< 0,1%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 57 dni (zakres: 14 - 217 dni). Spośród 21 pacjentów, 18 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 8 pacjentów. U pięciu 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, propylotiouracylu, 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 24 (0,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 8 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 157 dni (zakres: 20-547 dni). Wszystkich 24 pacjentów przyjmowało kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym; 8 spośród 24 pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę). U jednego pacjenta przerwano stosowanie 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 5 (0,1%) pacjentów, w tym stopnia 3. – u 3 (0,1%) pacjentów, a stopnia 4. – u 1 (< 0,1%) pacjenta. Czas do wystąpienia wyniósł 43 dni (zakres: 29-631 dni). Wszystkich pięciu pacjentów wymagało 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 6 (0,1%) pacjentów, w tym w 3. stopniu nasilenia u 5 (0,1%) pacjentów. Czas do wystąpienia zdarzeń wyniósł 85 dni (zakres: 44-225 dni). Trzech pacjentów przyjmowało duże dawki kortykosteroidów (co najmniej 40 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę), trzech 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 17 (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 84 dni (zakres: 4-393 dni). Dwunastu 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 8 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 74 (1,6%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 20 (0,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wyniosła 56 dni (zakres: 4-600 dni). Trzydziestu siedmiu spośród 74 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 46 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.

W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb), wysypka o podłożu immunologicznym wystąpiła u 8 (3,4%) pacjentów, w tym stopnia 3. - u 2 (0,8%) pacjentów. Mediana czasu do początku objawów wyniosła 155 dni (zakres: 2-308 dni). Wszyscy pacjenci otrzymali duże dawki kortykosteroidów (przynajmniej 40 mg prednizonu lub odpowiednika na dobę). Objawy ustąpiły u wszystkich 8 pacjentów.

Reakcje związane z infuzją
W połączonej bazie danych dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii reakcje związane z infuzją wystąpiły u 70 (1,5%) pacjentów, w tym o nasileniu stopnia 3. u 6 (0,1%) 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.

W badaniu DUO-E spośród 238 pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) reakcje związane z infuzją wystąpiły u 13 (5,5%) pacjentów, w tym u 1 (0,4%) pacjenta w stopniu 3. Nie było zdarzeń stopnia 4. ani 5.

W badaniu dotyczącym produktu IMFINZI stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie, w którym produkt IMFINZI podawano w postaci 60-minutowego wlewu w pierwszym cyklu oraz w postaci 30-minutowego wlewu w kolejnych cyklach, o ile pierwszy wlew był dobrze tolerowany, spośród 142 pacjentów reakcje związane z wlewem wystąpiły u 8 (5,6%) pacjentów, w tym 2 (1,4%) pacjentów z reakcjami stopnia 1. oraz 6 (4,2%) pacjentów z reakcjami stopnia 2. Nie było zdarzeń stopnia 3. lub wyższego. Mediana czasu do ustąpienia objawów wyniosła 3 dni (zakres: 1-32 dni). Objawy ustąpiły u wszystkich 8 pacjentów. Reakcje nadwrażliwości zgłoszono u 2 (1,4%) spośród 142 pacjentów, w tym stopnia 1. u 1 (0,7%) pacjenta oraz stopnia 2. u 1 (0,7%) pacjenta. Nie odnotowano zdarzeń stopnia 3. ani wyższego. Mediana czasu do ustąpienia objawów wyniosła 3 dni (zakres: 2-8 dni). Objawy ustąpiły u wszystkich 2 pacjentów.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa
Występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA) zgłaszano gdy produkt IMFINZI był stosowany w skojarzeniu z olaparybem. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentek z rakiem endometrium leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem, częstość występowania PRCA wyniosła 1,6%. Wszystkie zdarzenia miały 3. lub 4. stopień nasilenia według CTCAE. Zdarzenia były możliwe do opanowania po odstawieniu zarówno produktu IMFINZI, jak i olaparybu. Postępowanie w większości zdarzeń obejmowało przetoczenie krwi i immunosupresję, prowadząc do ich ustąpienia; nie było przypadków śmiertelnych. Minimalizacja ryzyka i postępowanie, patrz punkt 4.4.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 3,7% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, 5,7% w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 0,9% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 4,8% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy i 8,2% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej $\leqslant$ GGN do dowolnego stopnia nasilenia > GGN wyniósł 20%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej $\geqslant$ DGN do dowolnego stopnia nasilenia < DGN wyniósł 18,2%.

Wśród pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany wyniku badania laboratoryjnego do stopnia 3. lub 4. względem wyniku początkowego był następujący: 4,2% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 3,4% w przypadku zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej, 4,0% w przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, 6,0% w przypadku zwiększonej aktywności amylazy, 12,1% w przypadku zwiększonej aktywności lipazy i 2,3% w przypadku zwiększonego stężenia bilirubiny. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany TSH od wartości początkowej $\leqslant$ GGN do dowolnego stopnia nasilenia > GGN wyniósł 22,8%, a w przypadku zmiany TSH od wartości początkowej $\geqslant$ DGN do dowolnego stopnia nasilenia < DGN wyniósł 22,6%.

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 ≤ GGN a > GGN wyniósł 24,8%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≥ 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 ≤ GGN a > GGN wyniósł 4,2%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≥ DGN a < DGN wyniósł 17,2%.

Wśród pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (grupa otrzymująca chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wyników badań laboratoryjnych z poziomu początkowego do stopnia 3. lub 4. był następujący: 3,8% dla zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej, 3,4% dla zwiększonej aktywności transaminazy asparaginianowej i 1,7% dla zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≤ GGN a > GGN wyniósł 28,6%, a odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana stężenia TSH względem wartości początkowej, która mieściła się między wartościami ≥ DGN a < DGN wyniósł 20,1%.

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 (ADA). U 84 pacjentów (2,7%) uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA wywołanych leczeniem. Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (16/3 069) pacjentów. Obecność ADA nie miała znamiennego 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 (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami.

W badaniach PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA, NIAGARA i MATTERHORN 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 (≥ 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%).

U pacjentów z operacyjnym NDRP uczestniczących w badaniu AEGEAN zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do 86 pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali samą chemioterapię (odpowiednio 26,5% w por. z 10,8%). Stwierdzono większą częstość zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych wśród pacjentów w wieku 75 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali sama chemioterapię (odpowiednio 16,3% w por. z 8,1%).

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:
Polska
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

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 przeciwciało - 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 (IgG1κ), 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, 1 120 mg co 3 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie były oceniane w badaniach klinicznych w populacjach chorych z NDRP, rozległym DRP i rakiem endometrium. 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, 1 120 mg co 3 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie.

Operacyjny NDRP – badanie AEGEAN
Badanie AEGEAN było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, mającym na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w kontynuacji leczenia produktem IMFINZI w monoterapii po operacji chirurgicznej u pacjentów z operacyjnym NDRP.

Następujące kryteria doboru określają pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, ujętych we wskazaniu do stosowania i odpowiadających populacji pacjentów z chorobą w stadium IIA do IIIB według systemu klasyfikacji z 8. wydania AJCC/UICC:
- każdy pacjent z guzem wielkości ≥ 4 cm
- każdy pacjent z chorobą N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego), w tym z chorobą N2 obejmującą więcej niż jedną stację węzłów;
- pacjenci z licznymi guzkami w tym samym płacie lub guzami obejmującymi oskrzele główne bądź guzami zlokalizowanymi w opłucnej trzewnej, ścianie klatki piersiowej (w tym guzami w opłucnej ściennej i bruździe górnej), nerwie przeponowym lub osierdziu ściennym; lub z guzami związanymi z występowaniem niedodmy bądź obturacyjnego zapalenia płuc, rozciągającymi się do okolicy wnęk lub obejmującymi część bądź całość płuca.

Do badania włączono wcześniej nieleczonych pacjentów z udokumentowanym płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym NDRP i bez wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną, ze stanem sprawności według WHO/ECOG równym 0 lub 1 oraz przynajmniej jedną zmianą docelową według kryteriów RECIST 1.1. Przed randomizacją u pacjentów potwierdzono występowanie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych przy użyciu testu VENTANA PD-L1 (SP263).

Z badania wyłączono pacjentów z czynną lub wcześniej udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną, lub stosujących leki immunosupresyjne w okresie 14 dni poprzedzających

przyjęcie pierwszej dawki durwalumabu. Populacja badania do analizy bezpieczeństwa (zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia [mITT]) wykluczała pacjentów z potwierdzonym występowaniem mutacji w genie EGFR lub rearanżacji genu ALK. Po wprowadzeniu poprawki do protokołu wymagano wykonania badania ALK w laboratorium lokalnym (chyba, że stwierdzono utkanie płaskonabłonkowe) oraz badania EGFR w laboratorium centralnym. Randomizacji i leczeniu w badaniu poddano 51 pacjentów z mutacjami w genie EGFR oraz 11 pacjentów z rearanżacjami ALK; jednak tych pacjentów nie włączono do analizy skuteczności w populacji mITT i dlatego nie można wyciągnąć wiążących wniosków dotyczących pacjentów z mutacjami EGFR lub rearanżacjami ALK.

Randomizację przeprowadzono z uwzględnieniem czynników stratyfikujących jakimi były stadium choroby (stadium II lub stadium III) oraz poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych (TC < 1% w porównaniu z TC ≥ 1%).

Radioterapia pooperacyjna (PORT) była dozwolona u pacjentów, u których była wskazana według lokalnie obowiązujących zaleceń. PORT miała zacząć się w ciągu 8 tygodni od operacji chirurgicznej, a leczenie adjuwantowe durwalumabem/placebo musiało rozpocząć się w ciągu 3 tygodni po zakończeniu PORT.

W badaniu AEGEAN randomizacji poddano 802 pacjentów w stosunku 1:1 i przydzielono ich do grup, które w okresie okołooperacyjnym otrzymywały produkt leczniczy IMFINZI (Grupa 1) lub placebo (Grupa 2) w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową. Nie zezwalano na zmianę leczenia pomiędzy grupami.

- Grupa 1: IMFINZI w dawce 1 500 mg + chemioterapia co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle przed operacją chirurgiczną, a następnie IMFINZI 1 500 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli po operacji chirurgicznej.
- Grupa 2: Placebo + chemioterapia co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle przed operacją chirurgiczną, a następnie placebo co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli po operacji chirurgicznej.

W tych 2 grupach terapeutycznych pacjenci byli leczeni według jednego z następujących schematów chemioterapii w zależności od typu histologicznego:

- Płaskonabłonkowy NDRP
  - Karboplatyna + paklitaksel: karboplatyna AUC 6 i paklitaksel 200 mg/m^2 pc. w infuzji iv. w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez 4 cykle.
- Płaskonabłonkowy NDRP
  - Cisplatyna + gemcytabina: cisplatyna 75 mg/m^2 pc. w infuzji iv. w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez 4 cykle i gemcytabina 1 250 mg/m^2 pc. w infuzji iv. w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez 4 cykle.
- Niepłaskonabłonkowy NDRP
  - Pemetreksed + cisplatyna: pemetreksed 500 mg/m^2 pc. i cisplatyna 75 mg/m^2 pc. w infuzji iv. w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez 4 cykle.
- Niepłaskonabłonkowy NDRP
  - Pemetreksed + karboplatyna: pemetreksed 500 mg/m^2 pc. i karboplatyna AUC 5 w infuzji iv. w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez 4 cykle.

W przypadku niekorzystnej tolerancji leczenia pacjenci mogli przejść z leczenia cisplatyną na leczenie karboplatyną w dowolnym momencie badania, a u pacjentów z chorobami współistniejącymi lub nietolerujących cisplatyny w ocenie badacza, możliwe było podawanie karboplatyny AUC 5 od cyklu 1.

W punkcie wyjściowym badania oraz po ukończeniu okresu leczenia neoadjuwantowego (przed operacją chirurgiczną) dokonano oceny guza według kryteriów RECIST 1.1. Pierwsze pooperacyjne obrazowe badanie TK/MRI klatki piersiowej i brzucha (obejmujące całą wątrobę i oba nadnercza) wykonano 5 tygodni ± 2 tygodnie po operacji chirurgicznej i przed, ale jak najbliżej rozpoczęcia terapii adjuwantowej. Następnie oceny guza przeprowadzano co 12 tygodni (licząc od daty operacji

chirurgicznej) aż do tygodnia 48., co 24 tygodnie (licząc od daty operacji chirurgicznej) aż do tygodnia 192. (około 4 lata), a później co 48 tygodni (licząc od daty operacji chirurgicznej) aż do czasu uzyskania radiologicznej PD według kryteriów RECIST 1.1, wycofania zgody lub zgonu. Ocenę przeżycia przeprowadzano w miesiącu 2., 3. i 4. po zakończeniu leczenia, następnie co 2 miesiące do miesiąca 12., a później co 3 miesiące.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były: całkowita odpowiedź histopatologiczna (pCR) zgodnie z oceną centralnego histopatologicznego zespołu oceniającego nieznającego przydziału do grup terapeutycznych oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) oceniane przez niezależny centralny zespół oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (BICR). Głównym drugorzędowym punktem końcowym był OS.

Analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o 740 pacjentów z populacji mITT: 366 pacjentów z Grupy 1 i 374 pacjentów z Grupy 2. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w populacji przedstawiały się następująco: mężczyźni (71,6%), kobiety (28,4%), wiek ≥ 65 lat (51,6%), mediana wieku 65 lat (zakres: 30 do 88 lat), stan sprawności 0 według WHO/ECOG (68,4%), stan sprawności 1 według WHO/ECOG (31,6%), rasa biała (53,6%), Azjaci (41,5%), rasa czarna lub Afroamerykanie (0,9%), Indianie amerykańscy lub rdzenna ludność Alaski (1,4%), inna rasa (2,6%), osoby pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (16,1%), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (83,9%), osoby palące tytoń aktualnie lub w przeszłości (85,5%), osoby nigdy niepalące tytoniu (14,5%), rak płaskonabłonkowy (48,6%) i rak niepłaskonabłonkowy (50,7%), stadium II (28,4%), stadium III (71,6%), ekspresja PD-L1 na TC ≥ 1% (66,6%), ekspresja PD-L1 na TC < 1% (33,4%).

W populacji mITT było 295 (80,6%) pacjentów z grupy 1, którzy zostali poddani leczeniu chirurgicznemu z zamiarem wyleczenia i 302 (80,7%) takich pacjentów z grupy 2. Liczba pacjentów poddanych PORT wyniosła 26 (7,1%) w grupie 1 i 24 (6,4%) w grupie 2.

W pierwotnej analizie EFS (*a priori)* (data zamknięcia bazy danych: 10 listopada 2022 r.) o dojrzałości danych wynoszącej 31,9% i medianie obserwacji EFS u pacjentów z obserwacjami uciętymi wynoszącej 11,7 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę w grupie otrzymującej IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [HR=0,68 (95% CI: 0,53; 0,88), p=0,003902].

W zaktualizowanej analizie EFS (*a priori*) (data zamknięcia bazy danych: 10 maja 2024 r.) mediana obserwacji EFS u pacjentów z obserwacjami uciętymi wyniosła 25,9 miesiąca. W tej analizie OS nie było formalnie badane pod kątem istotności statystycznej; HR dla OS wyniosło 0,89 (95% CI: 0,70; 1,14) w grupie otrzymującej IMFINZI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

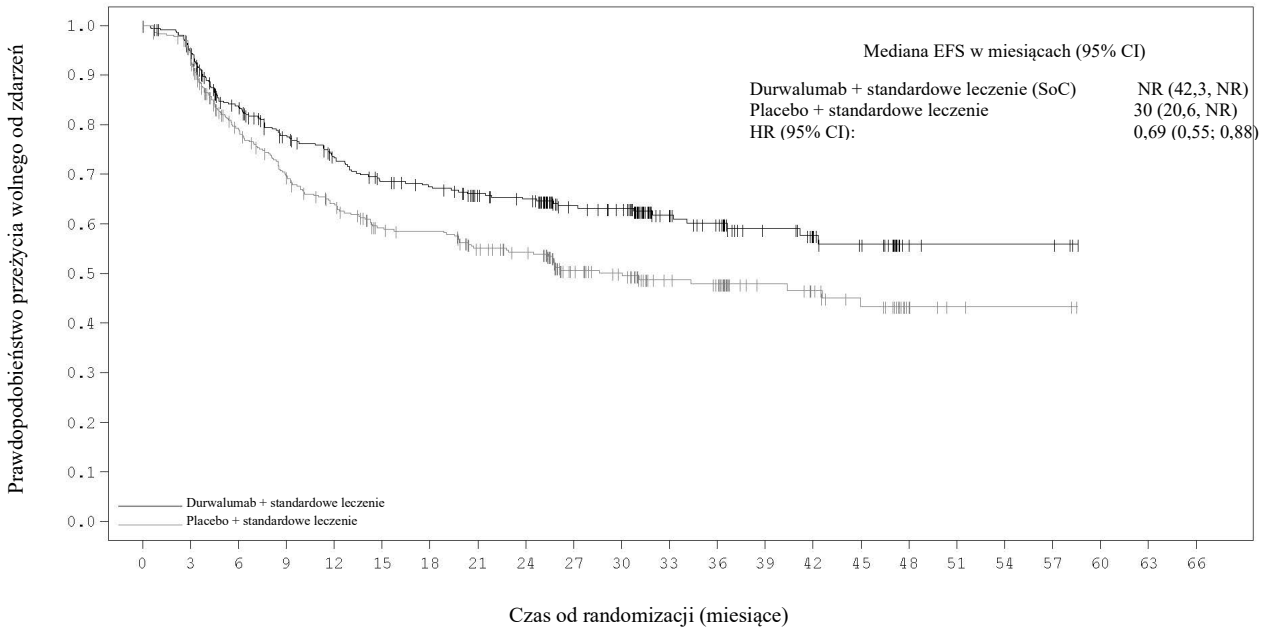
Tabela 5. Wyniki skuteczności w badaniu AEGEAN (mITT)

	IMFINZI + chemioterapia (N=366)	**Placebo + chemioterapia (N=374)**
EFS[a,c]		
Liczba zdarzeń, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
Mediana EFS (95% CI) (miesiące)	NR (42,3, NR)	30 (20,6, NR)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)	
pCR[a,b,c]		
Liczba pacjentów z odpowiedzią	63	16
Odsetek odpowiedzi, % (95% CI)	17,21 (13,49; 21,48)	4,28 (2,46; 6,85)
Różnica w odsetkach, % (95% CI)	12,96 (8,67; 17,57)	

[a] Wyniki uzyskano na podstawie zaktualizowanej analizy EFS (*a priori*) (data zamknięcia bazy danych: 10 maja 2024 r.) i końcowej analizy pCR (data zamknięcia bazy danych: 10 listopada 2022 r.).

[b] Na podstawie predefiniowanej analizy cząstkowej pCR (data zamknięcia bazy danych: 14 stycznia 2022 r.) dla n=402, odsetek pCR był statystycznie istotny (p=0,000036) w porównaniu z poziomem istotności wynoszącym 0,0082%.
[c] Wartość p w teście dwustronnym dla pCR wyliczono w oparciu o test CMH ze stratyfikacją. Wartość p w teście dwustronnym dla EFS obliczono w oparciu o test log-rank ze stratyfikacją. Czynniki stratyfikacji obejmowały wyjściową ekspresję PD-L1 i stadium choroby. Granicę stwierdzenia istotności statystycznej dla każdego punktu końcowego oceny skuteczności ustalono za pomocą funkcji rozdziału alfa Lana i DeMetsa, przybliżonej podejściem O'Briena i Fleminga (EFS=0,9899%, pCR=0,0082%, 2-stronny).

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca zaktualizowaną analizę EFS (data zamknięcia bazy danych: 10 maja 2024 r.)



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

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

NDRP – badanie PACIFIC
Skuteczność produktu leczniczego IMFINZI oceniono w badaniu klinicznym PACIFIC, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą 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 przeciwciało 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 dożylnej 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 stwierdzanego 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 nieznana.

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 6.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu klinicznym PACIFIC

	Analiza podstawowa[a]		**Analiza po 5 latach[b]**	
	IMFINZI (n=476)	**Placebo (n=237)**	**IMFINZI (n=476)**	**Placebo (n=237)**
OS				
Liczba zgonów (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediana (miesiące) (95% CI)	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			
OS w 24 miesiącu (%) (95% CI)	66,3% (61,7%; 70,4%)	55,6% (48,9%; 61,3%)	66,3% (61,8%; 70,4%)	55,3% (48,6%; 61,4%)
wartość p	0,005			
OS w 48 miesiącu (%) (95% CI)			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
OS w 60 miesiącu (%) (95% CI)			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
PFS				
Liczba zdarzeń (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	16,8 (13,0; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)	16,9 (13,0; 23,9)	5,6 (4,8; 7,7)
HR (95% CI)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
wartość p	p < 0,0001			
PFS w 12 miesiącu (%) (95% CI)	55,9% (51,0%; 60,4%)	35,3% (29,0%; 41,7%)	55,7% (51,0%; 60,2%)	34,5% (28,3%; 40,8%)
PFS w 18 miesiącu (%) (95% CI)	44,2% (37,7%; 50,5%)	27,0% (19,9%; 34,5%)	49,1% (44,2%; 53,8%)	27,5% (21,6%; 33,6%)
PFS w 48 miesiącu (%) (95% CI)			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
PFS w 60 miesiącu (%) (95% CI)			33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%; 25,2%)
PFS2[c]				
Mediana PFS2 (miesiące) (95% CI)	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			

[a] Analiza podstawowa PFS z datą odcięcia danych 13 lutego 2017. Analiza podstawowa OS oraz PFS2 z datą odcięcia danych 22 marca 2018.

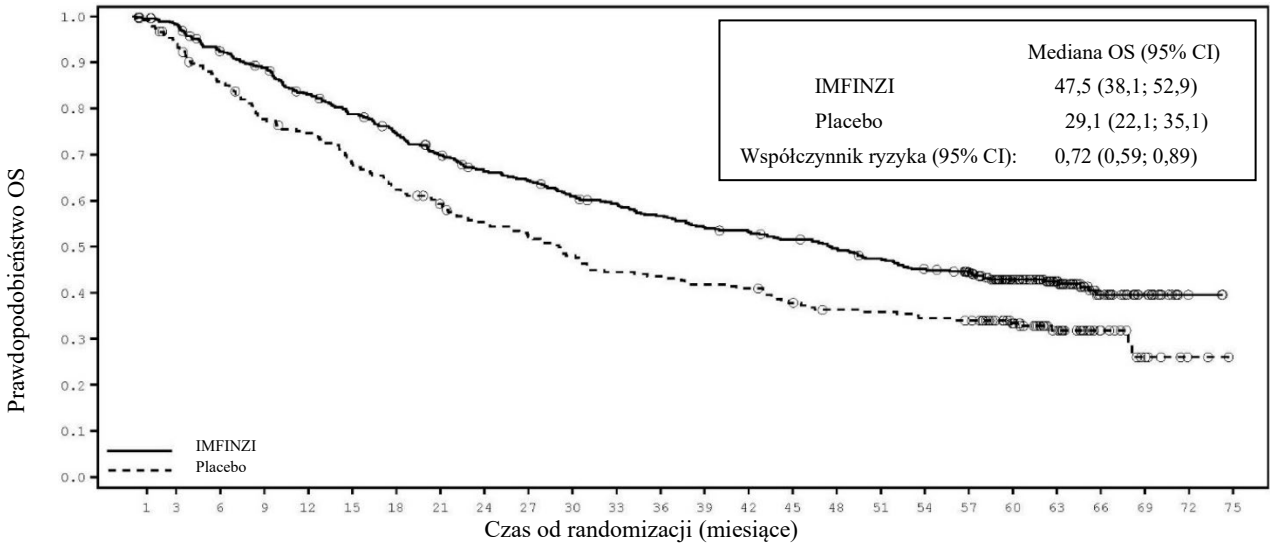
[b] Analiza obserwacyjna OS oraz PFS z datą odcięcia danych 11 stycznia 2021.

[c] 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 2 i 3.

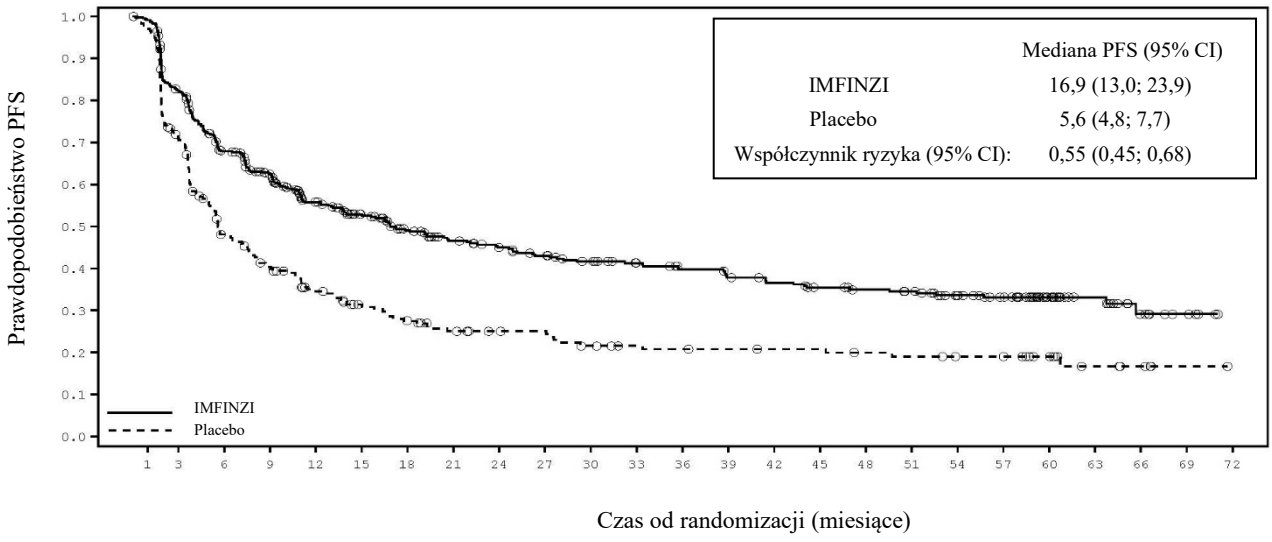
Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS



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 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS



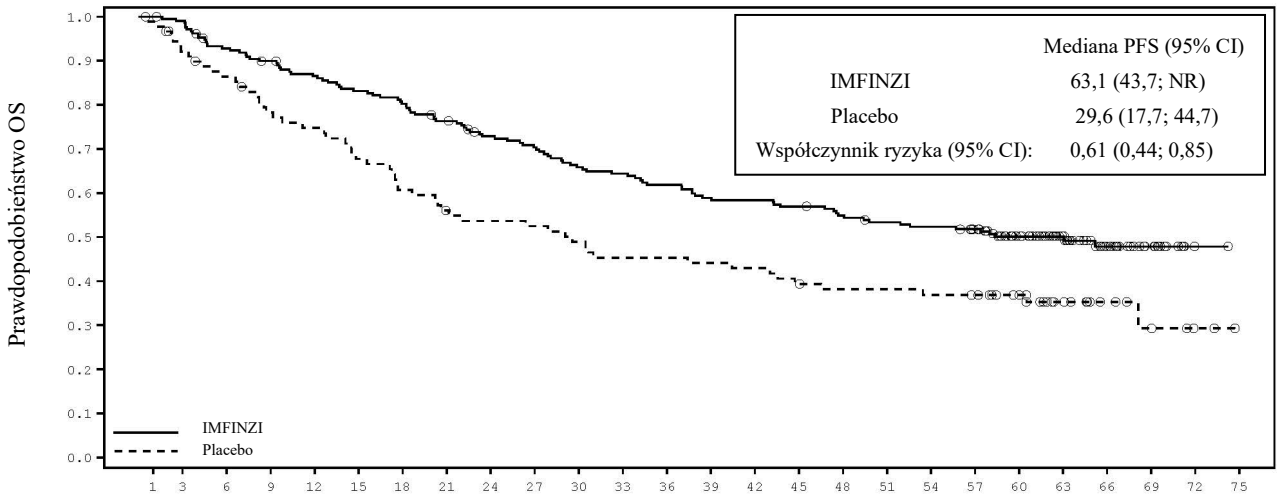
Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

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 (⩾ 25%, 1-24%, ⩾ 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 4, 5, 6 i 7.

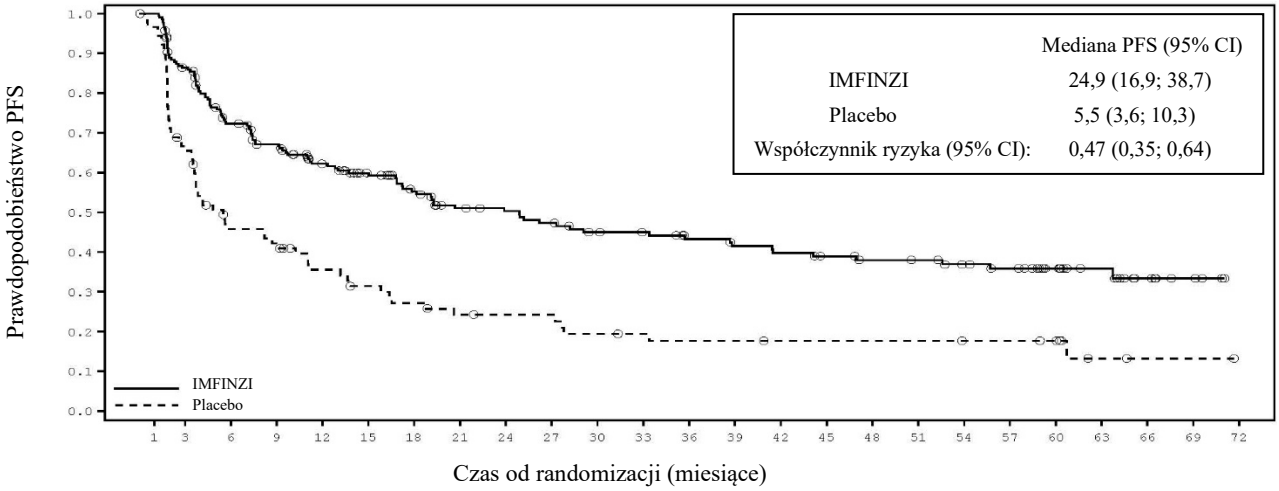
Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC ⩾ 1%



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

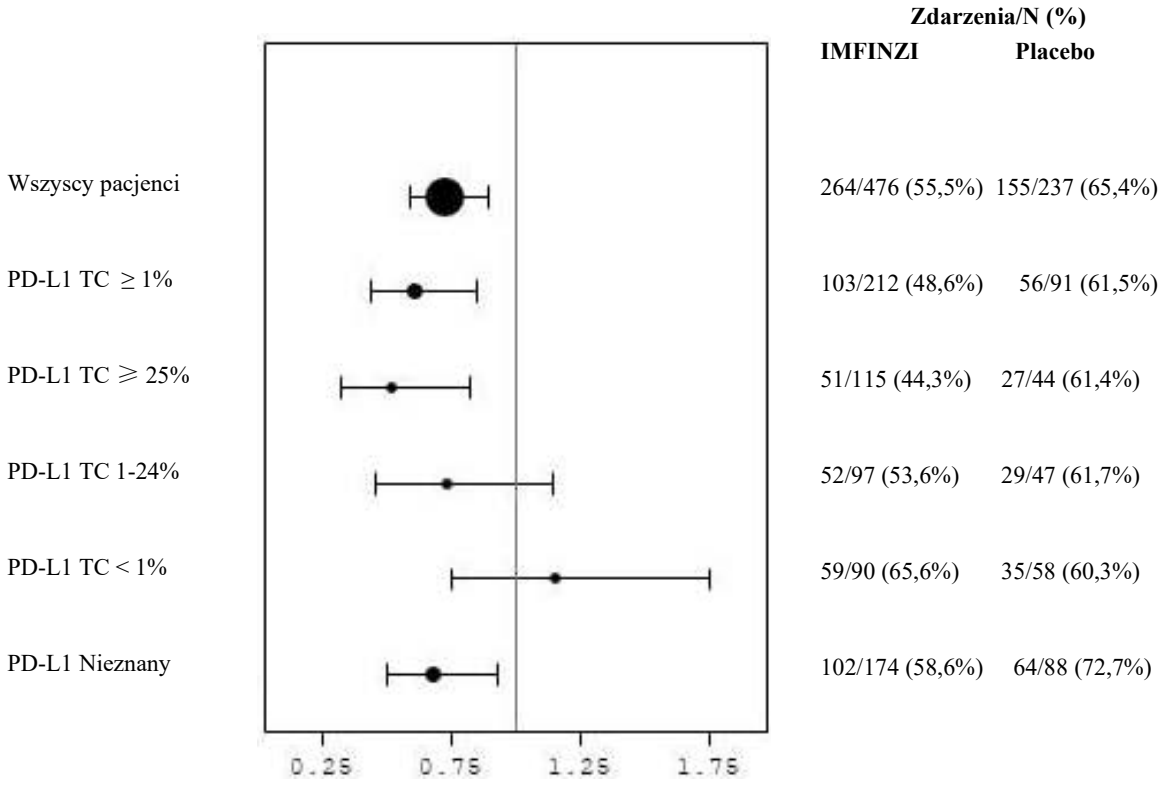
Rycina 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z ekspresją PD-L1 TC ⩾ 1%



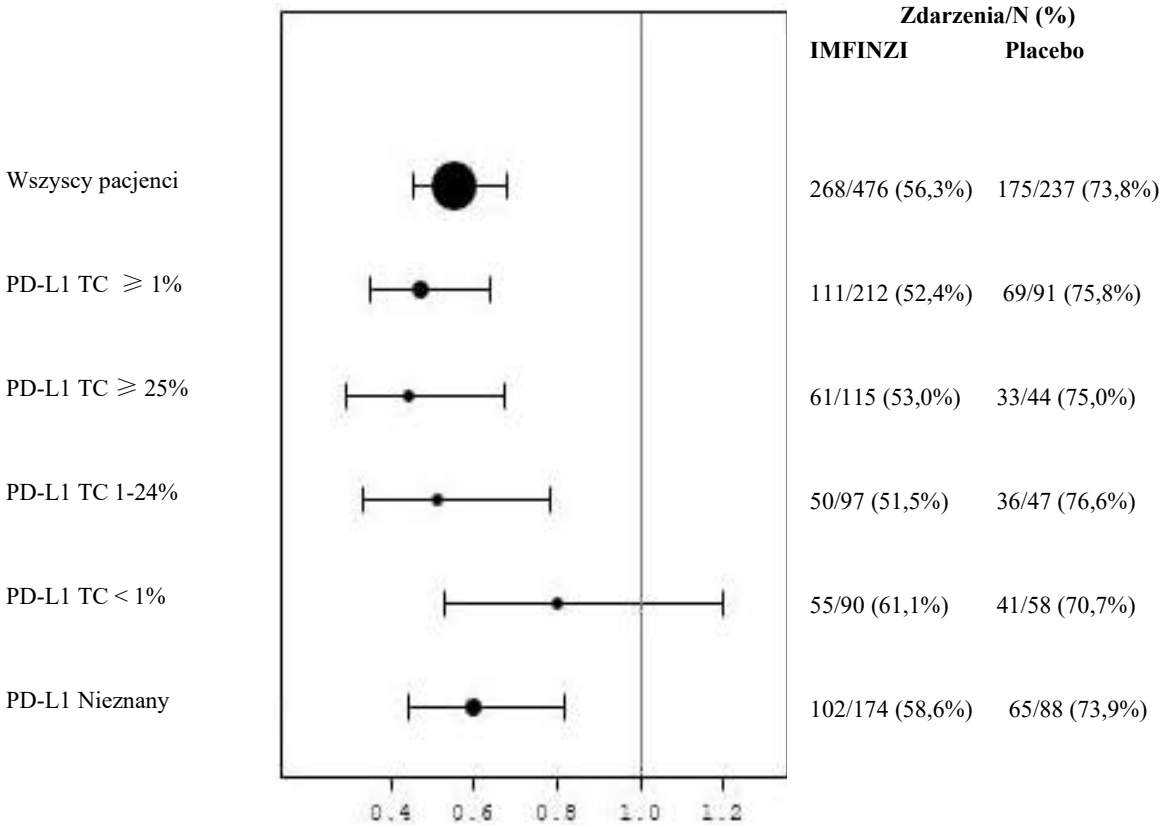
Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

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 6. Wykres leśny dla OS według ekspresji PD-L1



Rycina 7. Wykres leśny dla PFS według ekspresji PD-L1



Ogólnie, profil bezpieczeństwa durwalumabu w podgrupie PD-L1 TC ⩾ 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 ≥ 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^2 pc. z karboplatyną AUC 5 - 6 lub cisplatyną 75 mg/m^2 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^2 pc. w 1. i 8. dniu z cisplatyną 75 mg/m^2 pc. lub karboplatyną AUC 5-6 w 1. dniu co 3 tygodnie.
- Niepłaskonabłonkowy lub płaskonabłonkowy NDRP
    - Nab-paklitaksel 100 mg/m^2 pc. w 1., 8. i 15. dniu z karboplatyną 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 ≥ 65 lat (47,1%), wiek ≥ 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 ≥ 50% (28,8%), ekspresja PD-L1 na TC < 50% (71,1%).

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

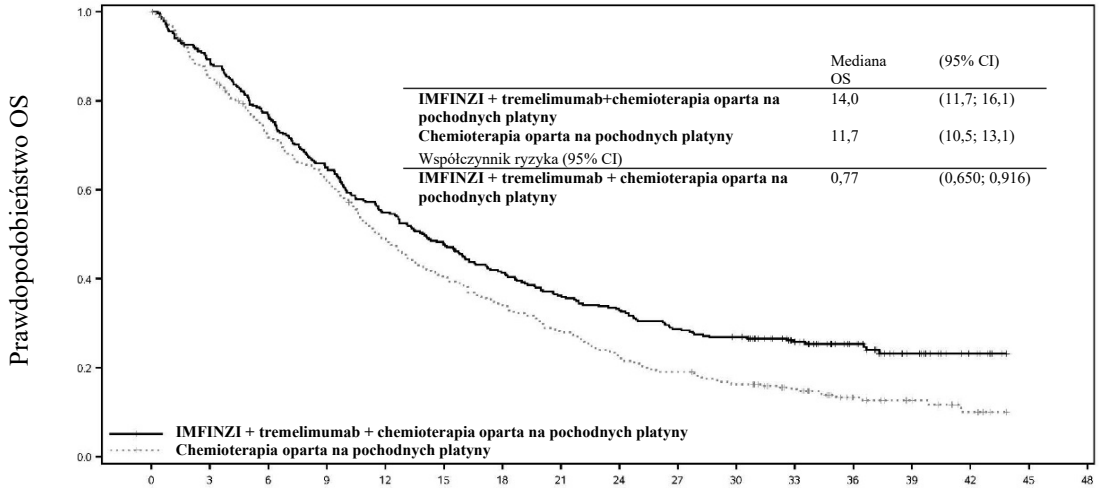
Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu POSEIDON

	Grupa 1: IMFINZI+tremelimumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=338)	**Grupa 3: chemioterapia oparta na pochodnych platyny (n=337)**
OS[a]		
Liczba zgonów (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediana OS (miesiące)	14,0	11,7

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

[a] 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'Briena i Fleminga. PFS był oceniany przez BICR według RECIST w. 1.1.
[b] HR uzyskano stosując model Coxa pH z doborem warstwowym według PD-L1, typu histologicznego i stadium choroby.
[c] 2-stronna wartość p na podstawie logarytmicznego testu rang z doborem warstwowym według PD-L1, typu histologicznego i stadium choroby.
[d] Potwierdzona odpowiedź obiektywna.
[e] Analiza post-hoc.
NR=nie osiągnięto, CI=przedział ufności

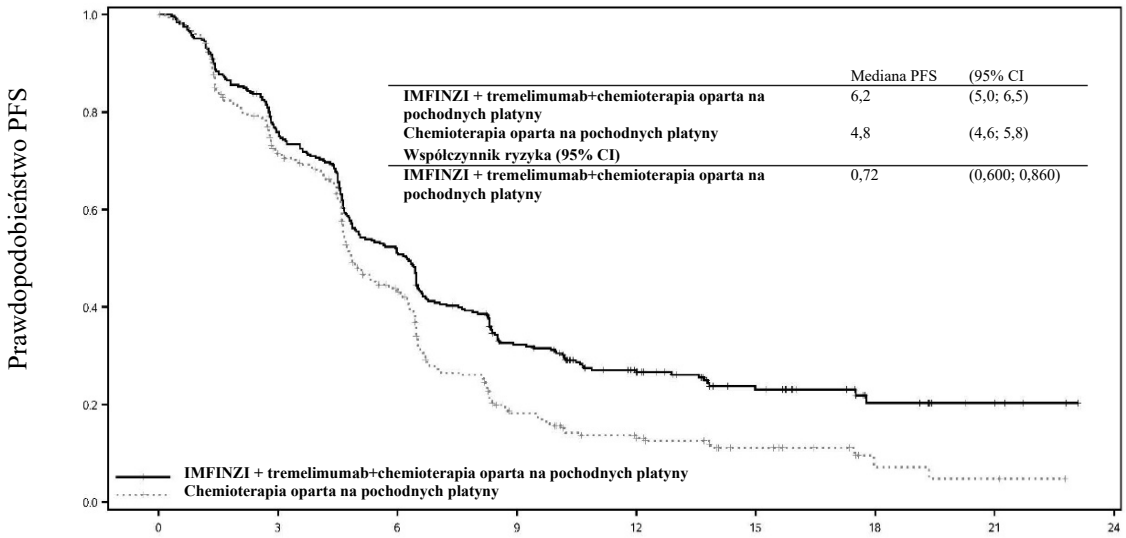
Rycina 8. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



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 9. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS



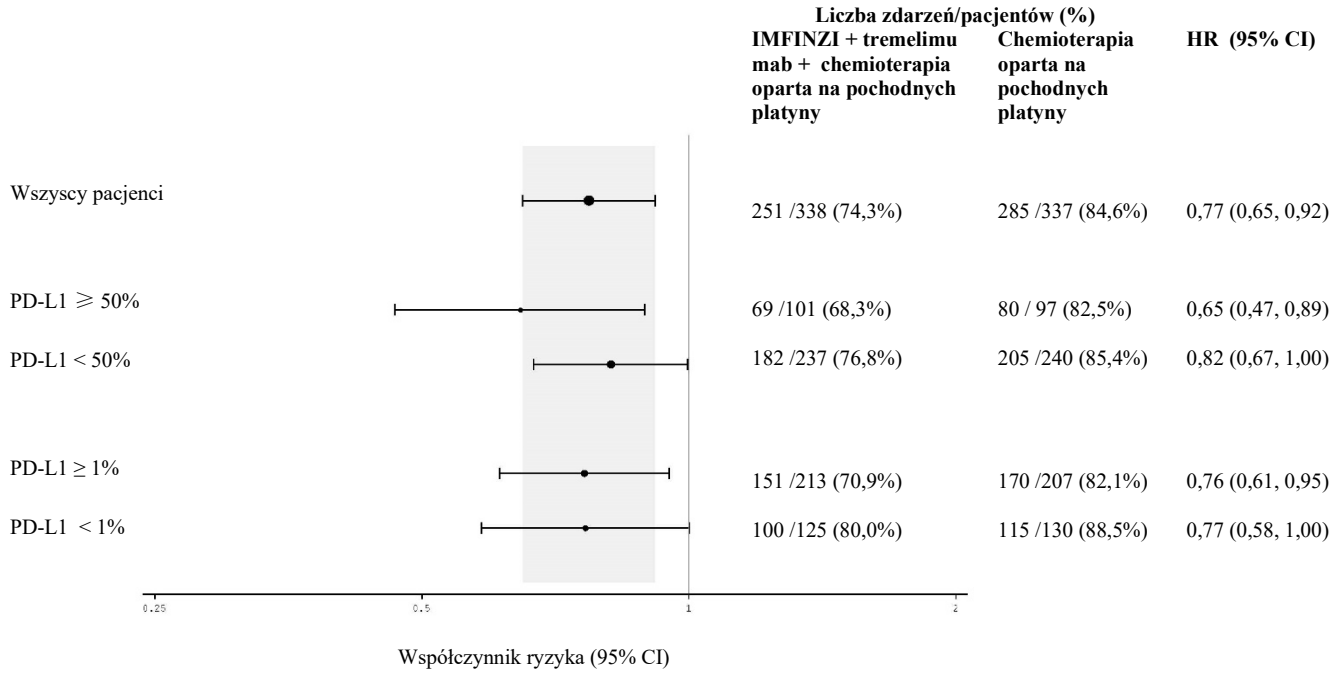
Czas od randomizacji (miesiące)

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

Rycina 10. 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 ADRIATIC
Badanie ADRIATIC miało na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego IMFINZI podawanego z tremelimumabem lub bez tremelimumabu. Badanie ADRIATIC było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 730 pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem ograniczonego DRP (w stadium od I do III według 8. wydania AJCC), u których nie doszło do progresji choroby po jednocześnie stosowanej chemioradioterapii. Pacjenci z chorobą w stadium od I lub II musieli w ocenie badacza nie kwalifikować się do leczenia operacyjnego. Pacjenci ukończyli 4 cykle definitywnej chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, w dawce 60-66 Gy podawanej raz na dobę (QD) przez 6 tygodni lub w dawce 45 Gy podawanej dwa razy na dobę (BID) przez 3 tygodnie, w okresie od 1 do 42 dni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki badanego leczenia. W zależności od decyzji badacza pacjenci mogli otrzymywać profilaktyczne napromienianie mózgowia (PCI) po chemioradioterapii i w okresie od 1 do 42 dni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki badanego leczenia. Stan sprawności pacjentów według WHO/ECOG wynosił 0 lub 1 w chwili włączenia do badania.

Z badania wykluczono pacjentów z czynną lub wcześniej udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną występującą w okresie 5 lat od rozpoczęcia badania; z czynnym pierwotnym niedoborem odporności w wywiadzie; z zapaleniem płuc stopnia ≥ 2 w wywiadzie lub czynną gruźlicą lub zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C w wywiadzie lub zakażeniem wirusem HIV oraz pacjentów z czynną chorobą śródmiąższową płuc. Pacjenci z mieszanym typem histologicznym DRP i NDRP także zostali wykluczeni z badania.

Randomizację poddano stratyfikacji według stadium zaawansowania choroby (I/II w por. z III) oraz otrzymania PCI (tak/nie). Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do następujących grup leczenia:

- Grupa 1: IMFINZI 1 500 mg + placebo co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie IMFINZI 1 500 mg co 4 tygodnie.
- Grupa 2: Placebo + drugie placebo co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pojedyncze placebo co 4 tygodnie.
- Grupa 3: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie IMFINZI 1 500 mg co 4 tygodnie.

Po zrandomizowaniu 600 pacjentów do wszystkich trzech grup, randomizację do grupy 3 ukończono, a kolejnych 130 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy 1 lub 2 i otrzymywali oni produkt IMFINZI w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie lub placebo co 4 tygodnie.

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Oceny guza przeprowadzano co 8 tygodni w pierwszych 72 tygodniach, następnie co 12 tygodni do upływu 96 tygodni, a następnie co 24 tygodnie.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami badanymi. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupach

otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI i placebo były następujące: mężczyźni (69,1%), wiek ≥ 65 lat (39,2%), osoby rasy białej (50,4%), czarnej lub Afroamerykanie (0,8%), Azjaci (47,5%), osoby innych ras (1,3%), osoby pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego (4,2%), obecnie palący (22,3%), palący w przeszłości (68,5%), nigdy niepalący (9,2%), stan sprawności 0 według WHO/ECOG (48,7%), stan sprawności 1 według WHO/ECOG (51,3%), choroba w stadium I (3,6%), stadium II (9,1%), stadium III (87,4%).

Przed randomizacją wszyscy pacjenci otrzymali chemioterapię opartą na pochodnych platyny (66,2% cisplatynę-etopozyd, 33,8% karboplatynę-etopozyd); 72,1% pacjentów otrzymywało radioterapię QD (z czego 92,4% otrzymywało dawkę ≥ 60-≤ 66 Gy QD); 27,9% otrzymywało radioterapię BID (z czego 96,6% otrzymywało dawkę 45 Gy BID), a 53,8% pacjentów otrzymało PCI. Odpowiedź na chemioradioterapię przedstawiała się następująco: odpowiedź całkowita (12,3%), odpowiedź częściowa (73,8%), stabilizacja choroby (14,0%).

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były OS i PFS po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI w por. z placebo. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały ORR po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI w por. z placebo. PFS i ORR były oceniane przez BICR według kryteriów RECIST w. 1.1.

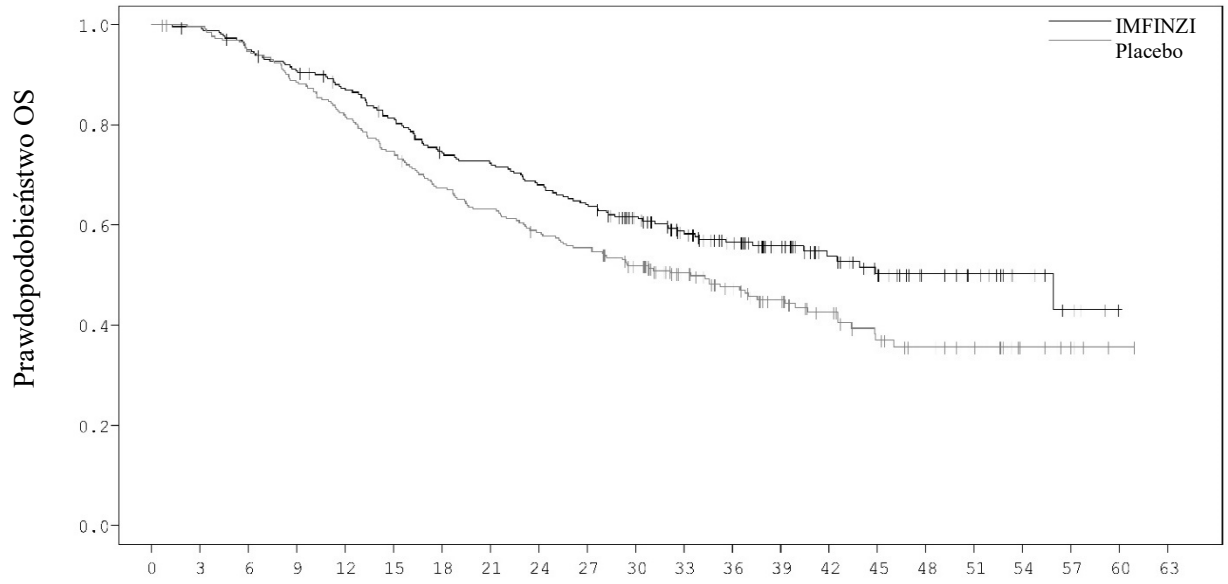
W planowej analizie częściowej badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS po zastosowaniu produktu leczniczego IMFINZI w porównaniu z placebo. Patrz Tabela 8 oraz Ryciny 11 i 12.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ADRIATIC

	Grupa 1: IMFINZI (n=264)	Grupa 2: Placebo (n=266)
OS[a]		
Liczba zgonów (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)[b]	55,9 (37,3; NR)	33,4 (25,5; 39,9)
HR (95% CI)[c]	0,73 (0,569; 0,928)	
Wartość p[d]	0,01042	
PFS[e]		
Liczba zdarzeń (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)[b]	16,6 (10,2; 28,2)	9,2 (7,4; 12,9)
HR (95% CI)[f]	0,76 (0,606; 0,950)	
Wartość p[d]	0,01608	

[a] Mediana czasu obserwacji OS u pacjentów z obserwacjami cenzorowanymi wyniosła 37,19 miesiąca w grupie otrzymującej IMFINZI i 37,24 miesiąca w grupie placebo.
[b] Obliczono metodą Kaplana-Meiera. CI dla mediany obliczany w oparciu o metodę Brookmeyera-Crowleya.
[c] Analizę HR przeprowadzono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją, a dwustronną wartość p ustalono na podstawie stratyfikowanego testu log-rank, obie te wartości skorygowano uwzględniając otrzymywanie PCI.
[d] Wartość p ustalono w oparciu o wyniki z zaplanowanej *a priori* analizy częściowej. Granica stwierdzenia istotności statystycznej dla OS wyniosła 0,01679 dla alfa= 4,5%, a dla PFS wyniosła 0,02805 dla alfa=5% na podstawie funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lana-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga i rzeczywistą liczbą obserwowanych zdarzeń, (Lan◦and◦DeMets 1983).
[e] Oceniany przez BICR według kryteriów RECIST w. 1.1.
[f] Analizę HR przeprowadzono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją, a dwustronną wartość p ustalono na podstawie stratyfikowanego testu log-rank, obie te wartości skorygowano uwzględniając stopień zaawansowania w klasyfikacji TNM i otrzymywanie PCI.

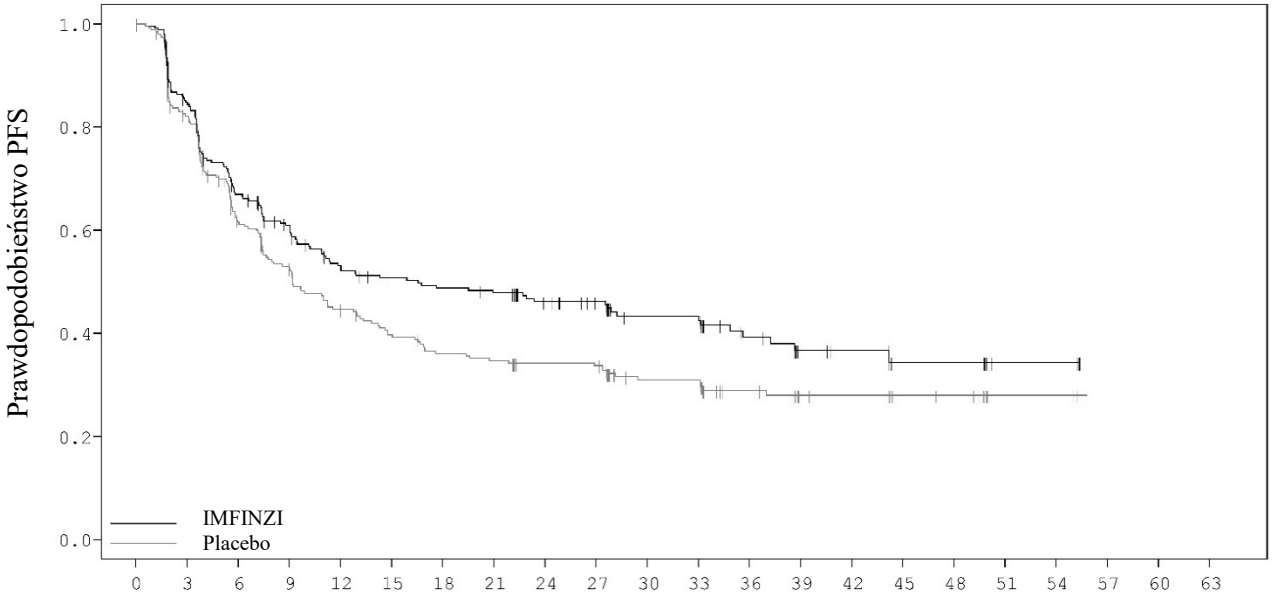
Rycina 11: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



Czas od randomizacji (miesiące)

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

Rycina 12: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS



Czas od randomizacji (miesiące)

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

DRP – badanie CASPIAN

Badanie CASPIAN miało na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego IMFINZI podawanego z tremelimumabem lub bez tremelimumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną.

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 ⩾ 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 cisplatyna) 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 cisplatyna.
- Grupa 2: IMFINZI 1 500 mg + etopozyd i karboplatyna lub cisplatyna.
- Grupa 3: Karboplatyna (AUC 5 lub 6 mg/ml/min) lub cisplatyna (75-80 mg/m^2 pc.) w dniu 1 i etopozyd (80-100 mg/m^2 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 cisplatyny 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 cisplatyny. 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 ⩾ 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 karboplatynę. 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 9. Krzywą Kaplana-Meiera przedstawiającą PFS pokazano na Rycinie 14.

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 9. 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 13.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu CASPIAN

	Analiza końcowa[a]		**Długoterminowa analiza okresu obserwacji[b]**	
	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)**
OS				
Liczba zgonów (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (95% CI)[b,c]	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
Wartość p[d]	0,0032		0,003	
OS po 18 miesiącach (%) (95% CI)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS po 36 miesiącach (%) (95% CI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Liczba zdarzeń (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)		
HR (95% CI)[c]	0,80 (0,665; 0,959)			
PFS po 6 miesiącach (%) (95% CI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS po 12 miesiącach (%) (95% CI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		

ORR n (%) (95% CI)[e]	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)		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)[e,f]	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

[a] Końcowa analiza PFS, ORR i DoR w okresie obserwacji w dniu zakończenia zbierania danych 27 stycznia 2020 r.

[b] Długoterminowa analiza OS – dzień zakończenia zbierania danych 22 marca 2021 r.

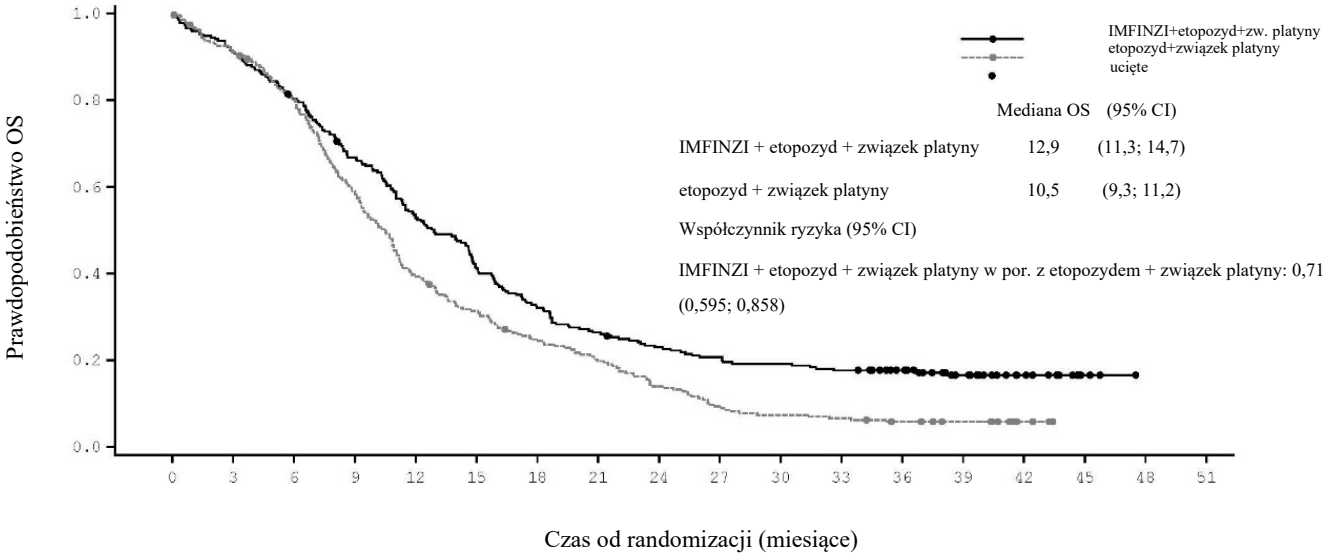
[c] Analizę przeprowadzono przy użyciu stratyfikowanego logarytmicznego testu rang, z korektą uwzględniającą planowaną terapię związkiem platyny w cyklu 1 (karboplatyna lub cisplatyna) oraz za pomocą testów rang w podejściu asocjacyjnym.

[d] 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.

[e] Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

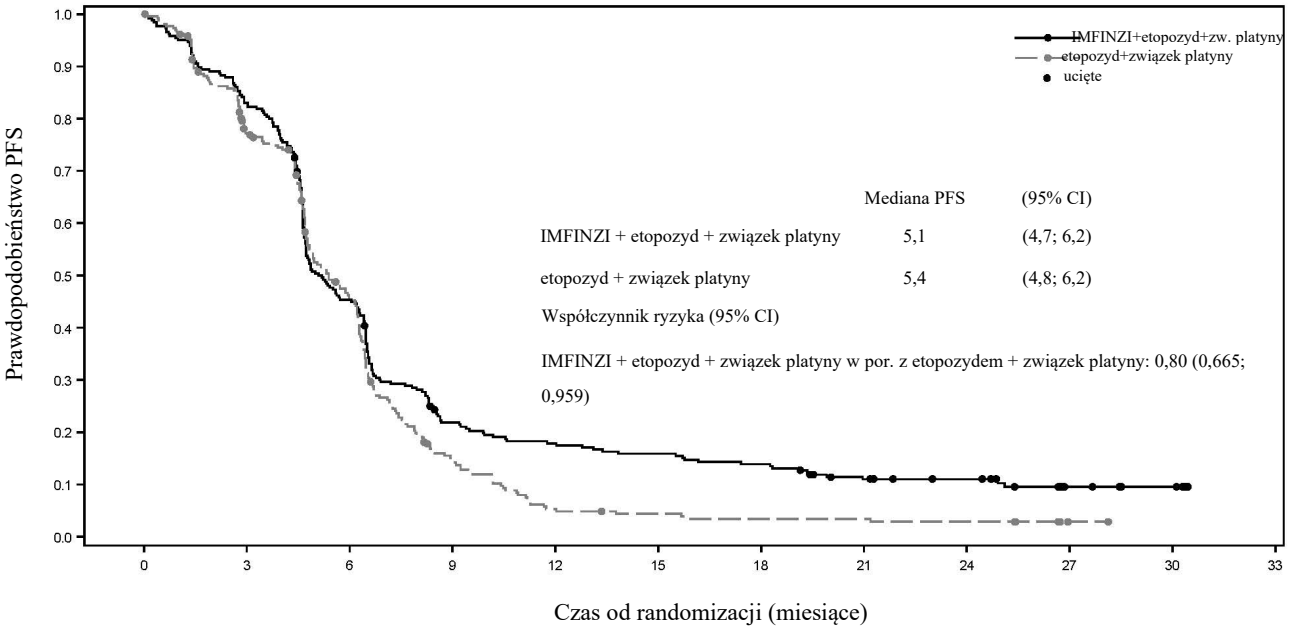
[f] Analiza post-hoc.

Rycina 13. 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 14. 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 rozsianym 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, wieloośrodkowe 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 ≤ 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 zakażeniem 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^2 pc. i cisplatyna w dawce 25 mg/m^2 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^2 pc. i cisplatyna w dawce 25 mg/m^2 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 przewód żółciowy 55,9%, zewnątrzwątrobowy przewód 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 ≥ 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 10 i na Rycinie 16. Dane dotyczące OS obejmowały 62% zdarzeń, a dane dotyczące PFS – 84% zdarzeń. Leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (Grupa 1) wykazało statystycznie istotna poprawę OS i PFS względem leczenia placebo w skojarzeniu z chemioterapią (Grupa 2).

Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu TOPAZ-1[a]

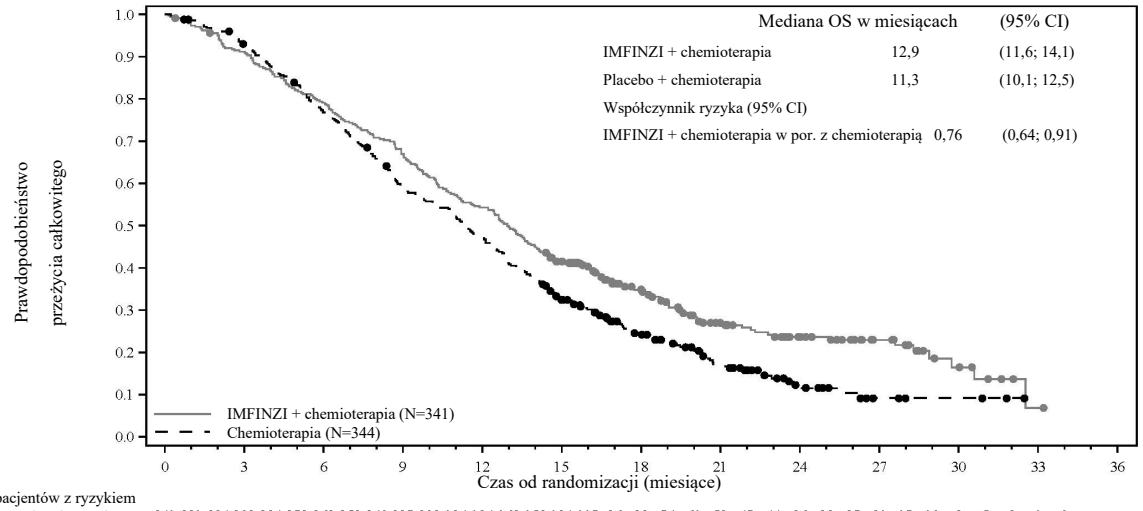
	IMFINZI + gemcytabina i cisplatyna (n=341)	**Placebo + gemcytabina i cisplatyna (n=344)**
OS		
Liczba zgonów (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)[b]	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (95% CI)[c]	0,80 (0,66; 0,97)	
Wartość p[c,d]	0,021	
Mediana czasu obserwacji u wszystkich pacjentów (miesiące)	10,2	9,5
PFS		

Liczba zdarzeń (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Mediana PFS miesiące) (95% CI)[b]	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (95% CI)[c]	0,75 (0,63; 0,89)	
Wartość p[c,e]	0,001	
Mediana czasu obserwacji u wszystkich pacjentów (miesiące)	7,2	5,6
ORR[f]	91 (26,7)	64 (18,7)
Odpowiedź całkowita n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
Odpowiedź częściowa n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)[b]	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

[a] Analiza przeprowadzona po zakończeniu zbierania danych 11 sierpnia 2021 r.
[b] Obliczono techniką Kaplana-Meiera. CI dla mediany obliczono metodą Brookmeyera-Crowleya.
[c] 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.
[d] 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.
[e] 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.
[f] Potwierdzona odpowiedź obiektywna.

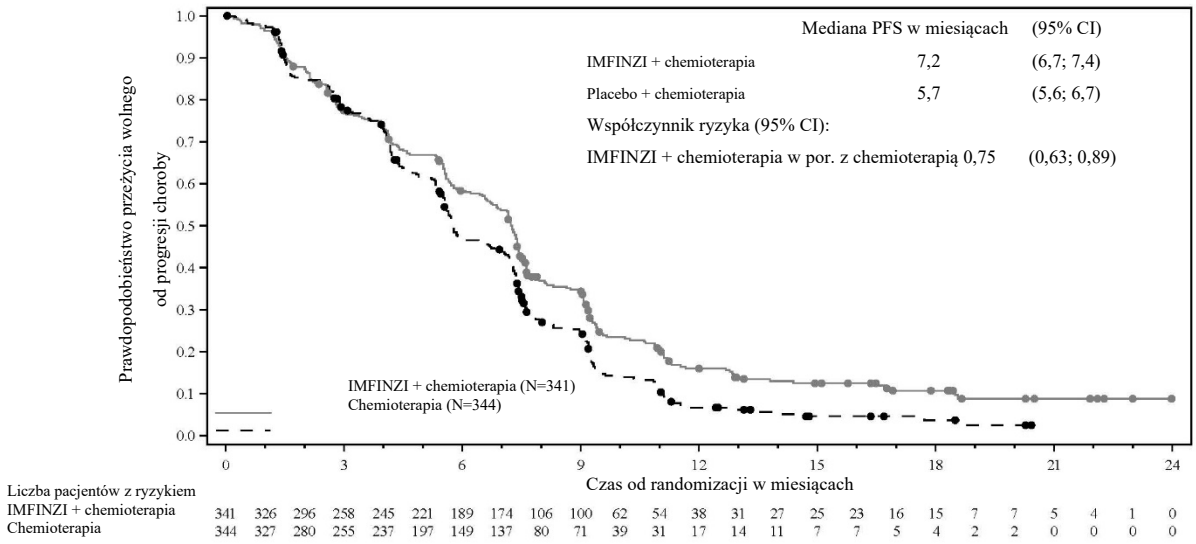
Dodatkową planową analizę OS w okresie obserwacji (zakończenie zbierania danych 25 lutego 2022 r.) przeprowadzono po 6,5 miesiącach od analizy cząstkowej, przy 77% zdarzeniach OS. Leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią nadal wykazywało poprawę OS w porównaniu z samą chemioterapią [HR=0,76;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

Rycina 15: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS (analizę OS w okresie obserwacji po zakończeniu zbierania danych 25 lutego 2022 r.)



Liczba pacjentów z ryzykiem
IMFINZI + chemioterapia: 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
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 3 2 1 0 0

Rycina 16: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca PFS, (analiza dedukcyjna (pierwotna) po zakończeniu zbierania danych 11 sierpnia 2021 r.)



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, wieloośrodkowym 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 1 171 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 przeprowadzano co miesiąc w pierwszych 3 miesiącach po zakończeniu leczenia, a następnie co 2 miesiące.

Pierwszorzędowym 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 11, Na Rycinie 17 i na Rycinie 18.

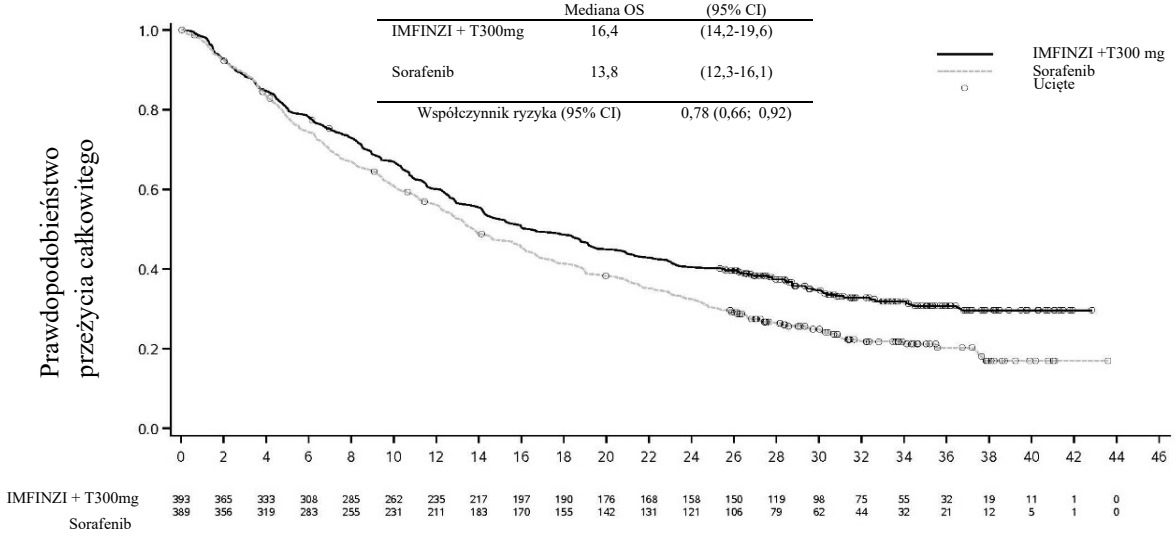
Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu HIMALAYA porównujące leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu i leczenie produktem IMFINZI w monoterapii z leczeniem Sorafenibem

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	**Sorafenib (n=389)**	**IMFINZI (n=389)**
Czas trwania obserwacji			
Mediana czasu trwania obserwacji (miesiące)[a]	33,2	32,2	32,6
OS			
Liczba zgonów (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)	**16,4 (14,2; 19,6)**	**13,8 (12,3; 16,1)**	**16,6 (14,1; 19,1)**
HR (95% CI)[b,c]	0,78 (0,66; 0,92)		-
Wartość p[d]	0,0035		-
HR (95% CI)[b,c,e]	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Liczba zdarzeń (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
HR (95% CI)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (95% CI)	-	1,02 (0,88; 1,19)	
ORR			
ORR n (%)[f]	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Odpowiedź całkowita n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Odpowiedź częściowa n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Mediana DoR (miesiące)	22,3	18,4	16,8

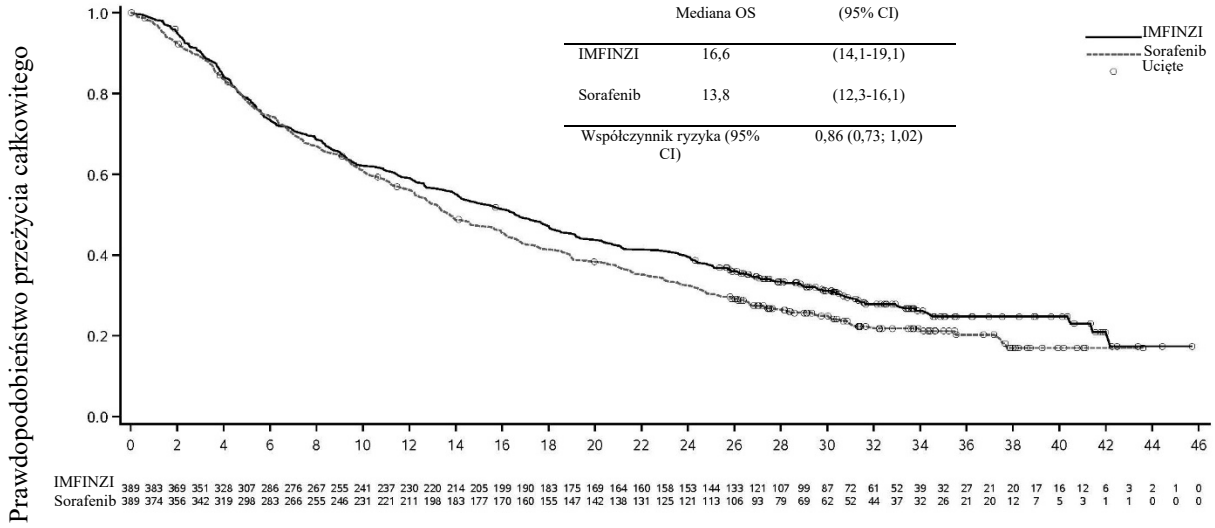
[a] Obliczono odwróconą metodą Kaplana-Meiera (z odwróceniem wskaźnika cenzurowania).

[b] 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).
[c] 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).
[d] 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◦and◦DeMets 1983).
[e] 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◦and◦DeMets 1983). Wartość p w oparciu o badanie przewagi schematu leczenia IMFINZI w por. z Sorafenibem wyniosła 0,0674 i nie osiągnęła istotności statystycznej.
[f] Potwierdzona odpowiedź całkowita.
CI=Przedział ufności

Rycina 17. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS dla leczenia produktem IMFINZI w skojarzeniu z pojedynczą dawką 300 mg tremelimumabu



Rycina 18. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS dla leczenia produktem IMFINZI w monoterapii



Czas od randomizacji (miesiące)

Rak endometrium - badanie DUO-E

DUO-E było randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z pierwszą linią chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w skojarzeniu z produktem IMFINZI, po której stosowano IMFINZI z lub bez olaparybu u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Występujący u pacjentek rak endometrium musiał kwalifikować się do jednej z następujących kategorii: nowo rozpoznana choroba w stadium III (choroba mierzalna według kryteriów RECIST w. 1.1 po leczeniu chirurgicznym lub po biopsji diagnostycznej), nowo rozpoznana choroba w stadium IV (z lub bez występowania choroby po leczeniu chirurgicznym lub biopsji diagnostycznej) lub nawrót choroby (choroba mierzalna lub niemierzalna według kryteriów RECIST w. 1.1), w której prawdopodobieństwo wyleczenia przy zastosowaniu samego zabiegu chirurgicznego lub zabiegu chirurgicznego w skojarzeniu z innymi metodami jest małe. U pacjentek z nawrotem choroby dozwolone było wcześniejsze stosowanie chemioterapii wyłącznie, jeśli była podawana jako leczenie adjuwantowe i od daty podania ostatniej dawki chemioterapii do daty nawrotu choroby upłynęło co najmniej 12 miesięcy. Do badania włączono pacjentki z wszystkimi typami histologicznymi raka endometrium, w tym z mięsakorakami. Pacjentki z mięsakiem endometrium były wykluczone z udziału w badaniu.

Randomizację poddano stratyfikacji według statusu zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair*, MMR) w tkance guza (prawidłowo funkcjonujący pMMR, ang. *mismatch repair proficient* lub wadliwy dMMR, ang. *mismatch repair deficient*), statusu choroby (nowo rozpoznana lub nawrotowa) i regionu geograficznego (Azja versus reszta świata). Pacjentki zostały losowo przydzielone w stosunku 1:1:1 do jednej z następujących grup:

- Grupa 1 (Chemioterapia oparta na pochodnych platyny): Chemioterapia oparta na pochodnych platyny (paklitaksel i karboplatyna) co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli z placebo durwalumabu co 3 tygodnie. Po zakończeniu chemioterapii pacjentki bez obiektywnej progresji choroby otrzymywały placebo durwalumabu co 4 tygodnie i placebo olaparybu w tabletkach dwa razy na dobę w ramach leczenia podtrzymującego do czasu progresji choroby.
- Grupa 2 (Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI): Chemioterapia oparta na pochodnych platyny (paklitaksel i karboplatyna) co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli z durwalumabem w dawce 1 120 mg co 3 tygodnie. Po zakończeniu chemioterapii pacjentki bez obiektywnej progresji choroby otrzymywały w leczeniu podtrzymującym durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie z placebo olaparybu w postaci tabletek dwa razy na do czasu progresji choroby.

- Grupa 3 (Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb): Chemioterapia oparta na pochodnych platyny (paklitaksel i karboplatyna) co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli z durwalumabem w dawce 1 120 mg co 3 tygodnie. Po zakończeniu chemioterapii pacjentki bez obiektywnej progresji choroby otrzymywały w leczeniu podtrzymującym durwalumab w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie z 300 mg olaparybu w postaci tabletek dwa razy na dobę do czasu progresji choroby.

Pacjentki, które zakończyły stosowanie któregokolwiek produktu (IMFINZI/placebo lub olaparyb/placebo) z przyczyn innych niż progresja choroby mogły kontynuować leczenie drugim produktem, po uwzględnieniu oceny toksyczności i jeśli było to wskazane w opinii badacza.

Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby definiowanej według kryteriów RECIST w.1.1 lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Ocenę guza przeprowadzano co 9 tygodni przez pierwszych 18 tygodni od randomizacji, a następnie co 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), określany na podstawie oceny badacza według RECIST w 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR).

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę PFS w populacji ITT wśród pacjentek leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb w porównaniu z zastosowaniem chemioterapii opartej na pochodnych platyny [HR=0,55 (95% CI: 0,43;0,69), p=<0,0001] oraz wśród pacjentek leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny + IMFINZI w porównaniu z zastosowaniem chemioterapii opartej na pochodnych platyny [HR=0,71 (95% CI: 0,57; 0,89); p=0,003]. W chwili przeprowadzania analizy PFS dojrzałość danych z cząstkowej analizy OS wyniosła 28% z wystąpieniem zdarzeń u 199 z 718 pacjentek.

Status zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR) określano centralnie, przy użyciu panelu badań immunohistochemicznych MMR. Wśród 718 pacjentek zrandomizowanych do badania u 575 (80%) występowały guzy z prawidłowym funkcjonowaniem systemu MMR (pMMR), a u 143 (20%) guzy z wadliwym systemem MMR (dMMR).

Pacjentki z rakiem endometrium z wadliwym systemem MMR (dMMR)
Wśród pacjentek z guzami dMMR dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone pomiędzy badanymi grupami. Wyjściowe dane demograficzne we wszystkich trzech grupach były następujące: mediana wieku 62 lata (zakres: od 34 do 85); 41% pacjentek w wieku 65 lat lub starszych; 1,5% pacjentek w wieku 75 lat lub starszych; 62% pacjentek rasy białej, 29% pacjentek rasy żółtej i 2% pacjentek rasy czarnej lub Afroamerykanek. Charakterystyka choroby przedstawiała się następująco: stan sprawności według ECOG: 0 (58%) lub 1 (42%); 46% przypadków nowo rozpoznanych i 54% nawrotów choroby. Podtypy histologiczne: rak endometrioidalny (83%), mieszany nabłonkowy (5%), surowiczy (3%), mięsakorak (3%), niezróżnicowany (2%) i inne (3%).

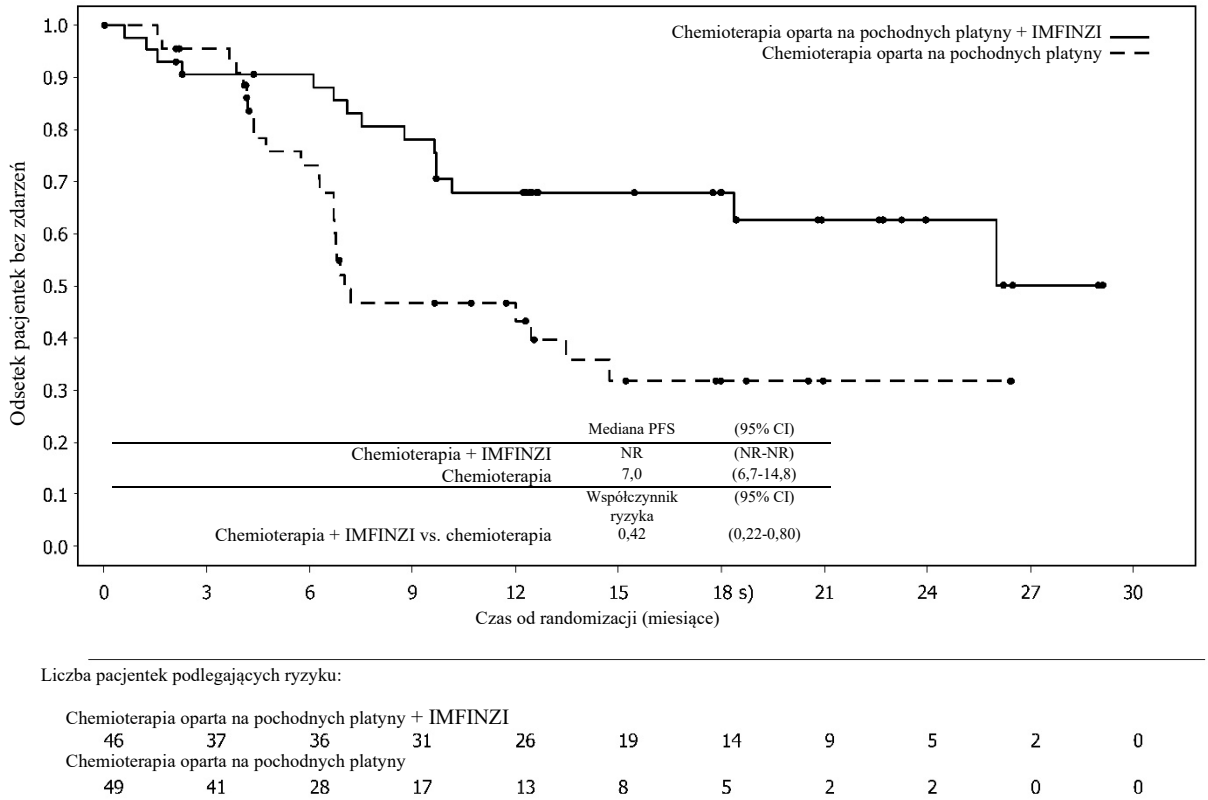
Wyniki uzyskane u pacjentek z guzem dMMR podsumowano w Tabeli 12 i na Rycinie 19. Mediana czasu trwania obserwacji PFS w populacji pacjentek z guzami dMMR wyniosła 15,5 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI oraz 10,2 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W chwili przeprowadzania analizy PFS, dojrzałość danych z cząstkowej analizy OS wyniosła 26%, z wystąpieniem zdarzeń u 25 z 95 pacjentek leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny + IMFINZI

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DUO-E (pacjentki z guzami dMMR)

	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI **N=46**	**Chemioterapia oparta na pochodnych platyny** **N=49**
PFS[a,b]		
Liczba zdarzeń (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)[c]	NR (NR, NR)	7,0 (6,7; 14,8)
HR (95% CI)	0,42 (0,22; 0,80)	-
OS[b]		
Liczba zdarzeń (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)[c]	NR (NR, NR)	23,7 (16,9; NR)
HR (95% CI)	0,34 (0,13; 0,79)	-
ORR[b]		
ORR[d]n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR[b]		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)[c]	NR (NR, NR)	10,6 (4,3; NR)

[a] W ocenie badacza.
[b] Wyniki opierają się na pierwszej analizie cząstkowej (data zakończenia zbierania danych: 12 kwietnia 2023).
[c] Obliczone techniką Kaplana-Meiera.
[d] Odpowiedzi: Najlepsza obiektywna odpowiedź: całkowita lub częściowa. Potwierdzona w grupie leczonej na podstawie liczby pacjentów z chorobą mierzalną (N=42 w grupie leczonej chemioterapią opartą na platynie + IMFINZI, N=42 w grupie leczonej chemioterapią opartą na platynie).
CI=przedział ufności, HR=współczynnik ryzyka, NR=nie osiągnięto

Rycina 19. Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca PFS w badaniu DUO-E (pacjentki z guzami dMMR)



Pacjentki z rakiem endometrium bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów(pMMR)
Wśród pacjentek z guzami o statusie pMMR dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa były na ogół dobrze wyważone pomiędzy badanymi grupami. Wyjściowe dane demograficzne we wszystkich trzech grupach były następujące: mediana wieku 64 lata (zakres: od 22 do 86); 48% pacjentek w wieku 65 lat lub starszych; 8,1% pacjentek w wieku 75 lat lub starszych; 56% pacjentek rasy białej, 30% pacjentek rasy żółtej i 6% pacjentek rasy czarnej lub Afroamerykanek. Charakterystyka choroby przedstawiała się następująco: stan sprawności według ECOG: 0 (69%) lub 1 (31%); 47% przypadków nowo rozpoznanych i 53% nawrotów choroby. Podtypy histologiczne: rak endometrioidalny (54%), surowiczy (26%), mięsakorak (8%), mieszany nabłonkowy (4%), jasnokomórkowy (3%), niezróżnicowany (2%), śluzowy (<1%) i inne (3%).

Wyniki uzyskane u pacjentek z guzem pMMR podsumowano w Tabeli 13 i na Rycinie 20. Mediana czasu trwania obserwacji u pacjentek z guzami pMMR wyniosła 15,2 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny + IMFINZI +olaparyb oraz 12,8 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

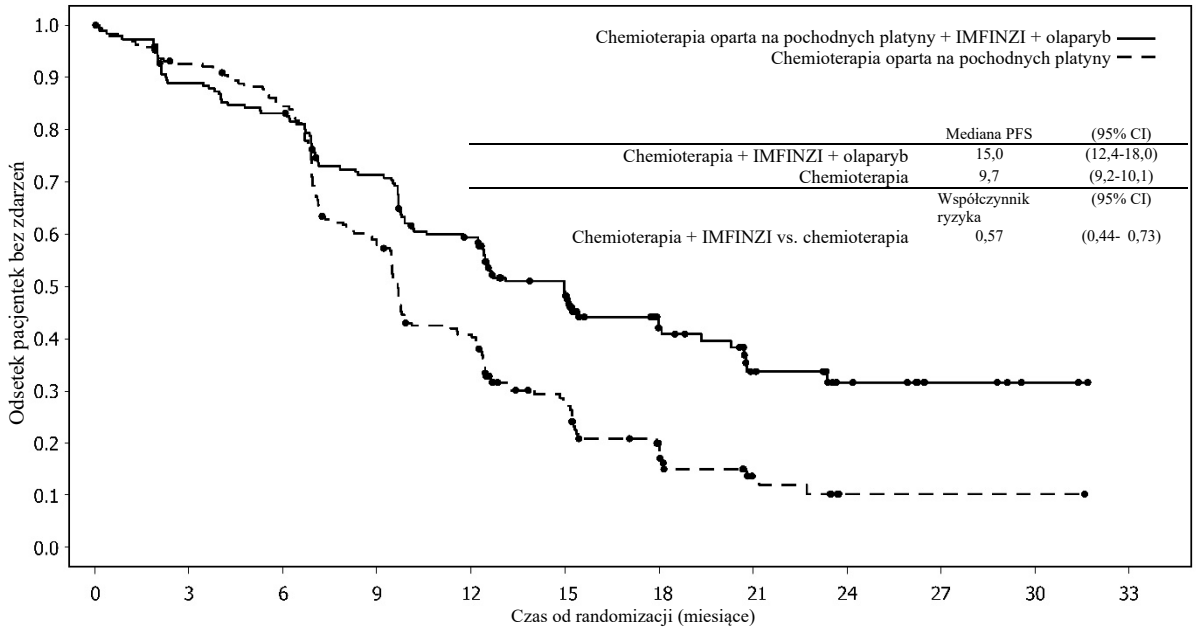
W chwili przeprowadzania analizy PFS dojrzałość danych z cząstkowej analizy OS wyniosła 29%, z wystąpieniem zdarzeń u 110 z 383 pacjentek leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb

Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DUO-E (pacjentki z guzami pMMR)

	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb **N=191**	**Chemioterapia oparta na pochodnych platyny** **N=192**
PFS[a,b]		
Liczba zdarzeń (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)[c]	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
HR (95% CI)	0,57 (0,44; 0,73)	-
OS[b]		
Liczba zdarzeń (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)[c]	NR (NR, NR)	25,9 (25,1; NR)
HR (95% CI)	0,69 (0,47; 1,00)	-
ORR[b]		
ORR[d]n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR[b]		
Mediana DoR (miesiące) (95% CI)[c]	18,7 (10,5; NR)	7,6 (7,1; 10,2)

[a] W ocenie badacza.
[b] Wyniki opierają się na pierwszej analizie cząstkowej (data zakończenia zbierania danych: 12 kwietnia 2023).
[c] Obliczone techniką Kaplana-Meiera.
[d] Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź: całkowita lub częściowa. Potwierdzona w grupie leczonej na podstawie liczby pacjentów z chorobą mierzalną (N=42 w grupie leczonej chemioterapią opartą na platynie + IMFINZI, N=42 w grupie leczonej chemioterapią opartą na platynie).
CI=przedział ufności, HR=współczynnik ryzyka, NR=nie osiągnięto

Rycina 20. Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca PFS w badaniu DUO-E (pacjentki z guzami pMMR)



Liczba pacjentek podlegających ryzyku:

Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb											
191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny											
192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

Wśród pacjentek z guzami pMMR wartości HR dla PFS wyniosły 0,44 (95% CI: 0,31; 0,61) u pacjentek z ekspresją PD-L1 (236/383; 62%) oraz 0,87 (95% CI: 0,59; 1,28) u pacjentek bez ekspresji PD-L1 (140/383; 37%) dla grupy otrzymującej chemioterapię opartą na pochodnych + IMFINZI+ olaparyb w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Dodatni wynik ekspresji PD-L1 definiowano jako wartość TAP (ang. *tumour area positive*) ≥ 1%.

<u>*Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową (MIBC) – badanie NIAGARA*</u>
Badanie NIAGARA było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem III fazy zaplanowanym w celu oceny skuteczności neoadjuwantowego leczenia produktem IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, po którym następowało leczenie adjuwantowe produktem IMFINZI w monoterapii u pacjentów z MIBC. Randomizacji w badaniu poddano 1 063 pacjentów kwalifikujących się do radykalnej cystektomii, którzy nie otrzymywali wcześniej systemowej chemioterapii lub immunoterapii w ramach leczenia MIBC i u których stopień klinicznego zaawansowania nowotworu oceniono na T2-T4aN0/1M0. Z badania wykluczono pacjentów z rakiem niepochodzącym wyłącznie z komórek nabłonka przejściowego, dowolnym rakiem drobnokomórkowym oraz pierwotnym rakiem niezlokalizowanym w pęcherzu (tj. w moczowodzie, cewce moczowej lub miedniczce nerkowej) wywodzącym się z nabłonka przejściowego dróg moczowych, z czynną lub wcześniej występującą udokumentowaną chorobą autoimmunologiczną, czynną gruźlicą bądź zapaleniem wątroby typu B lub C, z zakażeniem wirusem HIV lub stosowaniem leku immunosupresyjnego w okresie 14 dni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki durwalumabu, z wyjątkiem kortykosteroidów o działaniu układowym, gdy leki te były stosowane w dawkach fizjologicznych lub w ramach premedykacji.

Randomizację przeprowadzono metodą doboru warstwowego uwzględniającego stopień klinicznego zaawansowania nowotworu T2N0 w por. z > T2N0 (w tym T2N1, T3 i T4a), czynność nerek (prawidłowa czynność nerek: klirens kreatyniny [CrCl] ⩾ 60 ml/min w por. z graniczną czynnością nerek: CrCl ≥ 40 ml/min do < 60 ml/min) oraz ekspresję PD-L1 (wysoka lub niska/brak ekspresji). Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do przedoperacyjnego leczenia produktem

IMFINZI z chemioterapią neoadjuwantową (Grupa 1) lub samą chemioterapią neoadjuwantową (Grupa 2):

- Grupa 1 (IMFINZI + chemioterapia): IMFINZI 1 500 mg + gemcytabina 1 000 mg/m^2 pc. i cisplatyna 70 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 4 cykle przed operacją, a następnie produkt IMFINZI w dawce 1 500 mg co 4 tygodnie maksymalnie przez 8 cykli po operacji lub
- Grupa 2 (Chemioterapia): Gemcytabina 1 000 mg/m^2 pc. i cisplatyna 70 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie przez 4 cykle przed operacją, bez leczenia pooperacyjnego.

Pacjenci z graniczną czynnością nerek otrzymywali podzieloną dawkę cisplatyny wynoszącą 35 mg/m^2 pc. w 1. i 8. dniu każdego cyklu.

Oceny guza według kryteriów RECIST 1.1 dokonano w punkcie wyjściowym badania oraz po ukończeniu terapii neoadjuwantowej (przed operacją). Po zabiegu chirurgicznym oceny guza według kryteriów RECIST 1.1 przeprowadzano co 12 tygodni przez pierwsze 24 miesiące, następnie co 24 tygodnie przez 36 miesięcy i później co 52 tygodnie aż do progresji choroby, zakończenia badania lub zgonu.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: całkowita odpowiedź histopatologiczna (pCR) zgodnie z oceną centralnego histopatologicznego zespołu oceniającego, nieznającego przydziału do grup terapeutycznych oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) obejmujące ocenę przez niezależny centralny zespół oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (BICR). Głównym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS).

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były na ogół dobrze zrównoważone pomiędzy 533 pacjentami z Grupy 1 i 530 pacjentami z Grupy 2. Wyjściowe dane demograficzne przedstawiały się następująco: mężczyźni (81,8%), wiek <65 lat (46,9%), rasa biała (67%), Azjaci (27,9%), rasa czarna lub Afroamerykanie (0,9%), pozostali (0,8%), pochodzenie hiszpańskie lub latynoskie (8,0%) oraz stan sprawności według ECOG: 0 (78%) w porównaniu ze stanem sprawności równym 1 (22%). Charakterystyka choroby przedstawiała się następująco: stopień zaawansowania nowotworu T2N0 (40,3%) i >T2N0a (59,7%), regionalne węzły chłonne N0 (94,5%) i N1 (5,5%), prawidłowa czynność nerek (81,1%) i graniczna czynność nerek (18,9%) oraz ekspresja PD-L1: wysoka (73,1%) i niska/brak ekspresji (26,9%). Podtypy histologiczne obejmowały raka urotelialnego (84,5%), raka urotelialnego z różnicowaniem płaskonabłonkowym (8,2%), rak urotelialny o odmiennej histologii (5,0%) i raka urotelialnego z różnicowaniem gruczołowym (2,4%).

W całej populacji radykalną cystektomię przeprowadzono u 469 (88,0%) pacjentów z Grupy 1 i 441 (83,2%) pacjentów z Grupy 2.

Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 14 oraz na Rycinach 21 i 22.

Tabela 14: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu NIAGARA

	IMFINZI + chemioterapia (N=533)	**Chemioterapia (N = 530)**
EFS[a]		
Liczba zdarzeń (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
Mediana EFS (miesiące) (95% CI)[b]	NR (NR, NR)	46,1 (32,2; NR)
HR (95% CI)[c]	0,68 (0,56; 0,82)	
Wartość p w teście dwustronnym[d,e]	< 0,0001	
pCR[f]		
Liczba pacjentów z odpowiedzią	180	137
Odsetek odpowiedzi, % (95% CI)[g]	33,8 (29,8; 38,0)	25,8 (22,2; 29,8)

	IMFINZI + chemioterapia (N=533)	**Chemioterapia (N = 530)**
Iloraz szans (95% CI)[h]	1,49 (1,14; 1,96)	
Wartość p w teście dwustronnym[h]	0,0038	
OS[a]		
Liczba zdarzeń (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)[b]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI)[c]	0,75 (0,59; 0,93)	
Wartość p w teście dwustronnym[d,e]	0,0106	

[a] Wyniki opierają się na zaplanowanej *a priori* analizie pośredniej (data odcięcia danych: 29 kwietnia 2024), która miała miejsce po 68 miesiącach od rozpoczęcia badania.

[b] Obliczona techniką Kaplana-Meiera.

[c] Na podstawie modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją uwzględniającą stopień zaawansowania nowotworu [T2N0 w por. z > T2N0], czynność nerek [prawidłowa w por. z graniczną] i ekspresję PD-L1 [wysoka w por. z niska/brak ekspresji] jako czynniki stratyfikacji.

[d] Na podstawie testu log-rank ze stratyfikacją uwzględniającą stopień zaawansowania nowotworu [T2N0 w por. z > T2N0], czynność nerek [prawidłowa w por. z graniczną] i ekspresję PD-L1 [wysoka w por. z niska/brak ekspresji] jako czynniki stratyfikacji.

[e] Granicę deklarowania istotności statystycznej dla pierwszorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, czyli odsetka pCR, EFS i najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego, czyli OS określano w procedurze testów wielokrotnych ze strategią ponownego wykorzystania poziomu istotności alfa aż do wyczerpania. Poziom istotności alfa przypisany do EFS i OS w analizie pośredniej opierał się na funkcji wydatkowania błędu I rodzaju Lan-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, test dwustronny).

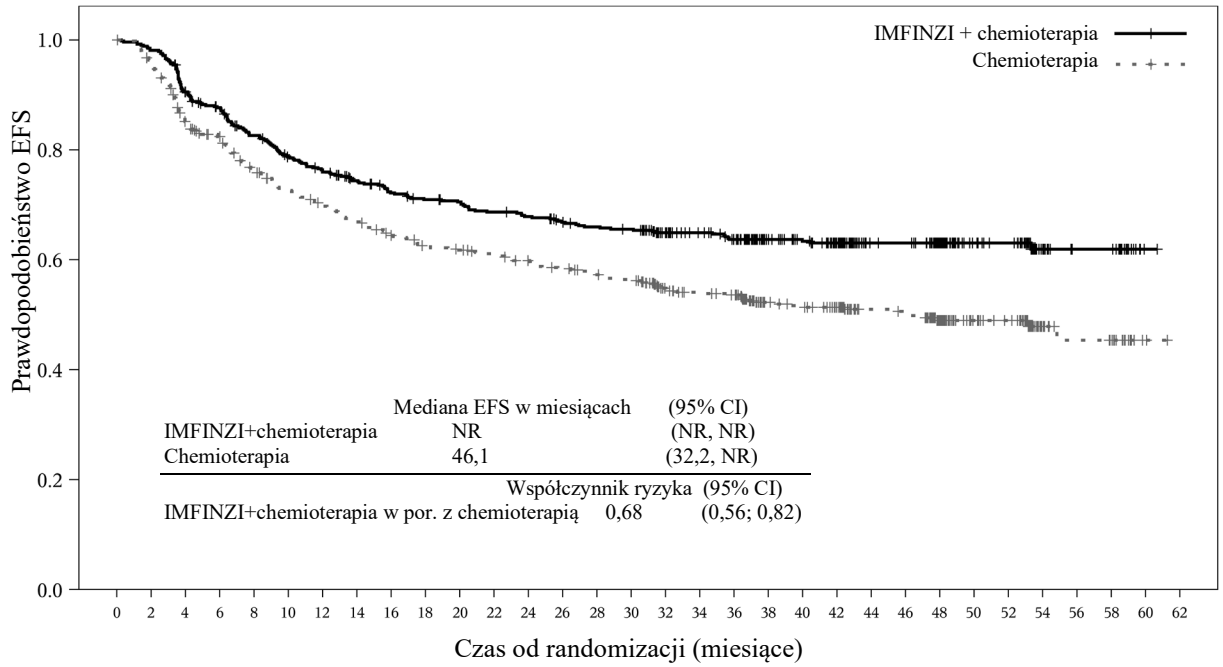
[f] Na podstawie końcowej analizy pCR (data odcięcia danych: 14 stycznia 2022).

[g] CI obliczano metodą Cloppera Pearsona.

[h] Uzyskana przy użyciu regresji logistycznej skorygowanej względem czynników stratyfikacji (czynność nerek [prawidłowa w por. z graniczną], stopień zaawansowania nowotworu [T2N0 w por. z > T2N0] i ekspresja PD-L1 [wysoka w por. z niską/brakiem ekspresji] zgodnie z IVRS).

CI=przedział ufności, HR=współczynnik ryzyka, NR=nie osiągnięto

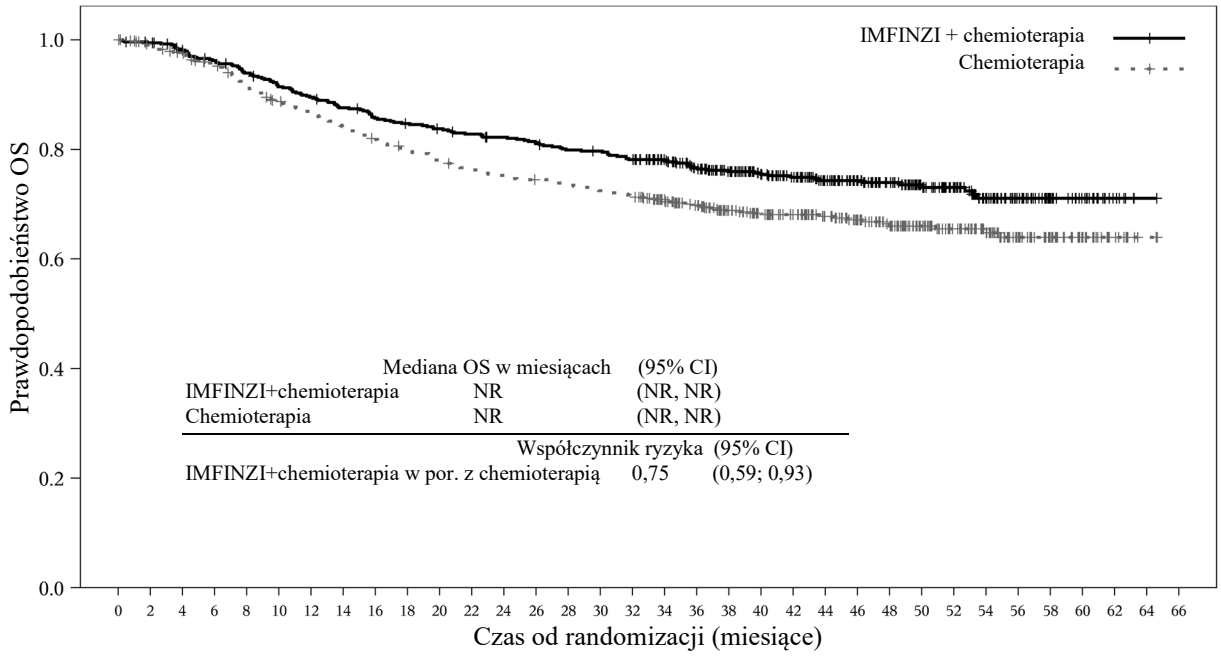
Rycina 21. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca EFS



Liczba pacjentów z ryzykiem:

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

Rycina 22. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



Liczba pacjentów z ryzykiem:

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

Analiza podgrup

W analizie eksploracyjnej uwzględniającej stopień zaawansowania nowotworu HR dla EFS wyniósł 0,61 (95% CI: 0,48; 0,78) w podgrupie pacjentów z klinicznym stopniem zaawansowania > T2N0 (N=635) i 0,81 (95% CI: 0,60; 1,10) w podgrupie pacjentów z klinicznym stopniem zaawansowania T2N0 (N=428). HR dla OS wyniósł 0,67 (95% CI: 0,50; 0,89) w podgrupie pacjentów z klinicznym

stopniem zaawansowania > T2N0 i 0,89 (95% CI: 0,62; 1,29) u pacjentów z klinicznym stopniem zaawansowania T2N0.

Operacyjny GC/GEJC – badanie MATTERHORN

MATTERHORN było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w celu oceny skuteczności produktu IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią FLOT (5-FU, leukoworyna, oksaliplatyna, docetaksel) w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym, po którym następowała monoterapia produktem IMFINZI w leczeniu adjuwantowym, u pacjentów z operacyjnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (w stadium IIA do stadium IVA [AJCC, wydanie 8.]). Do badania włączono wcześniej nieleczonych pacjentów z udokumentowanym GC/GEJC, bez wcześniejszej ekspozycji na immunoterapię oraz ze stanem sprawności według WHO/ECOG równym 0 lub 1. Pacjentów włączano do badania niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Przed randomizacją potwierdzano poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych jako wartość TAP, definiowaną jako całkowity odsetek powierzchni guza (nowotwór i całe podścielisko desmoplastyczne) pokrytej komórkami nowotworowymi z barwieniem błonowym PD-L1 o dowolnym nasileniu oraz komórkami układu immunologicznego związanymi z nowotworem z barwieniem PD-L1 o dowolnym nasileniu ocenianym wzrokowo, testem Ventana PD-L1 (SP263). Z badania wykluczono pacjentów z aktywnymi lub wcześniej udokumentowanymi zaburzeniami autoimmunologicznymi lub zapalnymi, bądź stosowaniem leku immunosupresyjnego w okresie 14 dni przed podaniem pierwszej dawki durwalumabu.

Randomizacja była stratyfikowana ze względu na region geograficzny (Azja w por. z regionami nieazjatyckimi), kliniczne zajęcie węzłów chłonnych (zajęcie węzłów w por. z brakiem zajęcia węzłów) i poziom ekspresji PD-L1 (TAP < 1% w por. z TAP ⩾ 1%).

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z następujących grup terapeutycznych. Zmiana grupy badanej nie była dozwolona.

- Grupa 1: IMFINZI w dawce 1 500 mg w dniu 1. + chemioterapia FLOT (5-FU 2 600 mg/m^2 pc., leukoworyna 200 mg/m^2 pc., oksaliplatyna 85 mg/m^2 pc., docetaksel 50 mg/m^2 pc.) w dniu 1. i 15. co 4 tygodnie przez 4 cykle (1 dawka produktu IMFINZI i 2 dawki FLOT na cykl; 2 cykle w fazie neoadjuwantowej + 2 cykle w fazie adjuwantowej), a następnie produkt leczniczy IMFINZI w dawce 1 500 mg w dniu 1. co 4 tygodnie przez okres do 10 dodatkowych cykli po operacji, łącznie przez maksymalnie 12 cykli (1 dawka na cykl)
- Grupa 2: Placebo w dniu 1. + chemioterapia FLOT (5-FU 2 600 mg/m^2 pc., leukoworyna 200 mg/m^2 pc., oksaliplatyna 85 mg/m^2 pc., docetaksel 50 mg/m^2 pc.) w dniu 1. i 15. co 4 tygodnie przez 4 cykle (1 dawka placebo i 2 dawki FLOT na cykl; 2 cykle w fazie neoadjuwantowej + 2 cykle w fazie adjuwantowej), a następnie placebo w dniu 1. co 4 tygodnie przez okres do 10 dodatkowych cykli po operacji, łącznie przez maksymalnie 12 cykli (1 dawka na cykl)

Pacjenci w fazie neoadjuwantowej lub adjuwantowej, którzy zakończyli chemioterapię FLOT z przyczyn innych niż progresja lub nawrót choroby mogli, według uznania lekarza, kontynuować leczenie produktem IMFINZI w monoterapii jak opisano wyżej.

Przed rozpoczęciem terapii neoadjuwantowej dokonano wyjściowej oceny nowotworu według kryteriów RECIST 1.1, a następnie wykonano kontrolne badanie obrazowe przed operacją w okresie 4 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii. Wyjściowe badanie obrazowe w fazie leczenia adjuwantowego wykonywano nie wcześniej niż 4 tygodnie po operacji i przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego. Oceny guza przeprowadzano co 12 tygodni (względem wyjściowego badania obrazowego w fazie leczenia adjuwantowego) przez 2 lata, następnie co 24 tygodnie aż do wystąpienia progresji radiologicznej definiowanej według kryteriów RECIST 1.1, wycofania zgody na udział w badaniu lub zgonu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było EFS w ocenie BICR, definiowane jako czas od randomizacji do daty wystąpienia jednego z następujących zdarzeń (w zależności od tego, które z nich wystąpi jako pierwsze): progresja choroby według kryteriów RECIST, wersja 1.1, oceniana przez niezależny centralny zespół oceniający bez znajomości przydziału do grup terapeutycznych (BICR), która wykluczała operację chirurgiczną lub która wymagała terapii nieuwzględnionej w protokole badania w okresie leczenia neoadjuwantowego; progresja lub nawrót choroby według kryteriów RECIST, wersja 1.1, w okresie leczenia adjuwantowego; progresja inna niż według kryteriów RECIST (na podstawie oceny badacza lub potwierdzona biopsją), która wykluczała operację chirurgiczną lub która wymagała terapii nieuwzględnionej w protokole badania w okresie leczenia neoadjuwantowego lub którą stwierdzono podczas operacji; progresja lub nawrót choroby potwierdzone biopsją po operacji; lub zgon z dowolnej przyczyny. Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi były OS i odsetek pCR zgodnie z oceną centralnego histopatologicznego zespołu oceniającego nieznającego przydziału do grup terapeutycznych.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa choroby były na ogół dobrze wyważone pomiędzy dwiema grupami badania (474 pacjentów w grupie 1 i 474 pacjentów w grupie 2). Wyjściowe dane demograficzne populacji przedstawiały się następująco: mężczyźni (71,9%), wiek ≥ 65 lat (41,4%), mediana wieku 62 lata (zakres: 26 do 84), rasa biała (67,8%), Azjaci (20,4%), rasa czarna lub Afroamerykanie (1,1%), Indianie amerykańscy lub rdzenna ludność Alaski (4,0%), inna rasa (1,7%), osoby niebędące pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego (80,0%), stan sprawności według WHO/ECOG 0 (74,2%) w por. ze stanem sprawności 1 (25,8%). Charakterystyka choroby przedstawiała się następująco: stadium II (29,4%), stadium III (61,7%), stadium IVA (8,8%), gruczolakorak żołądka (67,5%), gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego (32,5%), typ 1 w klasyfikacji Siewerta (10,4%), typ 2 w klasyfikacji Siewerta (14,8%), typ 3 w klasyfikacji Siewerta (7,3%), typ jelitowy (50,9%), typ rozlany (26,3%), typ nieokreślony (22,8%), kliniczne zajęcie węzłów chłonnych (70,4%), bez klinicznego zajęcia węzłów chłonnych (29,2%), ekspresja PD-L1 z wartością TAP ≥ 1% (90,0%), ekspresja PD-L1 z wartością TAP < 1% (10,0%).

W grupie 1 było 431 (90,9%) pacjentów, którzy podjęli próbę leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia, a w grupie 2 było 428 (90,3%) takich pacjentów. W grupie 1 było 412 (86,9%) pacjentów, którzy ukończyli leczenie chirurgiczne z zamiarem wyleczenia w porównaniu do 400 (84,4%) pacjentów w grupie 2.

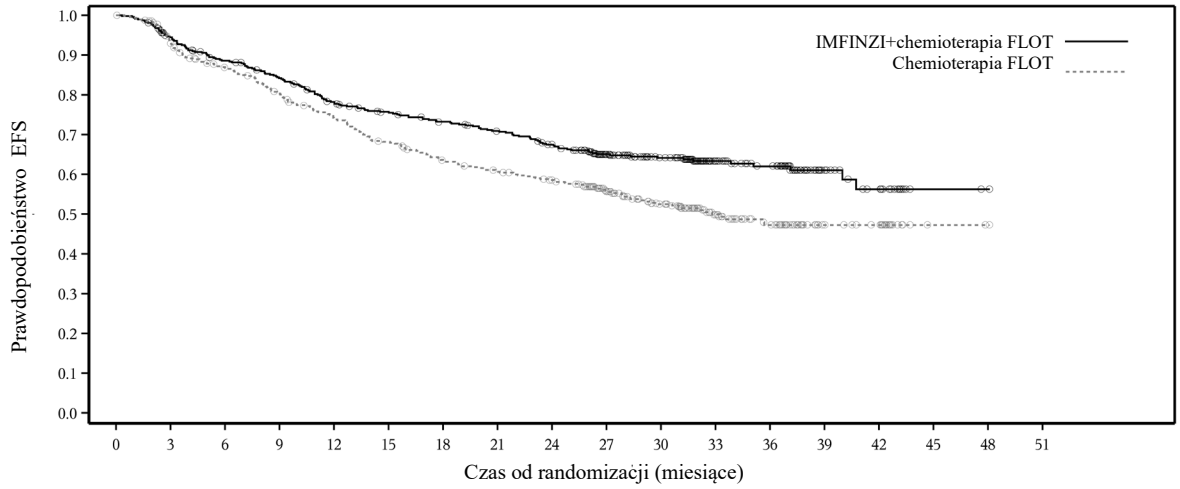
Tabela 15: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MATTERHORN

	IMFINZI + chemioterapia FLOT (N=474)	**Placebo + chemioterapia FLOT (N=474)**
EFS[a]		
Liczba zdarzeń, n (%)	167 (35,2%)	218 (46%)
Mediana EFS (miesiące) (95% CI)[b]	NR (40,7; NR)	32,8 (27,9; NR)
HR (95% CI)[c]	0,71 (0,58; 0,86)	
Wartość p w teście dwustronnym[d,e]	< 0,001	
EFS po 24 miesiącach, % (95% CI)[b]	67,4 (62,9; 71,6)	58,5 (53,8; 63,0)
OS[f]		
Liczba zgonów (%)	160 (33,8%)	192 (40,5%)
Mediana OS (95% CI) (miesiące)[b]	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR (95% CI)[c]	0,78 (0,63; 0,96)	
Wartość p w teście dwustronnym[d,g]	0,021	
OS po 24 miesiącach, % (95% CI)[b]	75,5 (71,4; 79,1)	70,4 (66,0; 74,3)
OS po 36 miesiącach, % (95% CI)[b]	68,6 (64,2; 72,6)	61,9 (57,3; 66,2)

[a] Wyniki opierają się na zaplanowanej *a priori* analizie pośredniej EFS (data odcięcia danych: 20 grudnia 2024).

[b] Obliczona techniką Kaplana-Meiera.
[c] Na podstawie modelu proporcjonalnych hazardów Coxa ze stratyfikacją uwzględniającą region geograficzny, kliniczne zajęcie węzłów chłonnych i ekspresję PD-L1 podczas randomizacji. Wartość HR < 1 przemawia na korzyść produktu IMFINZI. CI obliczono metodą podejścia opartego na wiarygodności (likelihood approach).
[d] Na podstawie testu log-rank ze stratyfikacją uwzględniającą region geograficzny, kliniczne zajęcie węzłów chłonnych i ekspresję PD-L1 w chwili randomizacji.
[e] Na podstawie funkcji wydatkowania alfa Lan-DeMetsa z granicą O'Briena Fleminga obliczaną z wykorzystaniem rzeczywistej liczby zdarzeń w dniu odcięcia danych, granica stwierdzenia istotności statystycznej dla EFS wyniosła 0,0239 dla alfa= 5% (test dwustronny).
[f] Wyniki opierają się na zaplanowanej *a priori* analizie końcowej OS (data odcięcia danych: 01 września 2025).
[g] Poziom istotności alfa=4,99% (test dwustronny) został przypisany do końcowej analizy OS, odpowiadając granicy stwierdzenia istotności statystycznej wynoszącej 0,0499.
CI=przedział ufności, HR=współczynnik ryzyka, NR=nie osiągnięto

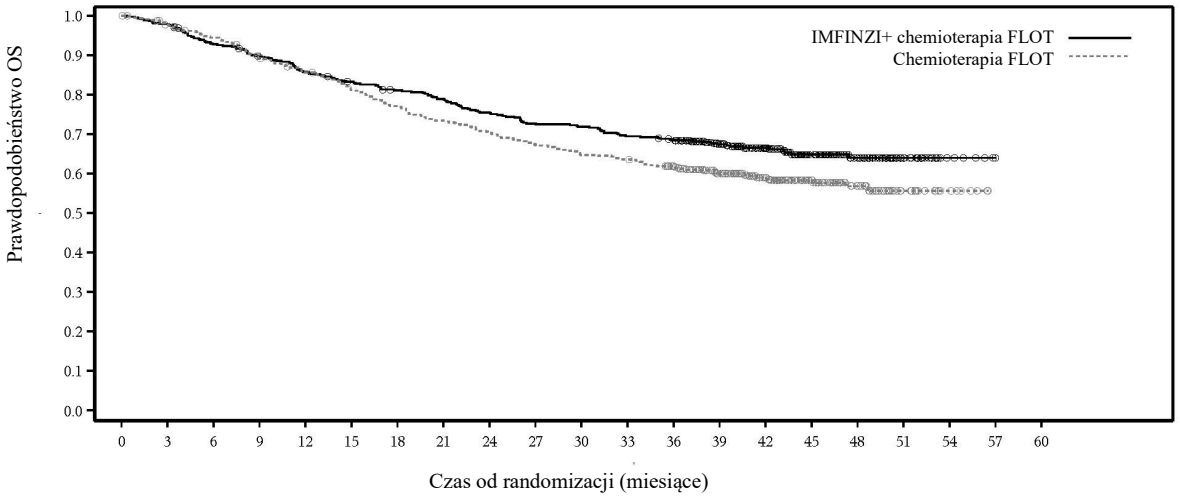
Rycina 23: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca EFS



Liczba pacjentów z ryzykiem

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

Rycina 24: Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca OS



Liczba pacjentów z ryzykiem

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

Analiza podgrup

We wstępnie zdefiniowanej analizie eksploracyjnej uwzględniającej kliniczne zajęcie węzłów chłonnych, HR dla EFS wyniósł 0,67 (95% CI: 0,53; 0,84) w podgrupie z klinicznym zajęciem węzłów chłonnych (N = 667) i 0,85 (95% CI: 0,57; 1,27) w podgrupie bez klinicznego zajęcia węzłów chłonnych (N= 277). HR dla OS wyniósł 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94) w podgrupie z klinicznym zajęciem węzłów chłonnych i 1,01 (95% CI: 0,67; 1,51) w podgrupie bez klinicznego zajęcia węzłów chłonnych.

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, w skojarzeniu z tremelimumabem oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem.

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 $\geqslant$ 3 mg/kg mc. Stan stacjonarny osiągano po ok. 16 tygodniach. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 1878 pacjentów otrzymujących monoterapię durwalumabem w dawkach z zakresu $\geqslant$ 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, w skojarzeniu z tremelimumabem

oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem. 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 przeciwlekowych (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 ⩽ GGN i aktywność AspAT > GGN lub stężenie bilirubiny > 1,0 do 1,5 × GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny > 1,5 do 3 x 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 młodzież 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 ≥ 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 ≥ 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 cynomolgous 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 (E 433)
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 obejrzeć 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 linię infuzyjną z jałowymi wbudowanymi filtrami o niskim stopniu wiązania białka o średnicy 0,2 lub 0,22 mikrometra.

- Pierwszą infuzję roztworu produktu leczniczego IMFINZI należy podawać przez 1 godzinę. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

- 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 fiolka

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

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

24 września 2026

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