

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

IMFINZI[®], 50 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: durvalumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 50 mg durvalumaba.

Jedna bočica sa 2,4 ml koncentrata sadrži 120 mg durvalumaba.

Jedna bočica sa 10 ml koncentrata sadrži 500 mg durvalumaba.

Durvalumab se proizvodi u ćelijama sisara (jajnicima kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistar do opalescentan, bezbojan do žut rastvor, bez vidljivih čestica. Rastvor ima pH vrednost od približno 6,0 i osmolanost od približno 400 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nemikrocelularni karcinom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Lek IMFINZI je u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine kao neoadjuvatna terapija nakon čega se lek IMFINZI primenjuje u monoterapiji kao adjuvatna terapija, indikovano je za lečenje resektabilnog NSCLC, koji nije pozitivan na mutacije gena EGFR ni rearanžman u genu ALK, kod odraslih pacijenata koji imaju veliki rizik od recidiva (za selekzione kriterijume videti odeljak 5.1).

Lek IMFINZI, kao monoterapija, indikovano je za lečenje lokalno uznapredovalog, neresektabilnog, nemikrocelularnog karcinoma pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) kod odraslih pacijenata, čiji tumor ekspresira PD-L1 na $\geq 1\%$ tumorskih ćelija i čija bolest nije napredovala nakon hemioradijacione terapije na bazi platine (videti odeljak 5.1).

Lek IMFINZI je u kombinaciji sa tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine indikovano za prvu liniju lečenja odraslih pacijenata sa metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) koji nije pozitivan na senzibilizujuće mutacije gena EGFR ni mutacije gena ALK.

Mikrocelularni karcinom pluća (engl. *stage small cell lung cancer*, SCLC)

Lek IMFINZI, kao monoterapija, indikovano je za lečenje odraslih osoba sa ograničenim stadijumom mikrocelularnog karcinoma pluća (engl. *limited-stage small cell lung cancer*, LS-SCLC), kod kojih bolest nije napredovala nakon hemioradijacione terapije na bazi platine.

Lek IMFINZI u kombinaciji sa etopozidom i karboplatinom ili cisplatinom indikovano je za prvu liniju lečenja odraslih osoba sa proširenim stadijumom mikrocelularnog karcinoma pluća (engl. *extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*).

Karcinom bilijarnog trakta (engl. *Biliary Tract Cancer, BTC*)

Lek IMFINZI u kombinaciji sa gemcitabinom i cisplatinom je indikovano za terapiju prve linije kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim karcinomom bilijarnog trakta (BTC).

Hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma, HCC*)

Lek IMFINZI, kao monoterapija, indikovano je za terapiju prve linije kod odraslih pacijenata sa uznapredovalim ili neresektabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC)

U kombinaciji sa tremelimumabom lek IMFINZI je indikovano za prvu liniju terapije kod odraslih sa uznapredovalim ili neresektabilnim hepatocelularnim karcinomom (engl. *hepatocellular carcinoma, HCC*).

Karcinom endometrijuma

Lek IMFINZI u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom je indikovano za prvu liniju terapije kod odraslih osoba sa primarno uznapredovalim ili rekurentnim karcinomom endometrijuma koji su kandidati za sistemsku terapiju, nakon čega sledi terapija održavanja:

- Lek IMFINZI kao monoterapija kod karcinoma endometrijuma sa nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (eng. *mismatch repair deficient, dMMR*)
- Lek IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom kod karcinoma endometrijuma sa adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (eng. *mismatch repair proficient, pMMR*)

Mišićnoinvazivni kancer mokraćne bešike (engl. *muscle invasive bladder cancer, MIBC*)

Lek IMFINZI u kombinaciji sa gemcitabinom i cisplatinom kao neoadjuvantna terapija, nakon čega sledi primena leka IMFINZI u monoterapiji kao adjuvantna terapija posle radikalne cistektomije, indikovano je za lečenje odraslih osoba sa resektabilnim mišićnoinvazivnim kancerom mokraćne bešike (MIBC)

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju mora da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u lečenju karcinoma.

Testiranje na PD-L1 kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim NSCLC

Kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim NSCLC treba proceniti pogodnost za terapiju na osnovu tumorske ekspresije PD-L1 potvrđene validiranim testom (videti odeljak 5.1).

Testiranje na mehanizam popravka pogrešno sparenih baza (MMR) za pacijente sa karcinomom endometrijuma

Pacijentkinje sa karcinomom endometrijuma treba proceniti da li su pogodni za lečenje na osnovu MMR statusa tumora potvrđenog validiranim testom (videti odeljak 5.1).

Doziranje

Preporučena doza leka IMFINZI u monoterapiji i leka IMFINZI u kombinovanoj terapiji navedena je u Tabeli 1. Lek IMFINZI se daje kao intravenska infuzija tokom 1 sata.

Kada se lek IMFINZI primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, za dalje informacije videti Sažetak karakteritika leka za te lekove.

Tabela 1. Preporučena doza leka IMFINZI u monoterapiji i kombinovanoj terapiji

Indikacija	Preporučena doza leka IMFINZI	Trajanje terapije
Monoterapija		
Lokalno uznapredovali NSCLC	10 mg/kg na 2 nedelje ili 1500 mg na 4 nedelje ^a	Do progresije bolesti, ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili najduže 12 meseci ^b
LS-SCLC	1500 mg na 4 nedelje ^a	Do progresije bolesti, ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili najduže 24 meseca
HCC	1500 mg na 4 nedelje ^a	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
Kombinovana terapija		
Resektabilni NSCLC	1500 mg^c u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine na svake 3 nedelje tokom najviše 4 ciklusa, pre hirurške intervencije, nakon toga doza od 1500 mg u monoterapiji svake 4 nedelje tokom najviše 12 ciklusa nakon hirurške intervencije.	Neoadjuvatna faza: do progresije bolesti, koja sprečava definitivnu hiruršku intervenciju ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Adjuvatna faza: do recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili maksimalno 12 ciklusa nakon hirurške intervencije.
Metastatski NSCLC	Tokom hemioterapije na bazi platine: 1500 mg^d u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 75 mg^d i hemioterapijom na bazi platine svake 3 nedelje (21 dan) tokom 4 ciklusa (12 nedelja). Nakon hemioterapije na bazi platine: 1500 mg na 4 nedelje kao monoterapija i terapija održavanja pemetreksedom^e zasnovana na histologiji na 4 nedelje. Peta doza tremelimumaba 75 mg^{f,g} treba da se primeni u 16. nedelji, zajedno sa lekom IMFINZI	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
ES-SCLC	1500 mg^h u kombinaciji sa hemoterapijom na svake 3 nedelje (21 dan) tokom 4 ciklusa, a zatim doza od 1500 mg na 4 nedelje kao monoterapija	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti

BTC	1500 mg ⁱ u kombinaciji sa hemioterapijom na svake 3 nedelje (21 dan) tokom najviše do 8 ciklusa, a zatim doza od 1500 mg na 4 nedelje kao monoterapija	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
HCC	Lek IMFINZI u dozi od 1500 mg ^j koji se daje u kombinaciji sa 300 mg ^j tremelimumaba kao pojedinačna doza tokom 1. ciklusa / 1. dana, a zatim primena leka IMFINZI u monoterapiji na 4 nedelje	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
Karcinom endometrijskog	1120 mg u kombinaciji sa karboplatinom i paklitakselom na svake 3 nedelje (21 dan) tokom minimalno 4 do 6 ciklusa, nakon čega sledi primena leka IMFINZI u dozi od 1500 mg ^k na svake 4 nedelje kao monoterapija (dMMR pacijenti) ili u kombinaciji sa olaparibom u dozi od 300 mg dva puta dnevno (pMMR pacijenti).	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
MIBC	1500 mg ^l u kombinaciji sa hemioterapijom na svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa, pre hirurške intervencije, a zatim 1500 mg ^l u monoterapiji svake 4 nedelje tokom 8 ciklusa nakon hirurške intervencije.	Neoadjuvantna faza: do progresije bolesti koja sprečava definitivnu hiruršku intervenciju ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Adjuvantna faza: do recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 8 ciklusa nakon hirurške intervencije.

^a Pacijenti sa telesnom masom 30 kg ili manjom moraju da dobijaju dozu određenu na osnovu telesne mase, koja odgovara dozi leka IMFINZI od 10 mg/kg na 2 nedelje ili 20 mg/kg na 4 nedelje, kao monoterapija dok telesna masa ne bude veća od 30 kg.

^b Preporučuje se da se terapija nastavi kod klinički stabilnih pacijenata sa inicijalnim znakovima progresije bolesti sve dok progresija bolesti ne bude potvrđena.

^c Pacijenti s resektabilnim NSCLC-om i telesnom masom 30 kg ili manjom moraju da dobijaju dozu leka IMFINZI od 20 mg/kg, određenu na osnovu telesne mase. U kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine doza leka IMFINZI od 20 mg/kg primenjuje se na svake 3 nedelje (21 dan) pre hirurške intervencije, a zatim 20 mg/kg u monoterapiji na svake 4 nedelje, nakon hirurške intervencije sve dok telesna masa ne bude veća od 30 kg.

^d Pacijenti s metastatskim NSCLC-om i telesnom masom 30 kg ili manjom moraju da dobiju dozu određenu na osnovu telesne mase koja odgovara dozi leka IMFINZI od 20 mg/kg dok telesna masa ne bude veća od 30 kg. Pacijenti s telesnom masom od 34 kg ili manjom moraju primiti dozu određenu na osnovu telesne mase koja je ekvivalentna dozi tremelimumaba od 1 mg/kg dok telesna masa ne bude veća od 34 kg.

^e Primenu terapije održavanja pemetreksedom treba razmotriti kod pacijenata sa neskvamoznim tumorima koji su u sklopu hemioterapije na bazi platine primali pemetreksed i karboplatin/cisplatin.

^f U slučaju odlaganja doze, peta doza tremelimumaba se može dati nakon 16. nedelje, uz primenu leka IMFINZI.

^g Ako pacijenti prime manje od 4 ciklusa hemioterapije na bazi platine, preostale cikluse tremelimumaba (do ukupno 5 ciklusa) zajedno sa lekom IMFINZI treba primeniti nakon završetka lečenja hemioterapijom na bazi platine.

^h Pacijenti sa ES-SCLC, telesne mase 30 kg ili manje moraju primati dozu određenu na osnovu telesne mase od 20 mg/kg leka IMFINZI u kombinaciji sa dozom hemioterapije na svake 3 nedelje (21 dan), a zatim 20 mg/kg u monoterapiji na svake 4 nedelje sve dok telesna masa ne bude veća od 30 kg.

ⁱ Pacijenti sa BTC čija je telesna masa 36 kg ili manja moraju da dobijaju dozu određenu na osnovu telesne mase koja odgovara dozi leka IMFINZI od 20 mg/kg. U kombinaciji s hemioterapijom dozirati na 3 nedelje (21 dan), praćeno sa 20 mg/kg na svake 4 nedelje kao monoterapija dok telesna masa ne bude veća od 36 kg.

^j Pacijenti sa HCC i telesnom masom od 30 kg ili manjom moraju da dobijaju dozu određenu na osnovu telesne mase koja odgovara dozi leka IMFINZI od 20 mg/kg dok telesna masa ne bude veća od 30 kg. Pacijenti čija je telesna masa 40 kg ili manja moraju da dobijaju dozu određenu na osnovu telesne mase koja odgovara dozi od 4 mg/kg tremelimumaba dok telesna masa ne bude veća od 40 kg.

^k Pacijentkinje sa karcinomom endometrija čija je telesna masa 30 kg ili manja tokom faze održavanja moraju da dobijaju dozu određenu na osnovu telesne mase koja odgovara dozi leka IMFINZI od 20 mg/kg sve dok telesna masa ne bude veća od 30 kg.

^l Pacijenti sa MIBC, telesne mase 30 kg ili manje moraju primati dozu od 20 mg/kg leka IMFINZI, određenu na osnovu telesne mase.

Povećanje ili smanjenje doze se ne preporučuje. Zbog individualne bezbednosti i podnošljivosti, može biti potreban privremeni ili trajni prekid lečenja (videti Tabelu 2).

U Tabeli 2 opisane su smernice za postupanje u slučaju imunološki posredovanih i neposredovanih neželjenih reakcija (za dodatne preporuke u vezi sa lečenjem, praćenjem i procenom, videti odeljak 4.4).

Tabela 2. Prilagođavanje terapije za lek IMFINZI primenjen u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim lekovima

Neželjene reakcije	Težina ^a	Prilagođavanje terapije
Imunološki posredovane neželjene reakcije		
Imunološki posredovan pneumonitis/intersticijalna bolest pluća	2. stepen	Privremeno prekinuti primenu leka
	3. ili 4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki posredovan hepatitis	Vrednosti ALT ili AST > 3 i ≤ 5 x ULN ili ukupnog bilirubina > 1,5 i ≤ 3 xULN	Privremeno prekinuti primenu leka

	Vrednosti ALT ili AST >5 i $\leq 10 \times \text{ULN}$	Obustaviti primenu leka IMFINZI i trajno prekinuti primenu leka tremelimumab (po potrebi)
	Istovremeno vrednosti ALT ili AST $> 3 \times \text{ULN}$ ili ukupnog bilirubina $> 2 \times \text{ULN}^b$	Trajno prekinuti primenu leka
	Vrednosti ALT ili AST $> 10 \times \text{ULN}$ ili ukupnog bilirubina $> 3 \times \text{ULN}$	
Imunološki posredovan hepatitis kod HCC (ili zahvaćenost jetre sekundarnim tumorom sa poremećenim početnim vrednostima) ^c	Vrednosti ALT ili AST $>2,5$ i $\leq 5 \times \text{BLV}$ i $\leq 20 \times \text{ULN}$	Privremeno prekinuti primenu doze
	Vrednosti ALT ili AST $> 5-7 \times \text{BLV}$ i $\leq 20 \times \text{ULN}$ ili istovremeno vrednosti ALT ili AST $2,5 - 5 \times \text{BLV}$ i $\leq 20 \times \text{ULN}$ i ukupnog bilirubina $> 1,5$ i $<2 \times \text{ULN}^b$	Obustaviti primenu leka IMFINZI i trajno prekinuti primenu leka tremelimumab (po potrebi)
	Vrednosti ALT ili AST $> 7 \times \text{BLV}$ ili $> 20 \times \text{ULN}$ (šta god da nastupi pre) ili bilirubina $>3 \times \text{ULN}$	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki posredovani kolitis ili dijareja	2. stepen	Privremeno prekinuti primenu doze
	3. stepen za lek IMFINZI u monoterapiji	Privremeno prekinuti primenu doze
	3. stepen za lek IMFINZI + tremelimumab	Trajno prekinuti primenu tremelimumaba ^d
	4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Intestinalna perforacija ^d	Bilo koji stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki posredovani hipertireoidizam, tireoditis	2.–4. stepen	Privremeno prekinuti primenu leka dok pacijent ne bude klinički stabilan

Imunološki posredovan hipotireoidizam	2.–4. stepen	Bez promena
Imunološki posredovana adrenalna insuficijencija ili hipofizitis/hipopituitarizam	2.–4. stepen	Privremeno prekinuti primenu leka dok pacijent ne bude klinički stabilan
Imunološki posredovan dijabetes melitus tip 1	2.–4. stepen	Bez promena
Imunološki posredovani nefritis	2. stepen sa vrednošću kreatinina u serumu $> 1,5\text{--}3 \times$ (ULN ili početna vrednost)	Privremeno prekinuti primenu leka
	3. stepen sa vrednošću kreatinina u serumu $> 3 \times$ početna vrednost ili $> 3\text{--}6 \times$ ULN; 4. stepen sa vrednošću kreatinina u serumu $> 6 \times$ ULN	Trajno prekinuti lečenje
Imunološki posredovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid)	2. stepen duže od 1 nedelje	Privremeno prekinuti primenu leka
	3. stepen	
	4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki posredovani miokarditis	2.–4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki posredovani miozitis/polimiozitis/rabdomioliza	2. ili 3. stepen	Privremeno prekinuti primenu leka ^f
	4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Reakcije povezane sa infuzijom	1. ili 2. stepen	Privremeno prekinuti primenu infuzije ili smanjiti brzinu primene infuzije
	3. ili 4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Infekcija	3. ili 4. stepen	Privremeno prekinuti primenu leka dok pacijent ne bude klinički stabilan
Imunološki posredovana miastenija gravis	2.–4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki posredovani transverzalni mijelitis	Bilo koji stepen	Trajno prekinuti primenu leka

Imunološki posredovani meningitis	2. stepen	Privremeno prekinuti primenu leka
	3. ili 4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki posredovani encefalitis	2.–4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki posredovani Gilen-Bareov sindrom	2.–4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Ostale imunološki posredovane neželjene reakcije ^g	2. ili 3. stepen	Privremeno prekinuti primenu leka
	4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Imunološki neposredovane neželjene reakcije		
Čista aplazija crvenih krvnih ćelija (PRCA) ^h	Bilo koji stepen	Trajno prekinuti primenu leka
Ostale neželjene reakcije koje nisu imunološki posredovane	2. i 3. stepen	Odložiti primenu leka do ≤ 1 . stepena ili povratka na početnu vrednost
	4. stepen	Trajno prekinuti primenu leka ⁱ

^aUobičajeni terminološki kriterijumi za neželjene događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), verzija 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; ULN: gornja granica normale (engl. *upper limit of normal*, ULN); BLV: početna vrednost (engl. *baseline value*, BLV).

^b Za pacijente sa drugim uzrokom odstupanja treba pratiti preporuke za povećanje vrednosti AST ili ALT bez istovremeno povećanih vrednosti bilirubina.

^c Ukoliko su vrednosti AST i ALT manje ili jednake ULN na početku kod pacijenta čija jetra je zahvaćena, treba odložiti ili trajno prekinuti primenu durvalumaba na osnovu preporuka za hepatitis bez zahvaćenosti jetre.

^d Trajno prekinuti lečenje tremelimumabom kod neželjenih reakcija 3. stepena, međutim lečenje durvalumabom se može nastaviti nakon povlačenja događaja.

^e Neželjena reakcija na lek je povezana samo sa primenom leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom.

^f Trajno prekinuti primenu leka IMFINZI ukoliko se neželjena reakcija ne povuče do ≤ 1 . stepena u roku od 30 dana ili ukoliko postoje znaci respiratorne insuficijencije.

^g Uključuje imunološku trombocitopeniju, pankreatitis, imunološki posredovan artritis, uveitis, neinfektivni cistitis i reumatsku polimialgiju.

^h Neželjena reakcija na lek je povezana samo kada se olaparib primenjuje u terapiji održavanja u kombinaciji sa lekom IMFINZI, a nakon terapije lekom IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine.

ⁱ Uz izuzetak odstupanja laboratorijskih vrednosti 4. stepena, u slučaju kojih odluka o prekidu terapije treba da se zasniva na pratećim kliničkim znacima/simptomima i kliničkoj proceni.

Na osnovu ozbiljnosti neželjenih reakcija, primenu leka IMFINZI i/ili tremelimumaba treba obustaviti i primeniti kortikosteroide (videti odeljak 4.4). Nakon privremenog prekida, može se nastaviti sa primenom leka IMFINZI i/ili tremelimumaba u roku od 12 nedelja ukoliko se neželjena reakcija poboljšala do ≤ 1 . stepena, a doza kortikosteroida je smanjena na ≤ 10 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno. Primenu leka IMFINZI i/ili tremelimumaba treba trajno prekinuti u slučaju rekurentnih imunološki posredovanih reakcija 3. stepena (koje su teške), za sve imunološki posredovane neželjene reakcije 4. stepena (životno ugrožavajuće), za sve imunološki posredovane neželjene reakcije, osim za endokrinopatije koje su kontrolisane zamenskim hormonima.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (≥ 65 godina starosti) (videti odeljak 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavanje doze leka IMFINZI kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Podaci o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega previše su ograničeni da bi se na osnovu njih mogli doneti zaključci o toj populaciji (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doze leka IMFINZI kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Podaci o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni da bi mogli da se donesu zaključci o toj populaciji (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka IMFINZI nisu ustanovljene kod dece i adolescenata mladih od 18 godina za indikacije NSCLC, SCLC, BTC i HCC. Nema dostupnih podataka izvan odobrenih indikacija, lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom, je proučavan kod dece uzrasta od 1 do 17 godina sa neuroblastomom, solidnim tumorom i sarkomom, međutim rezultati ispitivanja nisu omogućili da se donese zaključak da je korist primene leka veća od rizika. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 5.1. i 5.2.

Način primene

Lek IMFINZI namenjen je za intravensku upotrebu. Primenjuje se kao rastvor za intravensku infuziju u trajanju od jednog sata (videti odeljak 6.6).

Za uputstva o razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Lek IMFINZI u kombinaciji s hemioterapijom

Kada se lek IMFINZI daje u kombinaciji s hemioterapijom, dajte lek IMFINZI pre hemioterapije istog dana.

Lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine

Kada se lek IMFINZI primenjuje u kombinaciji s tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine, prvo se daje tremelimumab, zatim lek IMFINZI, a nakon njega hemioterapija na bazi platine istog dana doziranja.

Kada se lek IMFINZI primenjuje u kombinaciji s petom dozom tremelimumaba i terapijom održavanja pemetreksedom u 16. nedelji, prvo se primenjuje tremelimumab, zatim lek IMFINZI, a nakon njega terapija održavanja pemetreksedom istog dana doziranja.

Lek IMFINZI, tremelimumab i hemioterapija na bazi platine daju se kao odvojene intravenske infuzije. Lek IMFINZI i tremelimumab se daju u periodu od 1 sata. Za informacije o primeni hemioterapije na bazi platine videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka. Za informacije o primeni terapije održavanja pemetreksedom videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka. Za svaku infuziju treba koristiti posebne kese za infuziju i filtere.

Tokom 1. ciklusa prvo treba primeniti tremelimumab, a nakon toga lek IMFINZI nakon oko 1 sata (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije leka tremelimumab. Infuziju hemioterapije na bazi platine treba započeti približno 1 sat (najviše 2 sata) nakon završetka infuzije leka IMFINZI. Ako tokom 1. ciklusa nema klinički značajnih problema, u sledećim ciklusima, prema odluci lekara, lek IMFINZI se može primeniti odmah nakon leka tremelimumab, a vreme od završetka infuzije leka IMFINZI do početka primene hemioterapije skratiti na 30 minuta.

Lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom

Kada se lek IMFINZI daje u kombinaciji s tremelimumabom za lečenje neresektabilnog HCC-a, primeniti lek tremelimumab pre leka IMFINZI istog dana. Lek IMFINZI i tremelimumab primenjuju se kao odvojene intravenske infuzije. Informacije o doziranju tremelimumaba videti u odgovarajućem Sažetku karakteristika

leka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Videti Tabelu 2 u odeljku 4.2 za preporuke prilagođavanja terapije.

U slučaju sumnje na imunološki posredovanu neželjenu reakciju, potrebno je izvršiti odgovarajuću procenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključila druga etiologija. U zavisnosti od ozbiljnosti neželjene reakcije, primenu leka IMFINZI ili leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom, treba obustaviti ili trajno prekinuti. Potrebno je započeti lečenje kortikostereoidima ili endokrinološkom terapijom. Kod događaja koji zahtevaju lečenje kortikostereoidima, a nakon njihovog pobošalnja do stepena ≤ 1 , postepeno je smanjivati dozu kortikostereoida tokom perioda od najmanje mesec dana. Ako dođe do pogoršanja ili izostanka poboljšanja, treba razmotriti povećanje doze kortikostereoida i/ili primenu dodatnih sistemskih imunosupresiva.

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

Imunološki posredovani pneumonitis

Imunološki posredovani pneumonitis ili intersticijalna bolest pluća, definisani kao stanje koje zahteva primenu sistemskih kortikostereoida i bez jasne druge etiologije, javili su se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI u monoterapiji, lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom, lek IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine, nakon čega sledi terapija lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Za događaje 2. stepena treba uvesti prednizon u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalent, a nakon toga dozu postepeno smanjivati. Za događaje 3. ili 4. treba uvesti metilprednizolon u početnoj dozi od 2 - 4 mg/kg na dan ili ekvivalent, a nakon toga dozu postepeno smanjivati.

Pneumonitis i radijacioni pneumonitis

Radijacioni pneumonitis je često zabeležen kod pacijenata koji primaju radioterapiju pluća, a kliničke slike pneumonitisa i radijacionog pneumonitisa su veoma slične. U studiji PACIFIC, kod pacijenata koji su završili terapiju uz najmanje 2 ciklusa istovremene hemio-radioterapije u periodu od 1 do 42 dana pre početka ispitivane terapije, pneumonitis ili radijacioni pneumonitis javili su se kod 161 (33,9%) pacijenata u grupi koja je primala lek IMFINZI i 58 (24,8%) u grupi koja je primala placebo, uključujući 3. stepen (3,4% prema 3,0%) i 5. stepen (1,1% prema 1,7%). U studiji AEGEAN, kod pacijenata koji su primali postoperativnu radioterapiju (engl. *post-operative radiotherapy*, PORT), pneumonitis i radijacioni pneumonitis javili su se kod 10 (33,3%) pacijenata u grupi koja je primala lek IMFINZI i 3 (11,1%) u grupi koja je primala placebo, uključujući 2 pacijenta sa maksimalno 3. stepenom (6,7%) u grupi koja je primala lek IMFINZI

U studiji ADRIATIC, kod pacijenata koji su završili hemio-radioterapiju u periodu od 1 do 42 dana pre početka ispitivane terapije, pneumonitis ili radijacioni pneumonitis javili su se kod 100 (38,2%) pacijenata u grupi koja je primala lek IMFINZI i 80 (30,2%) u grupi koja je primala placebo, uključujući 3. stepen (3,1% prema 2,3%) i 5. stepen (0,4% prema 0,0%).

Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa ili radijacionog pneumonitisa. Sumnju na pneumonitis treba potvrditi pomoću radiografskog snimanja, isključiti druge infektivne i bolesti slične etiologije, kao i lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2.

Imunološki posredovani hepatitis

Imunološki posredovani hepatitis, definisan kao stanje koje zahteva primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne druge etiologije, javio se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI u monoterapiji ili lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Vrednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, ukupnog bilirubina i alkalne fosfataze potrebno je kontrolisati pre uvođenja terapije i pre svake sledeće infuzije. Dodatno praćenje treba razmotriti na osnovu kliničke procene. Imunološki posredovani hepatitis treba lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za događaje svih stepena treba uvesti lečenje kortikosteroidima, primenom prednizona u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta, a nakon toga dozu postepeno smanjivati.

Imunološki posredovani kolitis

Imunološki posredovani kolitis ili dijareja, definisani kao stanja koja zahtevaju primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne druge etiologije, javili su se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom prijavljene su neželjene reakcije na lek kao što su perforacija creva i perforacija debelog creva. Pacijente treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma kolitisa/dijareje i intestinalne perforacije i lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za događaje 2. - 4. stepena treba uvesti lečenje kortikosteroidima primenom prednizona u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta, a nakon toga dozu postepeno smanjivati. U slučaju sumnje na perforaciju creva bilo kojeg stepena odmah se treba posavetovati sa hirurgom.

Imunološki posredovane endokrinopatije

Imunološki posredovani hipotireoidizam, hipertireoidizam i tireoiditis

Imunološki posredovani hipotireoidizam, hipertireoidizam i tireoiditis, javili su se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom, a hipotireoidizam može da prati hipertireoidizam (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti zbog poremećenih vrednosti rezultata testova funkcije štitaste žlezde pre i periodično tokom terapije i kako je indikovano na osnovu kliničke procene. Imunološki posredovani hipotireoidizam, hipertireoidizam i tireoiditis treba lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za imunološki posredovan hipertireoidizam 2. - 4. stepena treba uvesti supstitucionu terapiju hormonima štitaste žlezde u skladu sa indikacijom. Za imunološki posredovan hipertireoidizam/tireoiditis 2. - 4. stepena može se uvesti simptomatska terapija.

Imunološki posredovana adrenalna insuficijencija

Imunološki posredovana adrenalna insuficijencija javila se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti radi uočavanja kliničkih znakova i simptoma adrenalne insuficijencije. U slučaju simptomatske adrenalne insuficijencije, pacijente treba lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za događaje 2. - 4. stepena treba uvesti terapiju kortikosteroidima, primenom prednizona u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta, a nakon toga dozu postepeno smanjivati, u skladu sa indikacijom može se uvesti i hormonska supstitucionna terapija.

Imunološki posredovani dijabetes melitus tip 1

Imunološki posredovan dijabetes melitus tip 1, koji se prvo može ispoljiti kao dijabetička ketoacidoza koja može biti smrtonosna ako se ne otkrije ranije, javio se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti radi uočavanja kliničkih znakova i simptoma dijabetes melitusa tip 1. U slučaju simptomatskog dijabetes melitusa tip 1, pacijente treba lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za događaje 2.- 4. stepena može se uvesti terapija insulinom u skladu sa kliničkom indikacijom.

Imunološki posredovani hipofizitis/hipopituitarizam

Imunološki posredovani hipofizitis ili hipopituitarizam javio se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti

odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti radi uočavanja kliničkih znakova i simptoma hipofizitisa ili hipopituitarizma. U slučaju simptomatskog hipofizitisa ili hipopituitarizma, pacijente treba lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za događaje 2. - 4. stepena treba uvesti terapiju kortikosteroidima primenom prednizona u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta, a nakon toga dozu postepeno smanjivati, a u skladu sa kliničkom indikacijom može se uvesti i hormonska supstituciona terapija.

Imunološki posredovani nefritis

Imunološki posredovani nefritis, definisan kao stanje koje zahteva primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne druge etiologije, javio se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti zbog poremećaja vrednosti rezultata testova funkcije bubrega pre i periodično tokom terapije lekom IMFINZI ili lekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, i lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za događaje 2. - 4. stepena treba uvesti terapiju kortikosteroidima, primenom prednizona u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta, a nakon toga dozu postepeno smanjivati.

Imunološki posredovani osip

Imunološki posredovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid), definisan kao stanje koje zahteva primenu sistemskih kortikosteroida i bez jasne druge etiologije, javio se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Događaji *Stevens-Johnson*-ovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize zabeleženi su kod pacijenata lečenih inhibitorima PD-1. Pacijente treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma osipa ili dermatitisa i lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za događaje 2. stepena koji traju duže od nedelju dana ili događaje 3. i 4. stepena treba uvesti terapiju kortikosteroidima, primenom prednizona u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta, a nakon toga dozu postepeno smanjivati.

Imunološki posredovani miokarditis

Imunološki posredovan miokarditis, koji može biti sa smrtnim ishodom, javio se kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti zbog znakova i simptoma imunološki posredovanog miokarditisa i lečiti kako je preporučeno u odeljku 4.2. Za događaje 2. - 4. stepena treba uvesti terapiju kortikosteroidima, primenom prednizona u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta, a nakon toga dozu postepeno smanjivati, u skladu sa indikacijom može se uvesti i hormonska supstituciona terapija. Ako ne dođe do poboljšanja unutar 2 - 3 dana uprkos primeni kortikosteroida, potrebno je odmah uvesti dodatnu imunosupresivnu terapiju. Nakon povlačenja neželjenih reakcija (0. stepena) treba postepeno smanjivati dozu kortikosteroida tokom najmanje mesec dana.

Imunološki posredovani pankreatitis

Imunološki posredovani pankreatitis kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i hemioterapijom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma imunološki posredovanog pankreatitisa i lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2.

Ostale imunološki posredovane neželjene reakcije

S obzirom na mehanizam dejstva leka IMFINZI ili leka IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, mogu se javiti i druge potencijalne imunološki posredovane neželjene reakcije. Sledeće imunološki posredovane neželjene reakcije zabeležene su kod pacijenata koji su bili lečeni monoterapijom lekom IMFINZI ili lekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom: miastenija gravis, transversalni mijelitis, miozitis, polimiozitis, rabdomioliza, meningitis, encefalitis, *Guillain-Barré*-ov sindrom, imunološka trombocitopenija, imunološki posredovan artritis, uveitis, neinfektivni cistitis i reumatska polimialgija (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma i lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Za događaje 2. - 4.

stepena treba uvesti terapiju kortikosteroidima, primenom prednizona u početnoj dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili ekvivalenta, a nakon toga dozu postepeno smanjivati.

Reakcije povezane sa infuzijom

Pacijente treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma reakcija povezanih sa infuzijom. Teške reakcije povezane sa infuzijom zabeležene su kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI ili lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom, ili u kombinaciji sa hemioterapijom (videti odeljak 4.8). Reakcije povezane sa infuzijom treba lečiti u skladu sa preporukama navedenim u odeljku 4.2. Kod događaja 1. ili 2. stepena može se razmotriti premedikacija za profilaksu reakcija za infuzije koje će primati. Teške reakcije na infuziju 3. ili 4. stepena treba lečiti u skladu sa standardima ustanove, odgovarajućim smernicama za kliničku praksu i/ili smernicama stručnih društava.

Pacijenti sa postojećom autoimunskom bolešću

Podaci iz opservacionih studija ukazuju na povećan rizik od imunološki posredovanih neželjenih reakcija nakon terapije inhibitorima kontrolnih tačaka imunskog sistema, kod pacijenata sa postojećom autoimunskom bolešću, u poređenju sa pacijentima bez iste. Dodatno, pogoršanja postojeće autoimunske bolesti su bila česta, ali većina je bila blaga i podnošljiva.

Mera opreza specifična za bolest (BTC)

Holangitis i infekcije bilijarnog trakta

Holangitis i infekcije bilijarnog trakta nisu neuobičajeni događaji kod pacijenta s uznapredovalim BTC. Događaji holangitisa bili su prijavljeni u studiji TOPAZ-1 u obe terapijske grupe (14,5% [lek IMFINZI + hemioterapija] u odnosu na 8,2% [placebo + hemioterapija]); ovi događaji su uglavnom bili u vezi s bilijarnim stentovima i nisu bili imunološki posredovani u etiologiji. Pacijenti s BTC (naročito pacijenti s bilijarnim stentovima) treba pažljivo da se prate u pogledu razvoja holangitisa ili infekcija bilijarnog trakta pre početka lečenja i zatim redovno nakon toga.

Mere opreza specifične za lečenje (lek IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom kod karcinoma endometrijskog tkiva)

Hematološka toksičnost

Čista aplazija crvenih krvnih ćelija (eng. *pure red cell aplasia*, PRCA) je prijavljena kada se terapija održavanja olaparibom primenjivala u kombinaciji sa lekom IMFINZI, nakon terapije lekom IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine. Ako je PRCA potvrđena, terapiju lekom IMFINZI i olaparibom treba prekinuti.

Autoimunska hemolitička anemija (engl. *autoimmune haemolytic anemia*, AIHA) je prijavljena kada se terapija održavanja olaparibom primenjivala u kombinaciji sa lekom IMFINZI, nakon terapije lekom IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine. Ako je AIHA potvrđena, terapija lekom IMFINZI i olaparibom treba prekinuti.

Metastatski NSCLC

Dostupni su ograničeni podaci o starijim pacijentima (≥ 75 godina) lečenim lekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine (videti odeljke 4.8 i 5.1). Preporučuje se da se pažljivo razmotri odnos mogućih koristi i rizika tog režima lečenja kod svakog pacijenta pojedinačno.

Pacijenti koji su isključeni iz kliničkih ispitivanja

Pacijenti sa sledećim karakteristikama isključeni su iz kliničke studije: početni ECOG skor ≥ 2 ; aktivna ili prethodna dokumentovana autoimunska bolest u periodu od 2 godine od početka studije; imunodeficijencija u anamnezi; teške imunološki posredovane neželjene reakcije u anamnezi; medicinska stanja zbog kojih je bila neophodna sistemska imunosupresija, osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg dnevno prednizona ili ekvivalenta); nekontrolisanu interkurentnu bolest; aktivna tuberkuloza ili hepatitis B, hepatitis C ili HIV infekcija ili pacijenti koji su primili živu

atenuisanu vakcinu u periodu od 30 dana pre ili nakon početka terapije lekom IMFINZI. U odsustvu podataka, durvalumab treba oprezno koristiti u tim populacijama nakon pažljivog razmatranja odnosa potencijalne koristi/rizika kod svakog pojedinačnog slučaja.

Bezbednost profilaktičkog kranijalnog zračenja (engl. prophylactic cranial irradiation, PCI) sa istovremenom primenom leka IMFINZI kod pacijenata sa ES-SCLC nije poznata.

Za više informacija o kriterijuma za isključivanje za svaku studiju videti u odeljku 5.1.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Upotreba sistemskih kortikosteroida ili imunosupresiva pre početka primene durvalumaba, osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida (≤ 10 mg dnevno prednizona ili ekvivalenta) ne preporučuje se zbog njihove potencijalne interferencije sa farmakodinamskom aktivnošću i efikasnošću durvalumaba. Ipak, sistemski kortikosteroidi ili drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon početka primene durvalumaba za lečenje imunološki posredovanih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

Nisu sprovedene formalne farmakokinetičke studije interakcija između durvalumaba i drugih lekova. Pošto su primarni putevi eliminacije durvalumaba proteinski katabolizam putem retikuloendotelnog sistema ili ciljano posredovana dispozicija, ne očekuju se metaboličke intereakcije sa drugim lekovima.

Farmakokinetičke interakcije između durvalumaba i hemioterapije procenjivale su se u studiji CASPIAN, koje su pokazale da istovremeno lečenje durvalumabom nije uticalo na farmakokinetiku etopozida, karboplatine ni cisplatine. Nadalje, prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi istovremena primena hemioterapije nije značajno uticala na farmakokinetiku durvalumaba. Farmakokinetičke lek-lek interakcije između durvalumaba u kombinaciji sa tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine bile su procenjivane u studiji POSEIDON, u kojoj nisu utvrđene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između tremelimumaba, durvalumaba, nab-paklitaksela, gemcitabina, pemetrekseda, karboplatine ili cisplatine kod njihove istovremene primene.

Štaviše, u DUO-E studiji, izloženost durvalumabu je bila slična kod obe grupe pacijenata što ukazuje da nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija između durvalumaba i olapariba, iako izloženost olaparibu nije bila merena tokom čitave studije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivnu kontracepciju tokom lečenja durvalumabom i najmanje 3 meseca nakon što prime poslednju dozu durvalumaba.

Trudnoća

Nema podataka o primeni durvalumaba kod trudnica. Na osnovu mehanizma dejstva, durvalumab može uticati na održavanje trudnoće, a kod mišjeg alogenog modela trudnoće, prekid signala PD-L1 doveo je do povećanja broja slučajeva gubitka fetusa. Studije na životinjama sa durvalumabom nisu ukazale na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Poznato je da humani IgG1 prolazi kroz placentalnu barijeru, a prolazak durvalumaba kroz placentu potvrđen je u studijama na životinjama. Durvalumab može da dovede do oštećenja kod fetusa, kada se primenjuje kod trudnica i ne preporučuje se njegova primena tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i najmanje 3 meseca nakon što prime poslednju dozu.

Dojenje

Nije poznato da li se durvalumab izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Postojeći toksikološki podaci kod makaki majmuna pokazali su smanjene koncentracije durvalumaba u majčinom mleku 28. dana nakon porođaja (videti odeljak 5.3). Kod ljudi se antitela mogu izlučiti u majčino mleko, ali potencijal za resorpciju i opasnost po novorođenče nisu poznati. Ipak, potencijalni rizik za odojče ne može se isključiti. Neophodno je doneti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti/privremeno odložiti terapiju

durvalumabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o mogućim dejstvima durvalumaba na plodnost kod ljudi ili životinja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Durvalumab nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Lek IMFINZI u monoterapiji

Bezbednost leka IMFINZI u monoterapiji je zasnovana na objedinjenim podacima prikupljenih kod 4642 pacijenata sa različitim tipovima tumora. Lek IMFINZI primenjivan u dozi od 10 mg/kg na svake 2 nedelje, 20 mg/kg na svake 4 nedelje ili 1500 mg na svake 4 nedelje. Najčešće (> 10%) neželjene reakcije bile su kašalj/produktivni kašalj (18,1%), dijareja (15,1%), osip (15,0%), atralgija (12,4%), pireksija (12,5%), bol u abdomenu (11,8%), infekcije gornjeg dela respiratornog trakta (11,8%), pruritus (11,1%) i hipotireoidizam (11,6%). Najčešće neželjene reakcije stepena > 3 prema NCI CTCAE (> 2%) bile su pneumonija (3,4%) i povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (2,5%).

Primena leka IMFINZI trajno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 3,9% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje dovode do prekida terapije bile su pneumonitis (1,1%) i pneumonija (0,8%).

Primena leka IMFINZI je odložena ili privremeno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 13,1% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje dovode do odlaganja ili prekida primene bile su pneumonija (2,3%) i povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (2,0%).

Bezbednost leka IMFINZI u monoterapiji kod pacijenata na terapiji HCC je zasnovana na podacima kod 492 pacijenata i bila je konzistentna sa celokupnim bezbednosnim profilom leka IMFINZI primenjenog u monoterapiji (N=4642). Najčešće (> 10%) neželjene reakcije bile su povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (20,3%), bol u abdomenu (17,9%), dijareja (15,9%), pruritus (15,4%) i osip (15,2%). Najčešće neželjene reakcije > 3. stepena prema NCI CTCAE (> 2%) bile su povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (8,1%) i bol u abdomenu (2,2%).

Primena leka IMFINZI trajno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 3,7% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje dovode do prekida terapije bile su povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (0,8%) i hepatitis (0,6%).

Primena leka IMFINZI je odložena ili privremeno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 11,6% pacijenata. Najčešća neželjena reakcija koja dovodi do odlaganja ili prekida doze bila je povećana vrednost aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (5,9%)

Lek IMFINZI u kombinaciji s hemioterapijom

Bezbednost leka IMFINZI primenjenog u kombinaciji sa hemioterapijom zasniva se na objedinjenim podacima kod 1769 pacijenata iz 5 studije (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN i NIAGARA). Najčešće (> 10%) neželjene reakcije bile su neutropenija (41,7%), anemija (40,8%), mučnina (40,1%), umor (39,6%), konstipacija (29,7%), smanjen apetit (22,2%), trombocitopenija (21,5%), alopecija (19,7%), osip (19,7%), dijareja (18,2%), povraćanje (16,8%), bol u abdomenu (16,7%), periferna neuropatija (16,3%), leukopenija (14,8%), pireksija (14,0%), pruritus (13,0%), hipotireoidizam (11,9%), artralgijska (11,5%), kašalj/produktivni kašalj (11,0%), i povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (10,7%). Najčešće neželjene reakcije ≥ 3 . stepena prema NCI CTCAE (>2%) bile su neutropenija (25,2%), anemija (13,7%), trombocitopenija (6,9%), leukopenija (4,5%), umor

(2,8%), pneumonija (2,4%) i febrilna neutropenija (2,1%).

Primena leka IMFINZI trajno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 6,2% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do prekida terapije bile su osip (0,7%), pneumonija (0,7%) i umor (0,6%).

Primena leka IMFINZI je odložena ili privremeno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 29,2% pacijenata. Najčešće teške neželjene reakcije koje su dovele do odlaganja primene ili privremenog prekida lečenja bile su neutropenija (12,6%), trombocitopenija (4,5%), anemija (3,9%) i leukopenija (2,1%).

Lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75mg i hemioterapijom na bazi platine

Bezbednost leka IMFINZI primenjenog u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 75 mg i hemioterapijom zasniva se na podacima kod 330 pacijenata sa metastatskim NSCLC-om. Najčešće neželjene reakcije (> 20%) bile su anemija (49,7%), mučnina (41,5%), neutropenija (41,2%), umor (36,1%), osip (25,8%), trombocitopenija (24,5%) i dijareja (21,5%). Najčešće neželjene reakcije $\geq$ stepena 3 prema NCI CTCAE (> 2%) bile su neutropenija (23,9%), anemija (20,6%), pneumonija (9,4%), trombocitopenija (8,2%), leukopenija (5,5%), umor (5,2%), povećane vrednosti lipaze (3,9%), povećane vrednosti amilaze (3,6%), febrilna neutropenija (2,4%), kolitis (2,1%) i povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (2,1%).

Primena leka IMFINZI trajno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 8,5% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje dovode do prekida terapije bile su pneumonija (2,1%) i kolitis (1,2%).

Primena leka IMFINZI privremeno je prekinuta zbog neželjenih reakcija kod 49,4% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do privremenog prekida lečenja bile su neutropenija (16,1%), anemija (10,3%), trombocitopenija (7,3%), leukopenija (5,8%), pneumonija (5,2%), povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (4,8%), kolitis (3,3%) i pneumonitis (3,3%).

Lek IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 300 mg

Bezbednost leka IMFINZI u kombinaciji s pojedinačnom dozom tremelimumaba u dozi od 300 mg zasniva se na objedinjenim podacima kod 462 pacijenta sa HCC (objedinjeni podaci o primeni kod HCC) u studiji HIMALAYA i još jednoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa HCC, Studiji 22. Najčešće (> 10%) neželjene reakcije bile su osip (32,5%), pruritus (25,5%), dijareja (25,3%), bol u abdomenu (19,7%), povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (18,0%), pireksija (13,9%), hipotireoidizam (13,0%), kašalj/produktivni kašalj (10,8%), periferni edem (10,4%) i povećanje vrednosti lipaze (10,0%) (videti Tabelu 4). Najčešće teške neželjene reakcije (NCI CTCAE stepena $\geq$ 3) bile su povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (8,9%), povećane vrednosti lipaze (7,1%), povećane vrednosti amilaze (4,3%) i dijareja (3,9%).

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije bile su kolitis (2,6%), dijareja (2,4%), pneumonija (2,2%) i hepatitis (1,7%).

Učestalost prekida lečenja zbog neželjenih reakcija iznosila je 6,5%. Najčešće neželjene reakcije koje dovode do prekida terapije bile su hepatitis (1,5%) i povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze (1,3%).

Ozbiljnost neželjenih reakcija na lek je procenjena na osnovu kriterijuma CTCAE koji definišu stepen 1 = blag, stepen 2 = umereni, stepen 3 = ozbiljni, stepen 4 = životno ugrožavajući i stepen 5 = smrt.

Lek IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine nakon čega sledi lek IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom u dozi od 300 mg dva puta dnevno

Bezbednost leka IMFINZI koji se primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine nakon čega sledi terapija lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom u dozi od 300 mg dva puta dnevno je zasnovana na podacima kod 238 pacijentkinja sa karcinomom endometrija. Najčešće (>20%) neželjene reakcije bile su anemija (61,8%), mučnina (54,6%), umor (54,2%), periferna neuropatija (51,7%), alopecija (50,8%), neutropenija (39,5%), konstipacija (32,8%), trombocitopenija (29,8%), dijareja (28,2%), povraćanje (25,6%), artralgiya (24,4%), osip (23,5%), bol u abdomenu (23,5%), smanjen apetit (23,1%) i leukopenija (20,2%).

Najčešće neželjene reakcije stepena ≥ 3 prema NCI CTCAE (>2%) su bile neutropenija (25,2%), anemija (23,5%), leukopenija (6,7%), trombocitopenija (5,9%), umor (5,5%), febrilna neutropenija (3,4%), mučnina (2,9%), povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin transferaze (2,9%) i periferna neuropatija (2,5%).

Terapija lekom IMFINZI je trajno prekinuta kod 4,6% pacijenata. Najčešća neželjena reakcija koja je dovela do trajnog prekida lečenja je bila pneumonija (1,7%).

Terapija lekom IMFINZI je privremeno prekinuta kod 38,2% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do prekida lečenja su bile anemija (13,4%), trombocitopenija (11,8%), neutropenija (10,1%), leukopenija (2,9%), hipotireoidizam (2,1%) i infekcija gornjeg dela respiratornog trakta (2,1%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 3 je navedena incidenca neželjenih reakcija u grupi podataka o bezbednosti leka IMFINZI u monoterapiji (N=4642), kod pacijenata koji su lečeni lekom IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom (N=1769) i kod pacijenata koji su lečeni lekom IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine, nakon čega sledi terapija lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom (hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib) (N=238). Ako nije drugačije navedeno, u Tabeli 4 navodi se incidenca neželjenih reakcija kod pacijenata koji su lečeni lekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom u dozi od 75 mg i hemioterapijom na bazi platine u studiji POSEIDON (N = 330) i kod pacijenata koji su lečeni lekom IMFINZI u kombinaciji s pojedinačnom dozom tremelimumaba u dozi od 300 mg u objedinjenim podacima kod pacijenata sa HCC (N = 462). Neželjene reakcije navedene su prema klasi sistema organa prema MedDRA konvenciji. U svakoj klasi sistema organa, neželjene reakcije predstavljene su prema opadajućoj učestalosti. Odgovarajuća kategorija po učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek definiše se kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $<1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); veoma retko ($<1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije na lek predstavljene su po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 3. Neželjene reakcije na lek kod pacijenata lečenih lekom IMFINZI

	Lek IMFINZI u monoterapiji	Lek IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom	Hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib*
Infekcije i infestacije			
Veoma često	Infekcije gornjeg dela respiratornog trakta ^a		Infekcija gornjeg dela respiratornog trakta ^a
Često	Pneumonija ^{b,c} , influenza, oralna kandidijaza, dentalne infekcije i infekcije oralnog mekog tkiva ^d	Pneumonija ^{b,c} , infekcije gornjeg dela respiratornog trakta ^a dentalne infekcije i infekcije oralnog mekog tkiva ^d	Pneumonija, oralna kandidijaza, dentalne infekcije i infekcije oralnog mekog tkiva ^d

Povremeno		Oralna kandidijaza, influenza	Influenca
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Veoma često		Anemija, leukopenija ^e , neutropenija ^f , trombocitopenija ^g	Anemija ^h , leukopenija ^h , neutropenija ^h , trombocitopenija ^h
Često		Febrilna neutropenija	Čista aplazija crvenih krvnih ćelija, febrilna neutropenija ^h , limfopenija ⁱ
Povremeno	Imunološka trombocitopenija ^c	Pancitopenija ^c	Pancitopenija ^h
Retka		Imunološka trombocitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			
Često			Preosetljivost ^{t,j}
Endokrini poremećaji			
Veoma često	Hipotireoidizam ^h	Hipotireoidizam ^k	Hipotireoidizam
Često	Hipertireoidizam ^l	Hipertireoidizam ^l	Hipertireoidizam, tireoiditis
Povremeno	Tiroiditis ^m , adrenalna insuficijencija, hipofizitis/hipopituitarizam, Dijabetes melitus tip 1	Adrenalna insuficijencija, dijabetes melitus tip 1, hipofizitis/hipopituitarizam, tireoiditis ^m	
Retka	Dijabetes insipidus		
Poremećaji oka			
Povremeno		Uveitis	Uveitis
Retko	Uveitis		
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Veoma često		Smanjen apetit	Smanjen apetit ^h
Poremećaji nervnog sistema			
Veoma često		Periferna neuropatija ⁿ	Periferna neuropatija, vrtoglavica ⁱ , glavobolja ⁱ , disgeuzija ^{i,o}
Povremeno	Miastenija gravis, encefalitis ^{c,p}	Miastenija gravis	
Retka	Meningitis	Encefalitis ^p	
Nepoznato	Guillain-Barré sindrom, transverzalni mijelitis ^q		
Vaskularni poremećaji			
Često			Venski tromboembolijski dogadjaji ^{i,r}
Kardiološki poremećaji			
Povremeno	Miokarditis	Miokarditis ^c	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Veoma često	Kašalj/produktivni kašalj	Kašalj/produktivni kašalj	Kašalj/produktivni kašalj, dispneja ^{i,s}
Često	Pneumonitis ^{c,t} , disfonija	Pneumonitis ^{c,t} , disfonija	Pneumonitis,

			disfonija
Povremeno	Intersticijalna boleest pluća	Intersticijalna boleest pluća ^c	Intersticijalna boleest pluća
Gastrointestinalni poremećaji			
Veoma često	Dijareja, abdominalni bol ^u	Dijareja, abdominalni bol ^u , konstipacija, mučnina, povraćanje	Dijareja, abdominalni bol ^u , konstipacija ^h , mučnina ^h , povraćanje ^h , stomatitis ^h
Često		Stomatitis ^v , kolitis ^w	Dispepsija ^l , kolitis ^w
Povremeno	Kolitis ^{c,w} , pankreatitis ^x	Pankreatitis ^x	
Retko	Celijakija ^q , egzokrina insuficijencija pankreasa	Celijakija ^q , egzokrina insuficijencija pankreasa	
Hepatobilijarni poremećaji			
Veoma često		Povećana vrednost aspartat aminotransferaze ili alanin aminotransferaze ^y	Povećana vrednost aspartat aminotransferaze ili alanin aminotransferaze
Često	Hepatitis ^{c,z} , povećane vrednosti aspartat aminotransferaza ili alanin aminotransferaze ^{c,y}	Hepatitis ^{c,z}	
Povremeno			Hepatitis ^z
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Veoma često	Osip ^{aa} , pruritus	Osip ^{aa} , alopecija, pruritus	Osip ^{aa} , alopecija ^h , pruritus
Često	Noćno znojenje	Dermatitis	Dermatitis ^{bb}
Povremeno	Dermatitis, psorijaza, pemfigoid ^{cc}	Pemfigoid ^{cc} , noćno znojenje, psorijaza	Noćno znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Veoma često	Artralgija	Artralgija	Artralgija ^h , mialgija
Često	Mialgija	Mialgija	
Povremeno	Miozitis ^{dd} , imunološki posredovan artritis ^{ee}	Imunološki posredovan artritis ^{ee} , miozitis ^{dd}	Miozitis
Retka	Polimiozitis ^{ff} , reumatska polimialgija	Reumatska polimialgija ^{gg}	Reumatska polimialgija ^{gg}
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
Veoma često			Povećane vrednosti kreatinina u krvi
Često	Povećane vrednosti kreatinina u krvi, dizurija	Povećane vrednosti kreatinina u krvi, dizurija	Dizurija
Povremeno	Nefritis ^{hh} , neinfektivni cistitis	Neinfektivni cistitis, nefritis ^{hh}	Neinfektivni cistitis ^h
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Veoma često	Pireksija	Pireksija, umor ⁱⁱ ,	Pireksija, umor ^h , periferni edem ^{jj}
Često	Periferni edem ^{jj}	Periferni edem ^{jj}	
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije			
Često	Reakcija povezana sa infuzijom ^{kk}	Reakcija povezana sa infuzijom ^{kk}	Reakcija povezana sa infuzijom

Učestalost neželjenih reakcija možda ne može u potpunosti da se pripíše samo durvalumabu, već može delimično biti posledica osnovnog oboljenja ili drugih lekova koji se koriste u kombinovanoj terapiji.

- * ukupna studija terapije sa najviše šest ciklusa po 21 dan hemioterapije na bazi platine u kombinaciji sa lekom IMFINZI, nakon čega sledi terapija lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom.
- ^a uključuje laringitis, nazofaringitis, peritonozilarni apces, faringitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis, traheobronhitis i infekciju gornjeg dela respiratornog trakta.
- ^b uključuje pneumoniju koju izaziva *Pneumocystis jirovecii*, pneumoniju, adenovirusnu pneumoniju, bakterijsku pneumoniju, citomegalovirusnu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu bakterijama roda *Haemophilus*, pneumokoknu pneumoniju, streptokoknu pneumoniju, pneumoniju uzrokovanu gljivicama roda *Candida*, pneumoniju uzrokovanu bakterijama roda *Klebsiella* i pneumoniju uzrokovanu bakterijama roda *Legionella*.
- ^c uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.
- ^d uključuje gingivitis, oralnu infekciju, parodontitis, upalu zubne pulpe (pulpitis), zubni apces i zubnu infekciju.
- ^e uključuje leukopeniju i smanjen broj belih krvnih zrnaca.
- ^f uključuje neutropeniju i smanjeni broj neutrofila.
- ^g uključuje trombocitopeniju i smanjeni broj trombocita.
- ^h neželjena reakcija se odnosi samo na neželjene reakcije hemioterapije u DUO-E studiji.
- ⁱ neželjena reakcija se odnosi samo na neželjene reakcije olapariba u DUO-E studiji.
- ^j uključuje preosetljivost na lek i druge reakcije preosetljivosti.
- ^k uključuje autoimunski hipotireoidizam, hipotireoidizam, imunološki posredovani hipotireoidizam, povećane vrednosti tireostimulišućeg hormona u krvi.
- ^l obuhvata hipertireoidizam, Grejvsovu bolest, imunološki posredovani hipertireoidizam i smanjene vrednosti tireostimulišućeg hormona u krvi.
- ^m uključuje autoimunski tireoiditis, imunološki posredovani tireoiditis, tireoiditis i subakutni tireoiditis.
- ⁿ uključuje perifernu neuropatiju, paresteziju i perifernu senzornu neuropatiju.
- ^o uključuje disgeuziju i poremećaj čula ukusa.
- ^p uključuje encefalitis, autoimunski encefalitis, imunološki posredovani encefalitis i neinfektivni encefalitis.
- ^q događaji su prijavljeni iz podataka nakon stavljanja leka u promet.
- ^r uključuje trombozu dubokih vena, emboliju, vensku emboliju, trombozu karličnih vena, trombozu površinskih vena i trombozu.
- ^s uključuje dispneju i dispneju izazvanu naporom.
- ^t uključuje pneumonitis i imunološki posredovanu bolest pluća.
- ^u uključuje bol u abdomenu, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem delu abdomena i bol u bokovima.
- ^v uključuje stomatitis i zapaljenje sluznice.
- ^w uključuje kolitis, enteritis, enterokolitis, imunološki posredovan enterokolitis i proktitis.
- ^x uključuje pankreatitis, akutni pankreatitis i imunološki posredovani pankreatitis.
- ^y uključuje povećane vrednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, enzima jetre i transaminaza.
- ^z uključuje hepatitis, autoimunski hepatitis, toksični hepatitis, akutni hepatitis, hepatotoksičnost, imunološki posredovani hepatitis i cistolizu jetre.
- ^{aa} uključuje eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritusni osip, pustularni osip, eritem, ekcem i osip.
- ^{bb} uključuje dermatitis i imunološki posredovani dermatitis.
- ^{cc} uključuje pemfigoid, bulozni dermatitis i pemfigus. Prijavljena učestalost iz završenih studija i studija koje su u toku je povremena.
- ^{dd} uključuje miozitis i rabdomiolizu.
- ^{ee} uključuje autoimunski artritis, imunološki posredovani artritis, poliartritis i reumatoidni artritis.
- ^{ff} polimiozitis (sa smrtnim ishodom) je uočen kod pacijenta koji je lečen lekom IMFINZI iz sponzorisanе kliničke studije koja je u toku izvan objedinjene baze podataka.
- ^{gg} nije primećeno u grupi koja prima lek IMFINZI+hemioterapiju ili u grupi koja prima hemioterapiju na bazi platine+lek IMFINZI+olaparib, ali je primećeno u drugim kliničkim studijama koje sponzorise AstraZeneca.
- ^{hh} uključuje autoimunski nefritis, tubulointersticijski nefritis, nefritis, glomerulonefritis, membranozni glomerulonefritis i imunološki posredovani nefritis.
- ⁱⁱ uključuje umor i asteniju.
- ^{jj} uključuje periferni edem i periferno oticanje
- ^{kk} uključuje reakciju povezanu sa infuzijom i urtikariju koje nastaju na dan primene leka ili 1 dan nakon primene.

Tabela 4. Neželjene reakcije na lek kod pacijenata lečenih lekom IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom

	Lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 75 mg i hemioterapijom na bazi platine	Lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 300 mg
Infekcije i infestacije		
Veoma često	Infekcije gornjeg dela respiratornog trakta ^a , pneumonija ^b	
Često	Influenca, oralna kandidijaza	Infekcije gornjeg dela respiratornog trakta ^a , pneumonija ^b , influenza, dentalne infekcije i infekcije oralnog mekog tkiva ^c
Povremeno	Dentalne infekcije i infekcije oralnog mekog tkiva ^c	Oralna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sistema		
Veoma često	Anemija ^d , neutropenija ^{d,e} , trombocitopenija ^{d,f} , leukopenija ^{d,g}	
Često	Febrilna neutropenija ^d , pancitopenija ^d	
Povremeno	Imunološka trombocitopenija	
Nepoznato		Imunološka trombocitopenija ^h
Endokrini poremećaji		
Veoma često	Hipotireoidizam ^l	Hipotireoidizam ^l
Često	Hipotireoidizam ^l , adrenalna insuficijencija, hipopituitarizam/hipofizitis, tireoiditis ^k	Hipertireoidizam ^l , tireoiditis ^k , adrenalna insuficijencija
Povremeno	Dijabetes insipidus, dijabetes melitus tip 1	Hipopituitarizam/hipofizitis
Nepoznato		Dijabetes insipidus ^h , dijabetes melitus tip 1 ^h
Poremećaji oka		
Povremeno	Uveitis	
Retko		Uveitis ^h
Poremećaji metabolizma i ishrane		
Veoma često	Smanjen apetit ^d	
Poremećaji nervnog sistema		
Često	Periferna neuropatija ^{d,l}	
Povremeno	Encefalitis ^m	Miastenija gravis, meningitis
Nepoznato	Miastenija gravis ⁿ , <i>Guillain-Barré</i> sindrom ⁿ , meningitis ⁿ , <u>transverzalni mijelitis</u> ^o	<i>Guillain-Barré</i> sindrom ^h , encefalitis ^h , <u>transverzalni mijelitis</u> ^o
Kardiološki poremećaji		
Povremeno	Miokarditis ^p	Miokarditis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Veoma često	Kašalj/produktivni kašalj	Kašalj/produktivni kašalj
Često	Pneumonitis ^q , disfonija	Pneumonitis ^q
Povremeno	Intersticijalna bolest pluća	Disfonija, intersticijalna bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji		
Veoma često	Mučnina ^d , dijareja, konstipacija ^d , povraćanje ^d	Dijareja, abdominalni bol ^f
Često	Stomatitis ^{d,s} , povećane vrednosti amilaze ^m , abdominalni bol ^f , povećane vrednosti lipaze ^m , kolitis ^t , pankreatitis ^u	Povećane vrednosti lipaze, povećane vrednosti amilaze, kolitis ^t , pankreatitis ^u
Retko	Celijakija ⁿ	Celijakija ^h
Nepoznato	Perforacija creva ⁿ , perforacija debelog creva ⁿ	Perforacija creva ^h , perforacija debelog creva ^h
Hepatobilijarni poremećaji		

	Lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 75 mg i hemioterapijom na bazi platine	Lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 300 mg
Veoma često	Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze ^v	Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze/alanin aminotransferaze ^v
Često	Hepatitis ^w	Hepatitis ^w
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Veoma često	Alopecija ^d , osip ^x , pruritus	Osip ^x , pruritus
Često		Dermatitis ^y , noćno znojenje,
Povremeno	Dermatitis, noćno znojenje, pemfigoid	Pemfigoid
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		
Veoma često	Artralgija	
Često	Mialgija	Mialgija
Povremeno	Miozitis ^z , polimiozitis ^z , imunološki posredovan artritis ⁿ	Miozitis ^z , polimiozitis ^z , imunološki posredovan artritis, reumatska polimialgija
Nepoznato	Reumatska polimialgija ⁿ	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
Često	Povećane vrednosti kreatinina u krvi, dizurija	Povećane vrednosti kreatinina u krvi, dizurija
Povremeno	Nefritis, neinfektivni cistitis	Nefritis ^{aa}
Nepoznato		Neinfektivni cistitis ^h
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene		
Veoma često	Umor ^d , pireksija	Pireksija, periferni edem ^{bb}
Često	Periferni edem ^{bb}	
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije		
Često	Reakcija povezana sa infuzijom ^{cc}	Reakcija povezana sa infuzijom ^{cc}

^a Uključuje laringitis, nazofaringitis, faringitis, rinitis, sinuzitis, tonzilitis, traheobronhitis i infekciju gornjeg dela respiratornog trakta.

^b Uključuje pneumoniju koju izaziva *Pneumocystis jirovecii*, pneumoniju i bakterijsku pneumoniju.

^c Uključuje parodontitis, zubni pulpitis, zubni apsces i zubnu infekciju.

^d Neželjena reakcija odnosi se samo na neželjene reakcije na hemioterapiju u studiji POSEIDON.

^e Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^f Uključuje smanjen broj trombocita i trombocitopeniju.

^g Uključuje leukopeniju i smanjen broj belih krvnih zrnaca.

^h Neželjena reakcija nije primećena u objedinjenim podacima o HCC, već je prijavljena kod pacijenata koji su lečeni lekom IMFINZI ili lekom IMFINZI + tremelimumabom u kliničkim studijama koje sponzorise kompanija AstraZeneca.

ⁱ Uključuje povećane vrednosti tireostimulišućeg hormona u krvi, hipotireoidizam i imunološki posredovani hipotireoidizam.

^j Uključuje smanjene vrednosti tireostimulišućeg hormona u krvi i hipertireoidizam.

^k Uključuje autoimunski tireoiditis, imunološki posredovan tireoiditis, tireoiditis i subakutni tireoiditis.

^l Uključuje perifernu neuropatiju, parestezije i senzornu perifernu neuropatiju.

^m Uključuje encefalitis i autoimunski encefalitis.

ⁿ Neželjena reakcija nije primećena u objedinjenim podacima u studiji POSEIDON, već je prijavljena kod pacijenata koji su lečeni lekom IMFINZI ili lekom IMFINZI + tremelimumab u kliničkim studijama izvan skupa podataka iz studije POSEIDON.

^o Prijavljeno u studijama van POSEIDON studije i objedinjenih podataka o HCC.

^p Uključuje autoimunski miokarditis.

^q Uključuje imunološki posredovani pneumonitis i pneumonitis.

^r Uključuje bol u abdomenu, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem delu abdomena i bol u bokovima.

^s Uključuje zapaljenje sluzokože i stomatitis.

^t Uključuje kolitis, enteritis i enterokolitis.

^u Uključuje autoimunski pankreatitis, pankreatitis i akutni pankreatitis.

^v Uključuje povećane vrednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, enzima jetre i transaminaza.

^w Uključuje autoimunski hepatitis, hepatitis, hepatocelularno oštećenje, hepatotoksičnost, akutni hepatitis i imunološki posredovani hepatitis.

^x Uključuje ekcem, eritem, osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritusni osip i pustularni osip.

^y Uključuje dermatitis i imunološki posredovani dermatitis.

^z Uključuje rabdomiolizu, miozitis i polimiozitis.

^{aa} Uključuje autoimunski nefritis i imunološki posredovani nefritis.

^{bb} Uključuje periferni edem i periferno oticanje.

^{cc} Uključuje reakciju povezanu sa infuzijom i urtikariju.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Primena leka IMFINZI je povezana sa imunološki posredovanim neželjenim reakcijama. Većina njih, uključujući teške reakcije, povlači se nakon uvođenja odgovarajuće medikamentozne terapije i/ili prilagođenog lečenja. Podaci za sledeće imunološki posredovane neželjene reakcije odražavaju primenu leka IMFINZI u monoterapiji, bazu objedinjenih podataka o bezbednosti prikupljenih kod 4642 pacijenata, uključenih u studijama PACIFIC, HIMALAYA i ADRIATIC i dodatne studije kod pacijenata sa različitim solidnim tumorima za koje primena durvalumaba nije odobrena. U svim studijama lek IMFINZI primenjivan je u dozi od 10 mg/kg svake 2 nedelje, 20 mg/kg svake 4 nedelje ili 1500 mg svake 3 odnosno 4 nedelje. Pojednostosti o značajnim neželjenim reakcijama na lek IMFINZI kod primene u kombinaciji sa hemioterapijom navedene su, samo ako su zabeležene klinički značajne razlike u odnosu na primenu leka IMFINZI u monoterapiji.

Podaci o sledećim imunološki posredovanim neželjenim reakcijama zasnivaju se i na podacima kod 2280 pacijenata koji su primali lek IMFINZI u dozi od 20 mg/kg na svake 4 nedelje u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 1 mg/kg ili lekom IMFINZI u dozi od 1500 mg u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 75 mg na svake 4 nedelje. Pojednostosti o značajnim neželjenim reakcijama leka IMFINZI primenjenog u kombinaciji sa tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine navedene su ako su zabeležene klinički značajne razlike u odnosu na primenu leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom.

Podaci za sledeće imunološki posredovane neželjene reakcije održavaju i objedinjenu bazu podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 300 mg kod 462 pacijenta HCC (objedinjeni skup podataka o HCC). U ove dve studiji, lek IMFINZI je primenjivan u dozi od 1500 mg u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 300 mg na svake 4 nedelje.

U odeljku 4.2 i 4.4 opisane su smernice za lečenje tih neželjenih reakcija.

Imunološki posredovani pneumonitis

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI (n = 4 642, više tipova tumora), imunološki posredovani pneumonitis javio se kod 147 (3,2%) pacijenata, uključujući 3. stepen kod 37 (0,8%) pacijenata, 4. stepen kod 2 (<0,1%) pacijenata i 5. stepen kod 10 (0,2%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 56 dana (raspon: 1–1308 dana). Sto četrnaest od 147 pacijenata primilo je terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno), a 4 pacijenta su primila i druge imunosupresive, uključujući infliksimab i ciklosporin. Primena leka IMFINZI trajno je prekinuta kod 60 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 85 pacijenata.

Imunološki posredovani pneumonitis javljao se češće kod pacijenata u studiji PACIFIC koji su završili terapiju sa istovremenom hemio-radioterapijom u periodu od 1 do 42 dana pre početka studije (10,7%), nego kod ostalih pacijenata u objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti (1,0%).

U studiji PACIFIC (n = 475 u grupi koja je primala lek IMFINZI i n = 234 u grupi koja je primala placebo), imunološki posredovani pneumonitis javio se kod 47 (9,9%) pacijenata u grupi koja je primala lek IMFINZI i 14 (6,0%) pacijenata u grupi koja je primala placebo, uključujući 3. stepen kod 9 (1,9%) pacijenata koji su primali lek IMFINZI prema 6 (2,6%) pacijenata na placebo i 5. stepen (sa smrtnim

ishodom) kod 4 (0,8%) pacijenata koji su primali lek IMFINZI prema 3 (1,3%) pacijenta na placebo. Medijana vremena do početka u grupi koja je primala lek IMFINZI bila je 46 dana (raspon: 2-342 dan) prema 57 dana (raspon: 26-253 dan) u grupi koja je primala placebo. U grupi koja je primala lek IMFINZI, svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, uključujući 30 pacijenata koji su primili terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno) i 2 pacijenta koja su primila i infliksimab. U grupi koja je primala placebo, svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, uključujući 12 pacijenata koji su primili terapiju kortikosteroidima u visokim dozama, a 1 pacijent je takođe primio ciklofosfamid i takrolimus. Neželjena dejstva su se povukla kod 29 pacijenata koji su primali lek IMFINZI u poređenju sa 6 koji su primali placebo.

U studiji ADRIATIC, kod pacijenata sa LS-SCLC (n = 262 u grupi koja je primala lek IMFINZI i n = 265 u grupi koja je primala placebo) imunološki posredovani pneumonitis javio se kod 31 (11,8%) pacijenta u grupi koja je primala lek IMFINZI i 8 (3,0%) pacijenata u grupi koja je primala placebo, uključujući 3. stepen kod 5 (1,9%) pacijenata koji su primali lek IMFINZI prema 1 (0,4%) pacijenata na placebo i 5. stepen (sa smrtnim ishodom) kod 1 (0,4%) pacijenata koji su primali lek IMFINZI prema 1 (0,4%) pacijenta na placebo. Medijana vremena do početka u grupi koja je primala lek IMFINZI bila je 55 dana (raspon: 1-375 dan) prema 65,5 dana (raspon: 24-124 dan) u grupi koja je primala placebo. U grupi koja je primala lek IMFINZI, svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, uključujući 25 pacijenata koji su primili terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno) i 1 pacijent koji je primao i infliksimab. U grupi koja je primala placebo, svi pacijenti primili su sistemske kortikosteroide, uključujući 7 pacijenata koji su primili terapiju kortikosteroidima u visokim dozama. Neželjena dejstva su se povukla kod 18 pacijenata koji su primali lek IMFINZI u poređenju sa 3 koji su primali placebo.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovani pneumonitis javio se kod 86 (3,8%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 30 (1,3%) pacijenata, 4. stepa kod 1 (<0,1%) pacijenta i 5. stepena (smrtonosne) kod 7 (0,3%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 57 dana (raspon: 8-912 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 79 od 86 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Sedam pacijenata je primalo i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 39 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 51 pacijenta.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovani pneumonitis javio se kod 6 (1,3%) pacijenata, uključujući događaj 3. stepena kod 1 (0,2%) pacijenta i događaj 5. stepena (smrtonosan) kod 1 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 29 dana (raspon: 5-774 dana). Šest pacijenata je primilo sistemske kortikosteroide, a 5 od 6 je primio terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Jedan pacijent je primao i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 2 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 3 pacijenta.

U studiji DUO-E, od 238 pacijenata lečenih hemioterapijom na bazi platine u kombinaciji sa lekom IMFINZI, nakon čega je sledilo lečenje lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom (hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib), imunološki posredovan pneumonitis javio se kod 5 pacijenata (2,1%), uključujući pneumonitis 3. stepena kod 3 pacijenta (1,3%). Medijana vremena do pojave pneumonitisa iznosila je 85 dana (raspon: 65-321 dan). Pet pacijenata lečeno je sistemskim kortikosteroidima, uključujući 4 pacijenta koji su primali visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalentna dnevno). Povlačenje pneumonitisa zabeleženo je kod svih 5 pacijenata.

Imunološki posredovani hepatitis

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, imunološki posredovani

hepatitis javio se kod 120 (2,6%) pacijenata, uključujući stepena 3 kod 70 (1,5%) pacijenata, stepena 4 kod 9 (0,2 %) pacijenta i gradusa 5 (sa smrtnim ishodom) kod 6 (0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 36 dan (raspon: 1 - 644 dana). Devedeset četiri od 120 pacijenata dobilo je terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Devet pacijenata je primilo druge imunosupresive uključujući i terapiju mikofenolatom. Primena leka IMFINZI je prekinuta kod 30 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 56 pacijenta.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovani hepatitis javio se kod 80 (3,5%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 48 (2,1%) pacijenata, 4. stepena kod 8 (0,4%) pacijenata i 5. stepena (smrtonosne) kod 2 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 36 dana (raspon: 1–533 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 68 od 80 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Osam pacijenata je primalo i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 27 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 47 pacijenata.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovani hepatitis javio se kod 34 (7,4%) pacijenta, uključujući događaje 3. stepena kod 20 (4,3%) pacijenata, 4. stepena kod 1 (0,2%) pacijenta i 5. stepena (smrtonosne) kod 3 (0,6%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 29 dana (raspon: 13–313 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 32 od 34 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Devet pacijenata je primalo i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 10 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 13 pacijenata.

Imunološki posredovani kolitis

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, imunološki posredovani kolitis ili dijareja javili su se kod 79 (1,9%) pacijenta, uključujući 3. stepena kod 15 (0,3%) pacijenata i 4. stepena kod 2 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 72 dana (raspon: 1–920 dana). Terapiju kortikosteroidima u visokim dozama primilo je pedeset pet od 79 pacijenta (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Pet pacijenta je takođe primilo i druge imunosupresive uključujući i terapiju infliksimabom i mikofenolatom. Primena leka IMFINZI trajno je prekinuta kod 15 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 54 pacijenta.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovani kolitis ili dijareja javili su se kod 167 (7,3%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 76 (3,3%) pacijenata i 4. stepena kod 3 (0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 57 dana (raspon: 3–906 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 151 od 167 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Ukupno 22 pacijenta su primala i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 54 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 141 pacijenta.

Perforacija creva i perforacija debelog creva prijavljivane su povremeno kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovani kolitis ili dijareja javili su se kod 31 (6,7%) pacijenta, uključujući događaje 3. stepena kod 17 (3,7%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 23 dana (raspon: 2–479 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 28 od 31 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Četiri pacijenta primala su i druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 5 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 29 pacijenata.

Kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom u studijama van

objedinjenih podataka o primeni kod HCC zabeležena je perforacija creva (retko).

Imunološki posredovane endokrinopatije

Imunološki posredovani hipotireoidizam

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, imunološki posredovani hipotireoidizam javio se kod 384 (8,3%) pacijenata, uključujući 3. stepena kod 7 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 90,5 dana (raspon: 1–951 dan). Od 384 pacijenata, 379 pacijenta je primilo hormonsku supstitucionu terapiju, a 7 pacijenta su primila terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno) za imunološki posredovani hipotireoidizam. Kod jednog pacijenta je trajno prekinuta terapija lekom IMFINZI zbog imunološki posredovanog hipotireoidizma. Neželjena dejstva su se povukla kod 79 pacijenta.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovan hipotireoidizam javio se kod 209 (9,2%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 6 (0,3%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 85 dana (raspon: 1–624 dana). Trinaest pacijenata je primilo sistemske kortikosteroide, a 8 od 13 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod 3 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 52 pacijenta. Imunološki posredovanom hipotireoidizmu su prethodili imunološki posredovan hipertireoidizam kod 25 pacijenata ili imunološki posredovani tireoiditis kod 2 pacijenta.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovan hipotireoidizam javio se kod 46 (10,0%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 85 dana (raspon: 26–763 dana). Jedan pacijent primao je terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Svim pacijentima je bila neophodna druga terapija, uključujući hormonsku supstitucionu terapiju. Neželjena dejstva su se povukla kod 6 pacijenata. Imunološki posredovanom hipotireoidizmu je prethodila imunološki posredovan hipertireoidizam kod 4 pacijenta.

Imunološki posredovani hipertireoidizam

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, imunološki posredovani hipertireoidizam javio se kod 76 (1,6%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 43 dana (raspon: 1–253 dana). Medikamentoznu terapiju primilo je sedamdeset jedan od 76 pacijenata (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perhlorat, blokator kalcijumovih kanala ili beta blokator), 15 pacijenata je primilo sistemske kortikosteroide, a 8 od 15 pacijenata sistemske terapije kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Kod jednog pacijenta trajno je prekinuta terapija lekom IMFINZI zbog imunološki posredovanog hipertireoidizma. Neželjena dejstva su se povukla kod 62 pacijenata. Kod trideset jednog pacijenata hipotireoidizam se javio nakon hipertireoidizma.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovan hipertireoidizam javio se kod 62 (2,7%) pacijenta, uključujući događaje 3. stepena kod 5 (0,2%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 33 dana (raspon: 4–176 dana). Osamnaest pacijenata je primilo sistemske kortikosteroide, a 11 od 18 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Bilo je neophodno da pedeset tri pacijenta primaju drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perhlorat, blokator kalcijumovih kanala ili beta blokator), kod jednog pacijenta trajno je prekinuta terapija zbog hipertireoidizma. Neželjena dejstva su se povukla kod 47 pacijenata.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovan hipertireoidizam javio se kod 21 (4,5%) pacijenta, uključujući 3. stepen kod 1 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 30 dana (raspon: 13–60 dana). Četiri pacijenta primala su sistemske kortikosteroide, a sva četiri pacijenta primila su terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Bilo je neophodno da 20 pacijenata prima drugu terapiju (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perhlorat, blokator kalcijumovih kanala ili beta blokator).

Kod jednog pacijenta trajno je prekinuta terapija zbog hipertireoidizma. Neželjena dejstva su se povukla kod

17 pacijenata.

Imunološki posredovan tireoiditis

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI imunološki posredovan tireoiditis javio se kod 21(0,5%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 2 (< 0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 57 dana (raspon: 14 – 217 dana). Od 21 pacijenata, 18 pacijenata je primalo hormonsku supstytucionu terapiju, a 3 pacijenta su primala terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Kod jednog pacijenta trajno je prekinuta terapija lekom IMFINZI zbog imunološki posredovanog tireoditisa. Neželjena dejstva su se povukla kod 8 pacijenata. Kod pet pacijenta javio se hipotireodizam nakon tireoditisa.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovani tireoiditis javio se kod 15 (0,7%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 1 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 57 dana (raspon: 22–141 dan). Pet pacijenata je primilo sistemske kortikosteroide, a 2 od 5 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Bilo je neophodno da 13 pacijenata prima drugu terapiju, uključujući hormonsku supstytucionu terapiju, tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perhlorat, blokator kalcijumovih kanala ili beta blokator. Nije bilo pacijenata kod kojih je trajno prekinuta terapija zbog imunološki posredovanog tireoditisa. Neželjena dejstva su se povukla kod 5 pacijenata.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovani tireoiditis javio se kod 6 (1,3%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 56 dana (raspon: 7–84 dana). Dva pacijenta su primila sistemske kortikosteroide, a 1 od 2 je primio terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Svim pacijentima je bila neophodna druga terapija, uključujući hormonsku supstytucionu terapiju. Neželjena dejstva su se povukla kod 2 pacijenta.

Imunološki posredovana adrenalna insuficijencija

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, imunološki posredovana adrenalna insuficijencija javila se kod 24 (0,5%) pacijenata, uključujući 3. stepena kod 8 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 157,5 dana (raspon: 20–547 dana). Svih 24 pacijenata primilo je sistemske kortikosteroide; 8 od 24 pacijenata primilo je terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno).

Primena leka IMFINZI prekinuta je kod jednog pacijenta zbog imunološki posredovane adrenalne insuficijencije. Neželjena dejstva su se povukla kod 6 pacijenta.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovana adrenalna insuficijencija javila se kod 33 (1,4%) pacijenta, uključujući događaje 3.stepena kod 16 (0,7%) pacijenata i 4. stepena kod 1 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 105 dana (raspon: 20–428 dana). Ukupno trideset dva pacijenta su primila sistemske kortikosteroide, a 10 od 32 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod jednog pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 11 pacijenata.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovana adrenalna insuficijencija javila se kod 6 (1,3%) pacijenata, uključujući 3. stepen kod 1 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 64 dana (raspon: 43–504 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 1 od 6 je primio terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Neželjena dejstva su se povukla kod 2 pacijenta.

Imunološki posredovani diabetes melitus tip 1

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, imunološki posredovani diabetes melitus javio se kod 5 (0,1%) pacijenta, uključujući i 3. stepena kod 3 (< 0,1%) pacijenta i 4. stepena kod 1 (< 0,1%) pacijenta. Vreme do početka bilo je 43 dana (raspon: 29-631 dana). Svih pet pacijenta zahtevala su terapiju insulinom. Upotreba leka IMFINZI je potpuno prekinuta kod jednog pacijenta. Jedan pacijent se oporavio i jedan pacijent se oporavio sa posledicama.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovani dijabetes melitus tip 1 javio se kod 6 (0,3%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 1 (<0,1%) pacijenta i 4. stepena kod 2 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 58 dana (raspon: 7-220 dana). Svim pacijentima bio je neophodan insulin. Lečenje je trajno prekinuto kod 1 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 1 pacijenta.

Imunološki posredovani hipofizitis/hipopituitarizam

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, imunološki posredovani hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 6 (0,1%) pacijenta, uključujući stepen 3 kod 5 pacijenta (0,1%). Vreme do početka za događaje bilo je 85 dana (opseg: 44-225 dana). Tri pacijenta su primila terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno), a kod tri pacijenta primena leka IMFINZI prekinuta je zbog imunološki posredovanog hipofizitisa/hipopituitarizma, dok se povlačenje neželjenih reakcija javilo kod jednog pacijenta.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovani hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 16 (0,7%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 8 (0,4%) pacijenata. Medijana vremena do početka za događaje iznosila je 123 dana (raspon: 63–388 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 8 od 16 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Za četiri pacijenta bila je neophodna i endokrinološka terapija. Lečenje je trajno prekinuto kod 2 pacijenta. Neželjene reakcije su se povukle kod 7 pacijenata.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovani hipofizitis/hipopituitarizam javio se kod 5 (1,1%) pacijenata. Medijana vremena do početka za događaje iznosila je 149 dana (raspon: 27–242 dana). Četiri pacijenta su primila sistemske kortikosteroide, a 1 od 4 je primio terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Za tri pacijenta bila je neophodna i endokrinološka terapija. Neželjena dejstva su se povukla kod 2 pacijenta.

Imunološki posredovani nefritis

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapiji lekom IMFINZI, imunološki posredovani nefritis javio se kod 17 (0,4%) pacijenta, uključujući stepen 3 kod 4 (0,1%) pacijenta i stepen 4 kod 1 pacijenta (< 0,1%). Medijana vremena do početka bila je 84 dana (raspon: 4–393 dana). Dvanaest pacijenta primila su terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno) i jedan pacijent primio je terapiju mikofenolatom. Primena leka IMFINZI je prekinuta kod 7 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 8 pacijenta.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovani nefritis javio se kod 9 (0,4%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 1 (<0,1%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 79 dana (raspon: 39–183 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 7 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod 3 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 5 pacijenata.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovani nefritis javio se kod 4 (0,9%) pacijenta, uključujući 3. stepen kod 2 (0,4%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 53 dana (raspon: 26–242 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 3 od 4 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod 2 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 3 pacijenta.

Imunološki posredovani osip

U bazi objedinjenih podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, imunološki posredovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javio se kod 74 (1,6%) pacijenata, uključujući 3. stepen kod 20 (0,4%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 56 dana (raspon: 4–600 dana). Terapiju kortikosteroidima u visokim dozama primilo je trideset sedam od 74 pacijenta (najmanje 40 mg

prednizona ili ekvivalenta dnevno). Primena leka IMFINZI je prekinuta kod 5 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 46 pacijenata.

Prema bazi objedinjenih podataka o bezbednosti leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), imunološki posredovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 112 (4,9%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 17 (0,7%) pacijenata. Medijana vremena do početka bila je 35 dana (raspon: 1–778 dana).

Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 57 od 112 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Lečenje je trajno prekinuto kod 10 pacijenata. Neželjena dejstva su se povukla kod 65 pacijenata.

U grupi pacijenata sa HCC (n = 462), imunološki posredovani osip ili dermatitis (uključujući pemfigoid) javili su se kod 26 (5,6%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 9 (1,9%) pacijenata, 4. stepena kod 1 (0,2%) pacijenta. Medijana vremena do početka bila je 25 dana (raspon: 2–933 dana). Svi pacijenti su primili sistemske kortikosteroide, a 14 od 26 je primilo terapiju kortikosteroidima u visokim dozama (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Jedan pacijent je primao druge imunosupresive. Lečenje je trajno prekinuto kod 3 pacijenta. Neželjena dejstva su se povukla kod 19 pacijenata.

U DUO-E studiji, od 238 pacijenata koji su lečeni hemioterapijom na bazi platine u kombinaciji sa lekom IMFINZI, nakon čega sledi lečenje lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom (hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib) imunološki posredovani osip se pojavio kod 8 (3,4%) pacijenata, uključujući 2 (0,8%) pacijenta u stepenu 3. Srednje vreme do početka bilo je 155 dana (opseg: 2-308 dan). Svi pacijenti su primili visoke doze kortikosteroida (najmanje 40 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno). Neželjena reakcija se povukla kod svih osam pacijenata.

Reakcije povezane sa infuzijom

U objedinjenoj bazi podataka o bezbednosti monoterapije lekom IMFINZI, reakcije povezane sa infuzijom javile su se kod 70 (1,5%) pacijenata, uključujući 3. stepen kod 6 (0,1%) pacijenata. Nije bilo događaja stepena 4 i 5.

U bazi objedinjenih podataka o bezbednosti primene leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom (n = 2280), reakcije povezane s infuzijom javile su se kod 45 (2,0%) pacijenata, uključujući događaje 3. stepena kod 2 (<0,1%) pacijenta. Nije bilo događaja 4. ili 5. stepena.

U DUO-E studiji, od 238 pacijenata koji su lečeni hemoterapijom na bazi platine u kombinaciji sa lekom IMFINZI, nakon čega sledi lečenje lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom (hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib) reakcije povezane sa infuzijom su se pojave kod 13 (5,5%) pacijenata, uključujući 1 (0,4%) pacijenta stepena 3. Nije bilo događaja stepena 4 ili 5.

Čista aplazija crvenih krvnih ćelija

Čista aplazija crvenih krvnih ćelija (PRCA) je bila prijavljena kada se lek IMFINZI primenjivao u kombinaciji sa olaparibom. U kliničkoj studiji pacijenatkinja sa karcinomom endometrija koje su bile lečene lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom, prevalenca PRCA-a je bila 1,6%. Svi događaji su bili CTCAE stepena 3 ili 4. Događaji su bili podnošljivi nakon prekida primene leka IMFINZI i olapariba. Većina događaja je lečena transfuzijom krvi i imunosupresijom nakon čega je usledio oporavak; nije bilo smrtnih ishoda. Za lečenje videti odeljak 4.4.

Odstupanja u laboratorijskim analizama

Kod pacijenata lečenih lekom IMFINZI u monoterapiji, procenti pacijenata kod kojih je došlo do odstupanja u laboratorijskim analizama 3. ili 4. stepena u odnosu na početne vrednosti bili su sledeći: 3,7% za povećane vrednosti alanin aminotransferaze, 5,7% za povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, 0,9% za povećane vrednosti kreatinina u krvi, 4,8% za povećane vrednosti amilaze i 8,2% za povećane vrednosti lipaze. Udeo pacijenta kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH u odnosu na početnu vrednost sa $\leq$ gornje granice normale (ULN) na bilo koji stepen > ULN bio 20 %,

dok je udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH sa $\geq$ donje granice normale (LLN) na bilo koji stepen ispod donje granice normale ($<$ LLN) bio je 18,2%.

Kod pacijenata lečenih lekom IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom, procenti pacijenata kod kojih je došlo do odstupanja vrednosti laboratorijskih parametara na 3. ili 4. stepenu u odnosu na početne vrednosti bili su sledeći: 4,6% za povećane vrednosti alanin aminotransferaze, 3,9% za povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, 4,6% za povećane vrednosti kreatinina u krvi, 5,7% za povećane vrednosti amilaze i 10,2% za povećane vrednosti lipaze i 3,0% za povećane vrednosti bilirubina. Udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH u odnosu na početnu vrednost sa $\leq$ ULN na bilo koji stepen $>$ ULN bio je 23,1%, dok je udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH sa $\geq$ LLN na bilo koji stepen $<$ LLN bio je 21,6%.

Kod pacijenata lečenih lekom IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine, procenat pacijenata kod kojih je došlo do odstupanja vrednosti laboratorijskih parametara na 3. ili 4. stepen u odnosu na početne vrednosti bili su sledeći: 6,2% za povećane vrednosti alanin aminotransferaze, 5,2% za povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, 4,0% za povećane vrednosti kreatinina u krvi, 9,4% za povećane vrednosti amilaze i 13,6% za povećane vrednosti lipaze. Udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH u odnosu na početnu vrednost sa $\leq$ ULN na vrednosti $>$ ULN bio je 24,8%, dok je udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH sa $\geq$ LLN na vrednosti $<$ LLN bio je 32,9%.

Kod pacijenata lečenih lekom IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom, procenti pacijenata kod kojih je došlo do odstupanja vrednosti laboratorijskih parametara na 3. ili 4. stepen u odnosu na početne vrednosti bili su sledeći: 5,1% za povećane vrednosti alanin aminotransferaze, 5,8% za aspartat aminotransferazu, 1,0% za povećane vrednosti kreatinina u krvi, 5,9% za povećane vrednosti amilaze i 11,3% za povećane vrednosti lipaze. Udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH u odnosu na početnu vrednost sa $\leq$ ULN na vrednosti $>$ ULN bio je 4,2%, dok je udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene TSH sa $\geq$ LLN na vrednosti $<$ LLN bio je 17,2%.

Kod pacijenata koji su lečeni hemioterapijom na bazi platine u kombinaciji sa lekom IMFINZI, nakon čega sledi lečenje lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom (hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib), udeo pacijenata kod kojih je došlo do odstupanja vrednosti laboratorijskih parametara stepena 3 ili 4 u odnosu na početne vrednosti bio je sledeći: 3,8% za povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, 3,4% za povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze i 1,7% za povećanje vrednosti kreatinina u krvi. Udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH u odnosu na početnu vrednost sa $\leq$ ULN na vrednosti $>$ ULN iznosio je 28,6%, dok je udeo pacijenata kod kojih je došlo do promene vrednosti TSH sa $\geq$ LLN na vrednosti $<$ LLN iznosio 20,1%.

Imunogenost

Imunogenost leka IMFINZI u monoterapiji zasniva se na objedinjenim podacima kod 3069 pacijenata lečenih lekom IMFINZI u dozi od 10 mg/kg svake 2 nedelje ili 20 mg/kg svake 4 nedelje kao jedini agens i kod kojih se može procenjivati prisustvo antitela na lek (engl. *anti-drug antibodies*, ADAs). Ukupno je osamdeset četiri pacijenata (2,7%) bilo pozitivno na testovima na prisustvo antitela na lek koja su se razvila tokom lečenja. Neutrališuća antitela (engl. *neutralising antibodies*, nAb) na durvalumab detektovana su kod 0,5% (16/3 069) pacijenata. Prisustvo ADA nije imalo klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku ili bezbednost. Ne postoji dovoljan broj pacijenata kako bi se odredio uticaj ADA na efikasnost.

U više studija faze III, kod pacijenata koji su lečeni lekom IMFINZI u kombinaciji sa drugim terapijskim agensima, kod 0% do 10,1% pacijenata javila su se antitela na lek koja su se razvila tokom lečenja. Neutrališuća antitela na durvalumab su detektovana kod 0% do 1,7% pacijenata koji su lečeni lekom IMFINZI u kombinaciji sa drugim terapijskim agensima. Prisustvo antitela na lek (ADA) nije imalo očigledno dejstvo na farmakokinetiku ili bezbednost.

Stariji pacijenti

Nisu zabeležene opšte razlike u bezbednosti između starijih ($\geq$ 65 godina) i mlađih pacijenata.

Podaci o bezbednosti kod pacijenata od 75 godina i starijih iz studija PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA i NIAGARA su previše ograničeni da bi se doneo zaključak o ovoj populaciji.

Kod pacijenata sa metastatskim NSCLC-om koji su primali terapiju prve linije u studiji POSEIDON prijavljene su neke razlike u bezbednosti između starijih (> 65 godina) i mlađih pacijenata. Podaci o bezbednosti pacijenata starosti 75 godina ili starijim su ograničeni na ukupno 74 pacijenta. Učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija i stopa prekida primene bilo kog od ispitivanih lekova zbog neželjenih reakcija bila je veća kod 35 pacijenata starosti 75 ili starijih koji su lečeni lekom IMFINZI u kombinaciji s tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine (45,7% odnosno 28,6%) nego kod 39 pacijenata starosti od 75 ili starijih koji su primali samo hemioterapiju na bazi platine (35,9% odnosno 20,5%).

Kod pacijenata sa resektabilnim NSCLC-om u studiji AEGEAN prijavljene su neke razlike u bezbednosti između starijih (> 65 godina) i mlađih pacijenata. Podaci o bezbednosti kod pacijenata starosti 75 godina ili starijim su ograničeni na ukupno 86 pacijenta u obe terapijske grupe. Učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija kod pacijenata starosti 75 godina lečenih lekom IMFINZI u kombinaciji s hemioterapijom, veća je u odnosu na pacijente koji su primali samo hemioterapiju (26,5% odnosno 10,8%). Stopa prekida primene zbog neželjenih reakcija, u bilo kojoj studiji, veća je kod pacijenata starosti od 75 ili starijih lečenih lekom IMFINZI u kombinaciji s hemioterapijom, u odnosu na pacijente koji su primali samo hemioterapiju (16,3% odnosno 8,1%).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju durvalumabom. U slučaju predoziranja, pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma neželjenih reakcija, i odmah uvesti odgovarajuću sistemsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; monoklonska antitela i konjugati antitela i leka; PD-1/PDL-1 inhibitori (protein/ligand programirane ćelijske smrti 1).

ATC šifra: L01FF03

Mehanizam dejstva

Ekspresija proteina/liganda programirane ćelijske smrti 1 (engl. *programmed cell death ligand-1*, PD-L1) predstavlja adaptivni imunski odgovor koji pomaže tumorima da izbegnu otkrivanje i eliminaciju od strane imunskog sistema. PD-L1 može biti indukovani inflamatornim signalima (npr. IFN- γ) i može

biti eksprimiran i na tumorskim ćelijama i na ćelijama imunskog sistema povezanim sa tumorom u mikrosredini tumora. PD-L1 blokira funkciju i aktivaciju T-ćelija kroz interakciju sa PD-1 i CD80 (B7.1). Vezujući se za svoje receptore, PD-L1 smanjuje citotoksičnu aktivnost T-ćelija, proliferaciju i stvaranje citokina.

Durvalumab je potpuno humano, imunoglobulin G1 kapa (IgG1κ) monoklonsko antitelo, koje selektivno blokira interakciju PD-L1 sa PD-1 i CD80 (B7.1). Durvalumab ne indukuje ćelijski posredovanu citotoksičnost koja zavisi od antitela (engl. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektivna blokada interakcija PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 poboljšava antitumorske imunske odgovore i povećava aktivaciju T-ćelija.

Kombinacija tremelimumaba, inhibitora CTLA-4 i durvalumaba, inhibitora PD-L1 funkcioniše tako što poboljšava aktivaciju antitumorskih T ćelija i funkcioniše u više faza imunskog odgovora koji dovodi do poboljšanih odgovora protiv tumora. U modelima mišjeg singenetskog tumora, dvostruka blokada PD-L1 i CTLA-4 dovela je do poboljšane antitumorske aktivnosti.

Klinička efikasnost i bezbednost

Doze durvalumaba od 10 mg/kg svake 2 nedelje, 1120 mg svake 3 nedelje ili 1500 mg svake 4 nedelje procenjene su u NSCLC, ES-SCLC kliničkim studijama i kliničkim studijama karcinoma endometrija. Na osnovu modeliranja i simulacije izloženosti, odnosa izloženost-bezbednost i poređenja podataka o efikasnosti tokom izlaganja, ne očekuju se klinički značajne razlike u efikasnosti i bezbednosti između doza durvalumaba od 10 mg/kg svake 2 nedelje, 1120 mg svake 3 nedelje ili 1500 mg svake 4 nedelje.

Resektabilni NSCLC – studija AEGEAN

Efikasnost leka IMFINZI u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine kao neoadjuvatnom terapijom nakon čega se lek IMFINZI primenjuje u monoterapiji nakon hirurške intervencije procenjena je u AEGEAN, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj, multicentričnoj studiji faze III kod pacijenata sa resektabilnim NSCLC.

Sledeći kriterijumi selekcije definišu pacijente sa visokim rizikom od recidiva koji su uključeni u terapijsku indicaciju i odražavaju populaciju pacijenata sa stadijumom IIA do IIIB prema 8. izdanju kriterijuma Američkog zajedničkog komiteta za kancer AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer/UICC*):

- bilo koji pacijent sa tumorom veličine ≥ 4 cm;
- bilo koji pacijent sa N1 ili N2 bolešću (bez obzira na veličinu primarnog tumora), uključujući zahvaćenost limfnih čvorova stadijuma N2 u više različitih regija;
- pacijenti sa višestrukim tumorskim čvorovima u istom režnju ili tumorima koji zahvataju glavnu bronhiju ili tumorima koji se šire u viscelarnu pleuru, zid grudnog koša (uključujući parijetalnu pleuru i tumore superiornog sulkusa), frenikus nerv ili parijetalni perikard; ili tumorima koji su udruženi sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi do hilusnog regiona ili zahvata deo ili celo plućno krilo.

Studija je uključila prethodno nelečene pacijente sa dokumentovanim skvamoznim ili neskvamoznim NSCLC-om i bez prethodnog izlaganja imunološki posredovanoj terapiji, koji su imali funkcionalni status 0 ili 1 prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO)/organizacije ECOG i najmanje jednom RECIST 1.1 (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ciljnom lezijom. Pre randomizacije, status ekspresije PD-L1 tumora je potvrđen korišćenjem VENTANA PD-L1 (SP263) testa.

Studija je isključila pacijente sa aktivnom ili prethodno dokumentovanom autoimunskom bolešću, ili korišćenjem imunosupresivne terapije u roku od 14 dana pre prve doze durvalumaba. Populacija za analizu efikasnosti (pacijenti predviđeni za lečenje, modifikovano (engl. *modified intent-to-treat*, mITT)) je isključila pacijente pozitivne na senzibilizujuće mutacije gena EGFR i na mutacije gena ALK. Nakon izmene protokola, lokalno testiranje na ALK (osim kod skvamozne histologije) i centralno

EGFR testiranje su postali obavezni. U studiji je randomizovan i lečen 51 pacijent sa EGFR mutacijama i 11 pacijenata sa mutacijama gena ALK; međutim, oni nisu uključeni u mITT analizu efikasnosti i ne mogu se izvući pouzdani podaci za te podgrupe pacijenata.

Randomizacija je stratifikovana prema stadijumu bolesti (II naspram III) i prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim ćelijama (engl. *tumour cells*, TC) (TC < 1% naspram TC ≥ 1%).

Posleoperativna radioterapija (PORT) je bila dozvoljena za pacijente kod kojih je bila indikovana prema lokalnim smernicama. PORT je trebalo započeti u roku od 8 nedelja od hirurške intervencije, a adjuvantna terapija durvalumabom/placebom je morala biti započeta u roku od 3 nedelje po završetku PORT-a.

U AEGEAN studiji, 802 pacijenta su randomizovana u odnosu 1:1 da primaju perioperativno lek IMFINZI (grupa 1) ili placebo (grupa 2) u kombinaciji sa neoadjuvantnom hemioterapijom. Prelazak između grupa nije bio dozvoljen.

- 1. grupa: Lek IMFINZI u dozi 1500 mg u kombinaciji sa hemioterapijom svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa pre hirurške intervencije, nakon čega je sledio lek IMFINZI u dozi 1500 mg svake 4 nedelje do najviše 12 ciklusa nakon hirurške intervencije.
- 2. grupa: Placebo u kombinaciji sa hemioterapijom svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa pre hirurške intervencije, nakon čega je sledila primena placeba svake 4 nedelje do najviše 12 ciklusa nakon hirurške intervencije.

U 2 terapijske grupe, pacijenti su primali jedan od sledećih režima hemioterapije na bazi histologije:

- Skvamozni NSCLC
 - Karboplatin + paklitaksel:
Karboplatin AUC 6 sa paklitakselom 200 mg/m² i.v. infuzijom 1. dana svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa.
- Skvamozni NSCLC
 - Cisplatin + gemcitabin:
Cisplatin 75 mg/m² i.v. infuzijom 1. dana svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa i gemcitabin 1250 mg/m² i.v. infuzijom 1. i 8. dana svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa.
- Neskvamozni NSCLC
 - Pemetreksed + cisplatin:
Pemetreksed 500 mg/m² sa cisplatinom 75 mg/m² i.v. infuzijom 1. dana svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa.
- Neskvamozni NSCLC
 - Pemetreksed + karboplatin:
Pemetreksed 500 mg/m² sa karboplatinom AUC 5 i.v. infuzijom 1. dana svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa.

U slučaju loše podnošljivosti, pacijenti su mogli da pređu sa terapije cisplatinom na karboplatin u bilo kom trenutku, a kod pacijenata sa komorbiditetima ili kod kojih se proceni da ne mogu da podnesu cisplatin, karboplatin AUC 5 je mogao biti dat od prvog ciklusa.

Procena tumora po RECIST 1.1 protokolu je rađena na početku i nakon završetka neoadjuvantnog perioda (pre hirurške intervencije). Prvi post-operativni CT/MRI grudnog koša i abdomena (uključujući celu jetru i obe nadbubrežne žlezde) urađen je 5 ± 2 nedelje nakon hirurške intervencije i pre, ali što bliže početku adjuvantne terapije. Procene tumora su zatim sprovedene na svake 12 nedelja (u odnosu na datum hirurške intervencije) do 48. nedelje, zatim na svake 24 nedelje (u odnosu na datum hirurške intervencije) do 192. nedelje (približno 4 godine), a nakon toga na svakih 48 nedelja (u odnosu na datum hirurške intervencije) do RECIST 1.1 definisanog radiološkog PDa, povlačenja pristanka ili smrti. Procena preživljavanja je rađena u 2., 3. i 4. mesecu nakon prekida terapije, a zatim svaka 2 meseca do 12. meseci i potom na svaka 3 meseca.

Primarni parametri praćenja bili su patološki kompletan odgovor (*pathological complete response*, pCR) prema centralnoj, slepoj patološkoj proceni, i preživljavanje bez događaja (engl. *event-free survival*,

EFS) prema centralnoj, nezavisnoj, slepoj proceni (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) bio je ključni sekundarni parametar praćenja.

Analiza efikasnosti je sprovedena kod 740 pacijenata u mITT populaciji: 366 pacijenata u Grupi 1 i 374 u Grupi 2. Početne demografske karakteristike ispitivane populacije bile su sledeće: muškarci (71,6%), žene (28,4%), starost ≥ 65 godina (51,6%), medijana starosti 65 godina (raspon: 30–88), SZO /ECOG status 0 (68,4%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (31,6%), pripadnici bele rase (53,6%), Azijati (41,5%), pripadnici crne rase ili Afroamerikanci (0,9%), američki Indijanci ili domorodac sa Aljaske (1,4%), pripadnici drugih rasa (2,6%), Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci (16,1%), pacijenti koji nisu bili hispanoameričkog ni latinoameričkog porekla (83,9%), sadašnji ili bivši pušači (85,5%), nepušači (14,5%), skvamozna histologija (48,6%) i neskvamozna histologija (50,7%), stadijum II (28,4%), stadijum III (71,6%), ekspresija PD-L1 na $\geq 1\%$ tumorskih ćelija (66,6%), odnosno na $< 1\%$ tumorskih ćelija (33,4%).

U mITT populaciji, 295 (80,6%) pacijenata u Grupi 1 je operisano sa kurativnom namerom, u poređenju sa 302 (80,7%) u Grupi 2. Broj pacijenata koji su primili PORT bio je 26 (7,1%) u Grupi 1 i 24 (6,4%) u Grupi 2.

U primarnoj (predefinisanoj) EFS analizi (DCO: 10. novembar 2022.), sa zrelošću analize od 31,9% i medijanom praćenja EFS kod cenzurisanih pacijenata od 11,7 meseci, studija je pokazala statistički značajno poboljšanje u grupi koja je primala lek IMFINZI u odnosu na grupu koja je primala placebo [HR=0,68 (95% CI: 0,53, 0,88), $p=0,003902$].

U ažuriranoj (predefinisanoj) EFS analizi (DCO: 10. maj 2024.), medijana praćenja EFS kod cenzurisanih pacijenata bila je 25,9 meseci. U ovoj analizi, OS nije formalno testiran na statističku značajnost; HR za OS bio je 0,89 (95% CI: 0,70, 1,14) za grupu koja prima lek IMFINZI u poređenju sa grupom koja prima placebo.

Tabela 5. Rezultati efikasnosti u studiji AEGEAN (mITT populacija)

Tabela 3: Rezultati učinkovitosti u studiji AEGEAN (HR i p-populacija)		
	Lek IMFINZI + hemioterapija (N=366)	Placebo + hemioterapija (N=374)
EFS ^{a,c}		
Broj događaja, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
Medijana EFS (95% CI) (meseci)	ND (42,3; ND)	30 (20,6; ND)
Odnos rizika (engl. <i>hazard ratio</i> , HR) (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)	
pCR ^{a,b,c}		
Broj pacijenata sa odgovorom	63	16
Stopa odgovora, % (95% CI)	17,21 (13,49; 21,48)	4,28 (2,46; 6,85)
Razlika u proporcijama, % (95% CI)	12,96 (8,67; 17,57)	

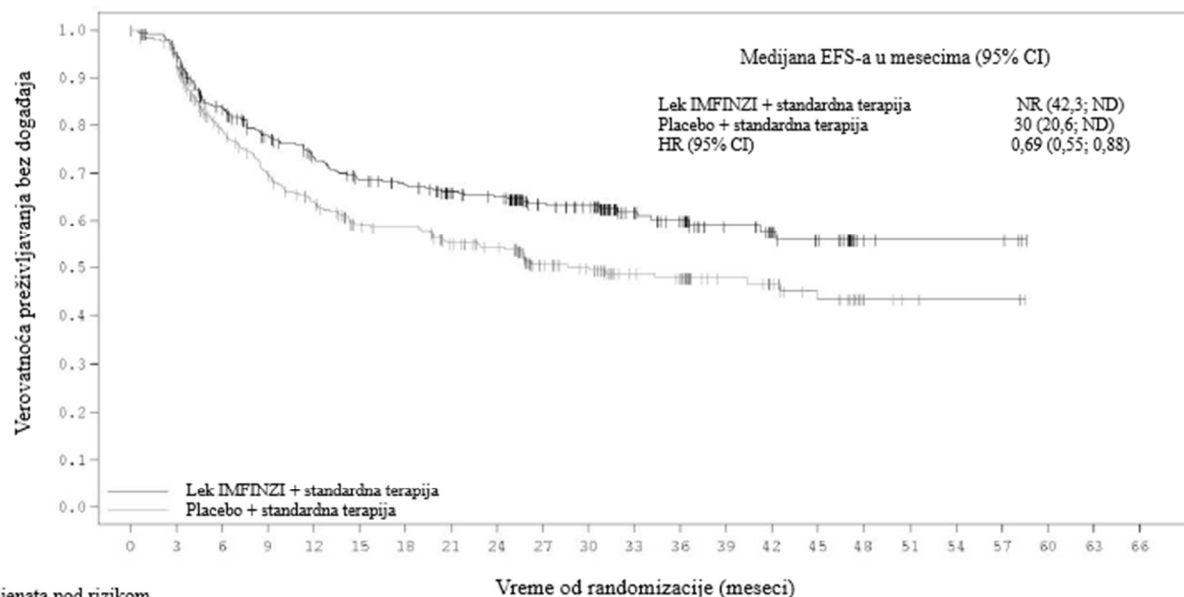
^a Rezultati su zasnovani na ažuriranoj (predefinisanoj) analizi EFS (DCO: 10. maj 2024.) i konačnoj analizi pCR (DCO: 10. novembar 2022.).

^b Na osnovu predefinisane interimske analize pCR (DCO: 14. januar 2022.) na uzorku od $n=402$, stopa pCR je bila statistički značajna ($p=0,000036$) u poređenju sa nivoom značajnosti od 0,0082%

^c Dvostrana p-vrednost za pCR izračunata je na osnovu stratifikovanog CMH testa. Dvostrana p-vrednost za EFS izračunata je na osnovu stratifikovanog log-rank testa. Stratifikacioni faktori uključivali su početne vrednosti PD-L1 i stadijum bolesti. Granica za proglašavanje statističke značajnosti za svaki od parametara praćenja efikasnosti utvrđena je pomoću *Lan-DeMets* funkcije raspodele alfa, koja približno odgovara *O'Brien Fleming* pristupu (EFS=0,9899%, pCR=0,0082%, dvostrano).

ND – nije dostignuto.

Slika 1. Kaplan-Meier-ova kriva EFS prema analizi ažuriranih podataka (DCO: 10. maj 2024.)



Broj pacijenata pod rizikom

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

NSCLC – PACIFIC studija

Efikasnost leka IMFINZI procenjena je u studiji PACIFIC, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj studiji kod 713 pacijenata sa lokalno uznapredovalim neresektibilnim NSCLC.

Pacijenti su primili najmanje 2 ciklusa definitivne hemioterapije na bazi platine, sa radioterapijom u periodu od 1 do 42 dana pre početka studije i imali su vrednost funkcionalnog ECOG statusa od 0 ili 1. Ukupnu dozu zračenja od 54 do 66 Gy primilo je 92% pacijenata. Iz studije su isključeni pacijenti kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon hemio-radioterapije, pacijenti sa prethodnom izloženosti bilo kom anti-PD-1 ili anti-PD-L1 antitelu, pacijenti sa aktivnom ili prethodnom dokumentovanom autoimunskom bolešću u periodu od 2 godine od početka studije; imunodeficijencijom u anamnezi; teškim imunološki posredovanim neželjenim reakcijama u anamnezi; medicinskim stanjima zbog kojih je bila neophodna sistemska imunosupresija, osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida; pacijenti sa aktivnom tuberkulozom ili hepatitisom B ili C ili HIV infekcijom ili pacijenti koji su primili živu atenuisanu vakcinu u periodu od 30 dana pre ili nakon početka terapije lekom IMFINZI. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 da primaju dozu od 10 mg/kg leka IMFINZI (n = 476) ili 10 mg/kg placeba (n = 237) putem intravenske infuzije svake 2 nedelje najduže 12 meseci ili do neprihvatljive toksičnosti ili potvrđene progresije bolesti. Randomizacija je stratifikovana po polu, starosti (<65 godina prema ≥ 65 godina) i pušačkom statusu (pušači prema nepušačima). Pacijentima kod koji je bolest bila pod kontrolom nakon 12 meseci, pružena je mogućnost da ponovo budu lečeni nakon progresije bolesti. Procene tumora vršene su svakih 8 nedelja tokom prvih 12 meseci, a onda svakih 12 nedelja.

Pacijenti su uključivani bez obzira na nivo ekspresije PD-L1 njihovog tumora. Gde je to bilo moguće, arhivski uzorci tumorskog tkiva uzeti pre hemio-radioterapije bili su retrospektivno testirani na ekspresiju PD-L1 na tumorskim ćelijama (engl. *tumour cells*, TC) pomoću testa VENTANA PD-L1 (SP263) IHC. Od 713 randomizovanih pacijenata, kod 63% pacijenata postojao je uzorak tkiva dovoljnog kvaliteta i kvantiteta za određivanje ekspresije PD-L1, a kod 37% pacijenata PD-L1 status je bio nepoznat.

Demografski podaci i početne karakteristike bolesti bile su dobro ujednačene među ispitivanim grupama. Osnovni demografski podaci sveukupne ispitivane populacije bili su sledeći: muškarci (70%), starosti ≥ 65 godina (45%), starosti ≥ 75 godina (8%), pripadnici bele rase (69%), Azijati (27%), ostali

(4%), aktivni pušači (16%), bivši pušači (75%), nepušači (9%), vrednost funkcionalnog ECOG statusa 0 (49%), vrednost funkcionalnog ECOG statusa 1 (51%). Karakteristike bolesti bile su sledeće: IIIA stadijum (53%), IIIB stadijum (45%), histološke podgrupe skvamozni (46%), neskvamozni (54%). Od 451 pacijenta za koje su bili dostupni podaci o ekspresiji PD L1, njih 67% je bilo TC $\geq$ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC $\geq$ 25% (35%)] i 33% je bilo TC <1%.

Dva primarna parametra praćenja efikasnosti bili su preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) za lek IMFINZI u poređenju sa placebo. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključivali su PFS nakon 12 meseci (PFS 12) i 18 meseci (PFS 18) od randomizacije i vreme od randomizacije do druge progresije (PFS2). PFS je bilo procenjeno putem BICR (engl. *Blinded Independent Central Review*) uz primenu RECIST 1.1 (engl. *Response evaluation Criteria in Solid Tumours*).

Studija je pokazala statistički značajno poboljšanje PFS u grupi koja je primala lek IMFINZI u poređenju sa grupom koja je primala placebo [*hazard ratio* (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65), $p < 0,0001$]. Studija je pokazala statistički značajno poboljšanje OS u grupi koja je primala lek IMFINZI u poređenju sa grupom koja je primala placebo [HR = 0,68 (95% CI: 0,53, 0,87), $p = 0,00251$].

U analizi praćenja koja je trajala 5 godina, sa medijanom trajanja praćenja od 34, 2 meseca, i dalje je bilo zabeleženo poboljšanje OS-a i PFS-a kod primene leka IMFINZI u odnosu na placebo. Rezultati OS-a i PFS-a iz primarne analize i analize tokom praćenja prikazani su u Tabeli 6.

Tabela 6. Rezultati efikasnosti u studiji PACIFIC

	Primarna analiza ^a		Analiza praćenja koja je trajala 5 godina ^b	
	Lek IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	Lek IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Broj smrtnih slučajeva (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Medijana (meseci) (95% CI)	ND (34,7; ND)	28,7 (22,9; ND)	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)	
Dvostrana p-vrednost	0,00251			
OS nakon 24 meseci (%) (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%)
p-vrednost	0,005			
OS nakon 48 meseci (%) (95% CI)			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
OS nakon 60 meseci (%) (95% CI)			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
PFS				
Broj događaja (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)

	Primarna analiza ^a		Analiza praćenja koja je trajala 5 godina ^b	
	Lek IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	Lek IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
Medijana PFS (meseći) (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)	
p-vrednost	p < 0,0001			
PFS nakon 12 meseci (%) (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 nakon 18 meseci (%) (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 nakon 48 meseci (%) (95% CI)			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
PFS nakon 60 meseci (%) (95% C			33,1% (28,0%; 38,2%)	19,0% (13,6%; 25,2%)
PFS2^c				
Medijana PFS (meseći) (95% CI)	28,3 (25,1; 34,7)	17,1 (14,5; 20,7)		
HR (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)			
p-vrednost	p < 0,0001			

^a Datum preseka prikupljanja podataka za primarnu analizu PFS-a bio je 13. februar 2017. Datum preseka prikupljanja podataka za primarnu analizu OS i PFS2 bio je 22. mart 2018.

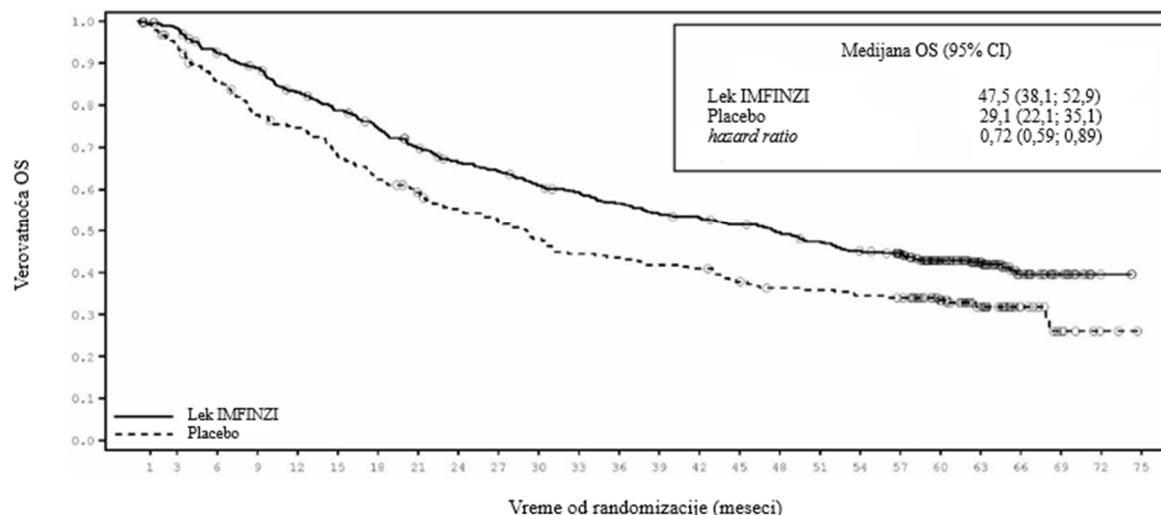
^b Datum preseka za prikupljanje podataka za analizu studije praćenja OS-a i PFS-a bio je 11. januar 2021.

^c PFS2 se definiše kao vreme od datuma randomizacije do datuma druge progresije (definisano lokalnom standardnom kliničkom praksom) ili smrti.

ND: Nije dostignuto.

Kaplan-Majerova krive OS-a i PFS-a iz 5to godišnje analize studije praćenja prikazane su na slikama 2 i 3.

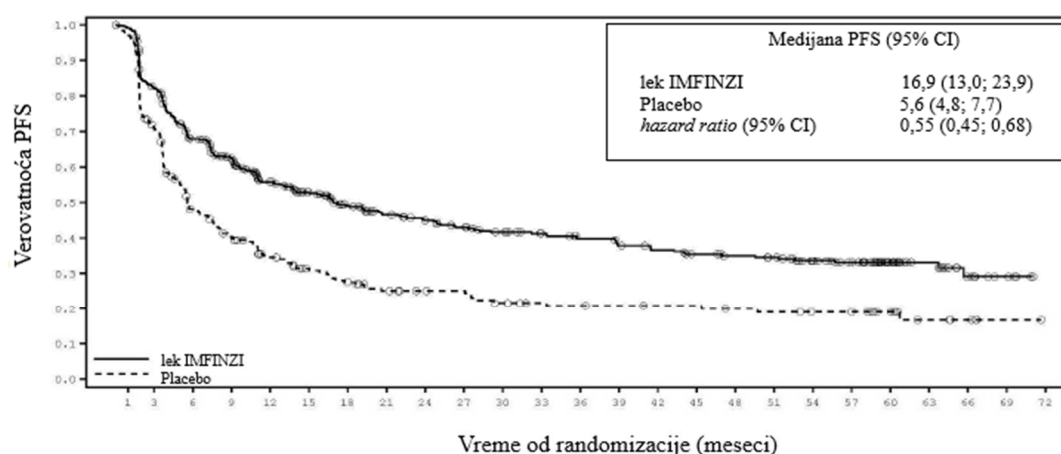
Slika 2. Kaplan-Meier-ova kriva OS



Broj pacijenata pod rizikom

Meseci	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
Lek 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

Slika 3. Kaplan-Meier-ova kriva PFS



Broj pacijenata pod rizikom

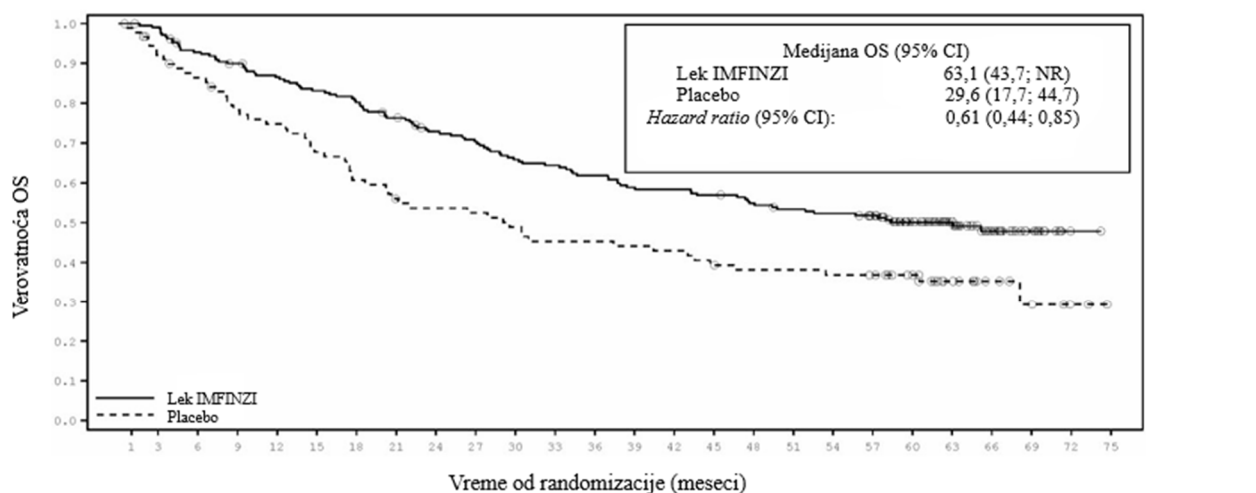
Meseci	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
lek IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

Poboljšanja PFS i OS u korist pacijenata koji su primali lek IMFINZI u poređenju sa onima koji su primali placebo konzistentno su zabeležena u svim analiziranim unapred definisanim podgrupama, uključujući etničku pripadnost, starost, pol, pušenje u anamnezi, status mutacije EGFR i histologiju.

Post-hoc analiza podgrupa prema ekspresiji PD-L1

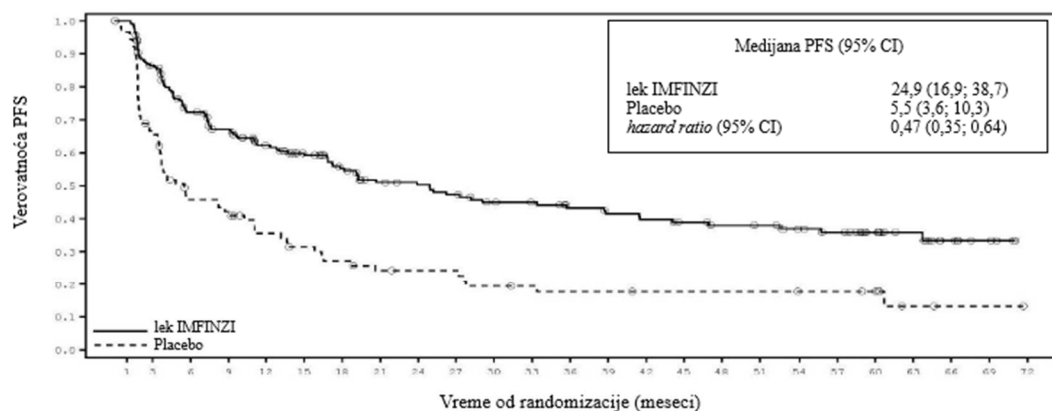
Dodatne analize podgrupe sprovedene su kako bi se procenila efikasnost prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 ($\geq 25\%$, 1–24%, $\geq 1\%$, $<1\%$) i za pacijente čiji status PD-L1 nije moguće ustanoviti (nepoznat PD-L1). Rezultati PFS i OS iz studije praćenja u trajanju od 5 godina (*Follow up* studije) predstavljeni su na slikama 4, 5, 6 i 7.

Slika 4. Kaplan-Meier-ova kriva OS za PD-L1 TC $\geq 1\%$



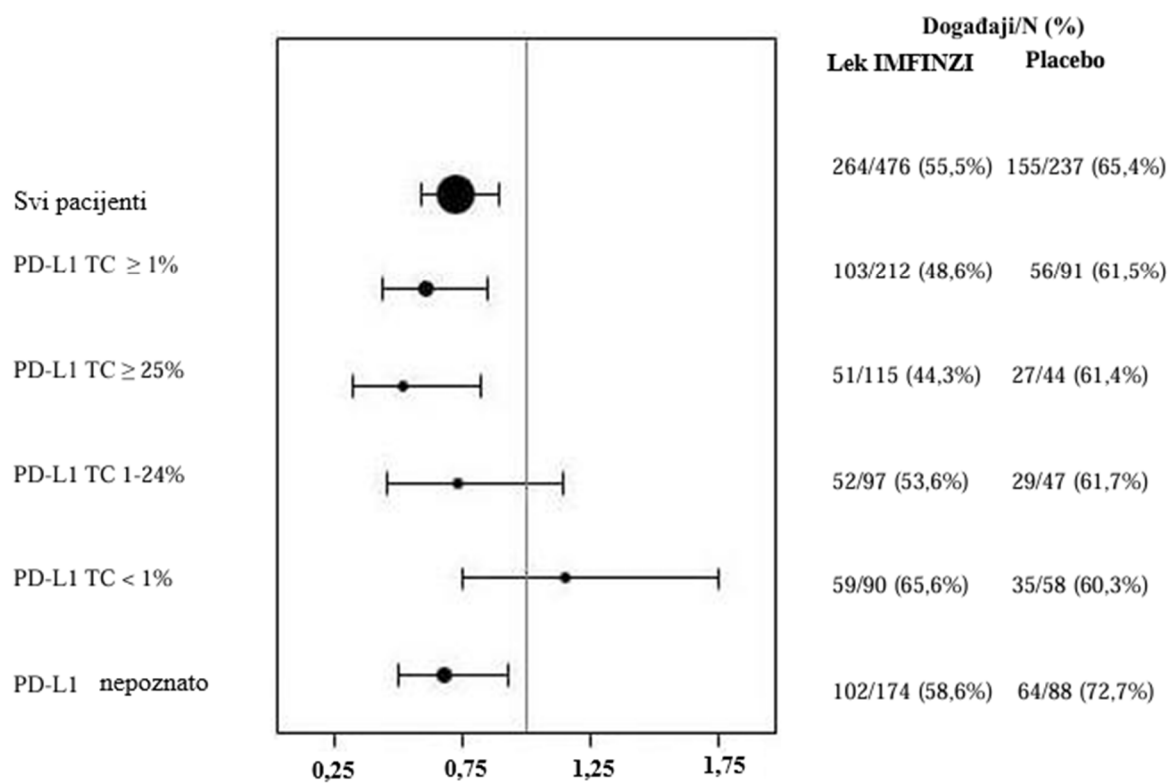
Broj pacijenata pod rizikom																											
Meseci	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	
Lek IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	124	118	117	114	109	105	103	98	74	52	29	14	1	0	
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33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

Slika 5. Kaplan-Majerova kriva PFS za PD-L1 TC $\geq 1\%$

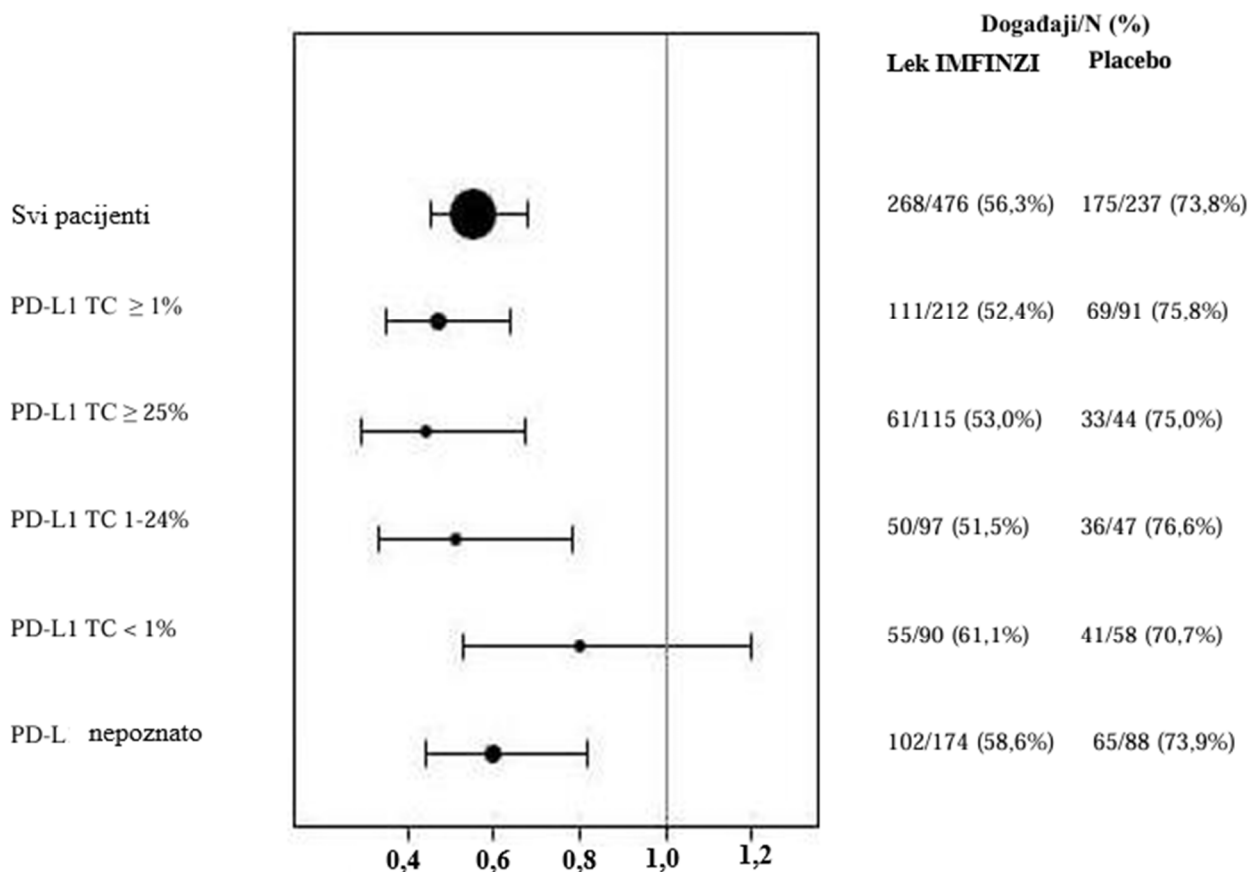


Broj pacijenata pod rizikom																											
Meseci	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72		
Lek IMFINZI	212	175	142	127	107	95	82	70	67	63	57	55	50	47	45	42	39	38	34	31	22	15	8	4	0		
Placebo	91	59	38	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	9	9	8	8	7	2	1	1	0		

Slika 6. Grafikon raspona pouzdanosti OS-a prema ekspresiji PD-L1



Slika 7. Grafikon raspona pouzdanosti PFS prema ekspresiji PD-L1



Sveukupno, bezbednosni profil durvalumaba u podgrupi sa PD-L1 TC $\geq 1\%$ bio je u skladu sa onim u ITT populaciji (engl. *intent-to-treat*, ITT), kao i onaj u podgrupi sa ekspresijom PD-L1 na <1% tumorskih ćelija (PD-L1 TC < 1%).

Ishodi koje su prijavljivali pacijenti

Simptomi koje su prijavljivali pacijenti, funkcija i kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. *health-related quality of life*, HRQoL), prikupljani su uz primenu EORTC QLQ-C30 i njegovog modula za karcinom pluća (EORTC QLQ-LC13). LC13 i C30 su procenjivani na početku, svake 4 nedelje tokom prvih 8 nedelja, a nakon toga svakih 8 nedelja sve do završetka perioda lečenja ili trajnog prekida terapije lekom IMFINZI zbog toksičnosti ili progresije bolesti.

Komplijansa je bila slična između grupe koja je primala lek IMFINZI i grupe koja je primala placebo (sveukupno 83% prema 85,1%, prema popunjenim formularima koje je bilo moguće proceniti).

Na početku nisu zabeležene razlike u simptomima koje su prijavljivali pacijenti, funkciji i HRQoL između grupe koja je primala lek IMFINZI i grupe koja je primala placebo. Tokom čitavog trajanja studije, do 48. nedelje, nije bilo klinički značajne razlike između grupe koja je primala lek IMFINZI i grupe koja je primala placebo u pogledu simptoma, funkcionisanja i HRQoL (procenjeno na osnovu razlike koja je iznosila ili bila veća od 10 poena).

Studija NSCLC – POSEIDON

POSEIDON je bila studija dizajnirana za procenu efikasnosti leka IMFINZI primenjenog sa tremelimumabom ili bez njega u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine. POSEIDON je bila randomizovana, otvorena, multicentrična studija u koju su bila uključena 1013 pacijenata sa metastatskim

NSCLC-om čiji tumori nisu imali senzibilizujuće mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) ni genomske promene u kinazi anaplastičnog limfoma (ALK).

Pacijenti sa histološki ili citološki dokumentovanim metastatskim NSCLC-om bili su podobni za uključivanje. Pacijenti nisu ranije primali hemioterapiju niti su imali bilo koju drugu sistemsku terapiju za metastatski NSCLC. Pre randomizacije pacijenti su imali tumorski PD-L1 status potvrđen testom Ventana PD-L1 (SP263). Pacijenti su pri uključivanju u ispitivanje imali funkcionalni status 0 ili 1 prema kriterijima Svetske zdravstvene organizacije (SZO)/organizacije ECOG.

U kliničku studiju nisu bili uključeni pacijenti koji su imali aktivnu ili prethodno dokumentovanu autoimunska bolest; aktivne i/ili nelečene metastaze na mozgu; imunodefijenciju u anamnezi; primenu sistemske imunosupresije tokom 14 dana pre početka primene leka IMFINZI ili tremelimumaba, osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida; aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju ili pacijenti koji su primili živu atenuisanu vakcinu u periodu od 30 dana pre ili nakon početka terapije lekom IMFINZI i/ili tremelimumabom (videti odeljak 4.4).

Randomizacija je stratifikovana prema ekspresiji PD-L1 tumorskih ćelija (TC) (TC > 50% u odnosu na TC <50%), stadijumu bolesti (Stadijum IVA prema Stadijumu IVB, prema 8. izdanju Američke komisije za kancer) i histologiji (neskvamozni u odnosu na skvamozni).

Pacijenti su randomizovani u odnosu 1 : 1 : 1 za primanje:

- 1. grupa: Lek IMFINZI u dozi 1500 mg u kombinaciji sa tremelimumabom u dozi od 75 mg i hemioterapijom na bazi platine svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa, nakon čega je sledio lek IMFINZI u dozi od 1500 mg svake 4 nedelje kao monoterapija. Peta doza leka tremelimumab u dozi od 75 mg data je u 16. nedelji zajedno sa 6. dozom leka IMFINZI.
- 2. grupa: Lek IMFINZI u dozi od 1500 mg i hemioterapijom na bazi platine svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa, nakon čega je sledio lek IMFINZI u dozi 1500 mg svake 4 nedelje kao monoterapija.
- 3. grupa: Hemioterapija na bazi platine svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa. Pacijenti su mogli da prime 2 dodatna ciklusa (ukupno 6 ciklusa nakon randomizacije) ako je to bilo klinički indikovano prema proceni ispitivača.

U 3 terapijske grupe, pacijenti su primali jedan od sledećih režima hemioterapije na bazi histologije:

- Neskvamozni NSCLC
 - Pemetreksed 500 mg/m² sa karboplatinom AUC 5–6 ili cisplatinom 75 mg/m² na 3 nedelje. Osim ako ispitivač nije naveo kontraindikaciju, mogla je biti primenjena terapija održavanja pemetreksedom.
- Skvamozni NSCLC
 - Gemcitabin 1000 ili 1250 mg/m² 1. i 8. dana sa cisplatinom 75 mg/m² ili karboplatinom AUC 5-6 1. dana svake 3 nedelje.
- Neskvamozni ili skvamozni NSCLC
 - Nab-paklitaksel 100 mg/m² 1, 8. i 15. dana sa karboplatinom AUC 5-6 1. dana svake 3 nedelje.

Tremelimumab je primenjivan u najviše 5 doza, osim u slučaju progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Lek IMFINZI i terapija održavanja pemetreksedom zavisno od histoloških karakteristika bolesti (kad je to bilo primenjivo) nastavili su da se primenjuju do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Procene tumora vršene su 6. i 12. nedelje nakon randomizacije, a zatim svakih 8 nedelja do potvrđene objektivne progresije bolesti. Procene preživljavanja vršene su svaka 2 meseca nakon trajnog prekida primene terapija.

Dualni primarni parametri praćenja studije bile su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) za lek IMFINZI + hemioterapija na bazi platine u odnosu na primenu samo hemioterapije na bazi platine. Ključni sekundarni parametri praćenja studije bile su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) za lek IMFINZI + tremelimumab + hemioterapija na bazi platine u odnosu na primenu samo hemioterapije na bazi platine. Sekundarni parametri praćenja bili su

stopa potvrđenog objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *Duration of Response*, DoR). PFS, ORR i DoR su bile procenjene BICR prema RECIST v1.1.

Demografski podaci i početne karakteristike bolesti bile su dobro uravnotežene među ispitivanim grupama. Početne demografske karakteristike celokupne ispitivane populacije bile su sledeće: muškarci (76,0%), starost ≥ 65 godina (47,1%), starost ≥ 75 godina (11,3%), medijana starosti 64 godine (raspon: 27–87 godina), pripadnici bele rase (55,9%), Azijci (34,6%), pripadnici crne rase ili Afroamerikanci (2,0%), ostali (7,6%), pacijenti koji nisu bili hispanoameričkog ni latinoameričkog porekla (84,2%), aktivni ili bivši pušači (78,0%), funkcionalni SZO/ECOG status 0 (33,4%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (66,5%).

Karakteristike bolesti bile su sledeće: Stadijum IVA (50,0%), stadijum IVB (49,6%), histološke podgrupe skvamozni (36,9%), neskvamozni (62,9%), metastaze na mozgu (10,5%), ekspresija PD-L1 na $\geq 50\%$ tumorskih ćelija (28,8%), ekspresija PD-L1 na $< 50\%$ tumorskih ćelija (71,1%).

U studiji je pokazano statistički značajno poboljšanje OS kombinacijom lek IMFINZI + tremelimumab + hemioterapija na bazi platine u poređenju sa samo hemioterapijom na bazi platine. Lek IMFINZI + tremelimumab + hemioterapija na bazi platine pokazali su statistički značajno poboljšanje PFS u poređenju sa samo hemioterapijom na bazi platine. Sažetak rezultata prikazan je u nastavku.

Tabela 7. Rezultati efikasnosti za studiju POSEIDON

	1. grupa: Lek IMFINZI + tremelimumab + hemioterapija na bazi platine (n = 338)	3. grupa: Hemioterapija na bazi platine (n = 337)
OS ^a		
Broj smrtnih slučajeva (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medijana OS (meseci) (95% CI)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (95% CI) ^b	0,77 (0,650; 0,916)	
p-vrednost ^c	0,00304	
PFS ^a		
Broj događaja (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medijana PFS (meseci) (95% CI)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (95% CI) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
p-vrednost ^c	0,00031	
ORR n (%) ^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
Potpuni odgovor n (%)	2 (0,6)	0
Delimičan odgovor n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medijana DoR (meseci) (95% CI) ^{d,e}	9,5 (7,2; ND)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analiza PFS na datum preseka prikupljanja podataka 24. jula 2019. godine (medijana praćenja je 10,15 meseci). Analiza OS na datum preseka prikupljanja podataka 12. mart 2021. godine (medijana praćenja je 34,86 meseci). Granične vrednosti za utvrđivanje delotvornosti (1. grupa u odnosu na 3. grupu: PFS 0,00735; OS 0,00797; dvostrani test) određene su na osnovu *Lan-DeMetsove* funkcije raspodele alfa greške koja približno odgovara *O'Brien-Flemingov*-om pristupu. PFS je procenjen BICR prema RECIST v1.1.

^b HR se dobijaju na osnovu Cox pH modela stratifikovanog prema PD-L1, histologiji i stadijumu bolesti.

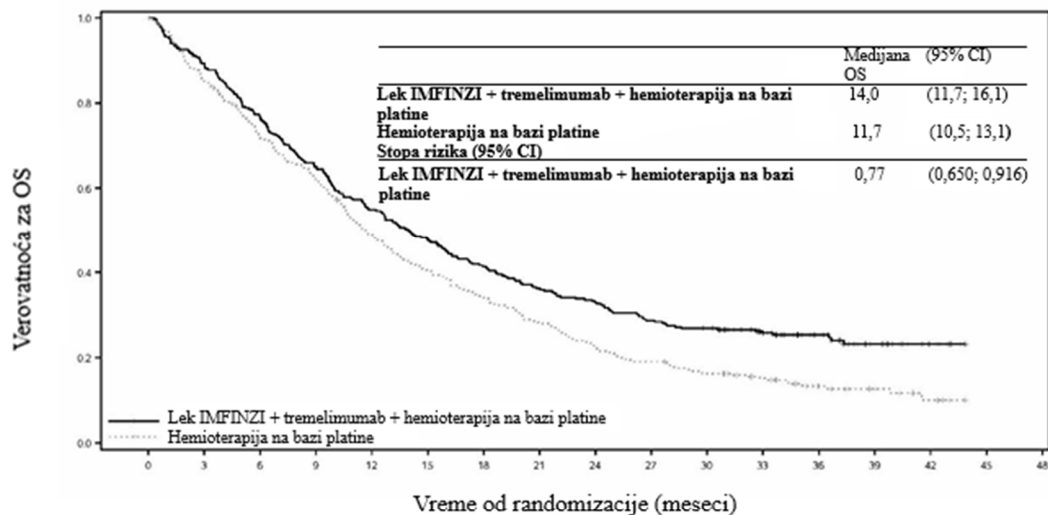
^c dvostrana p-vrednost zasnovana na log-rank testu stratifikovana prema PD-L1, histologiji i stadijumu bolesti.

^d Potvrđeni objektivni odgovor.

^e Post-hoc analiza.

ND = nije postignuto, CI = interval pouzdanosti.

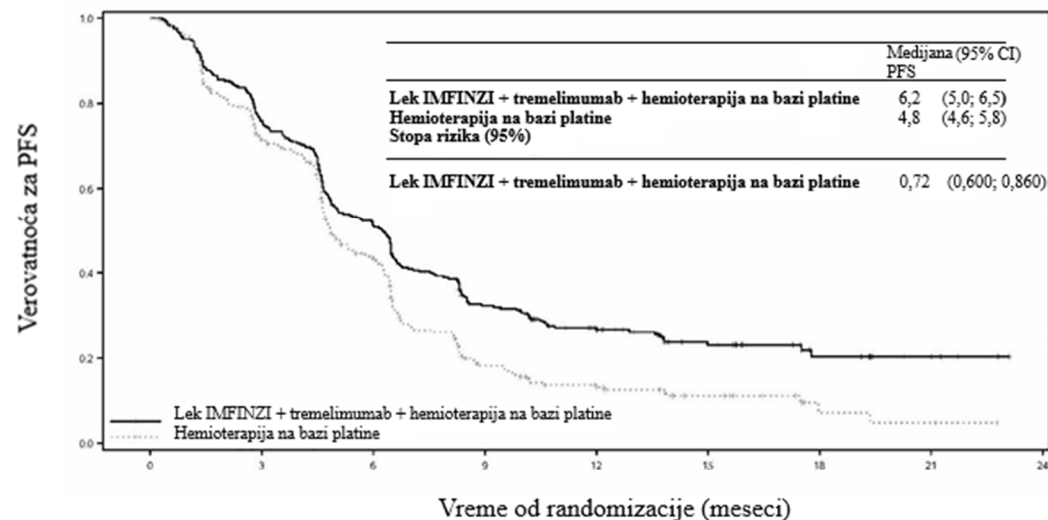
Slika 8. Kaplan - Meier-ova kriva OS



Broj pacijenata u riziku

Meseci	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Lek IMFINZI + tremelimumab + hemioterapija na bazi platine	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Hemioterapija na bazi platine	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Slika 9. Kaplan - Meier-ova kriva PFS

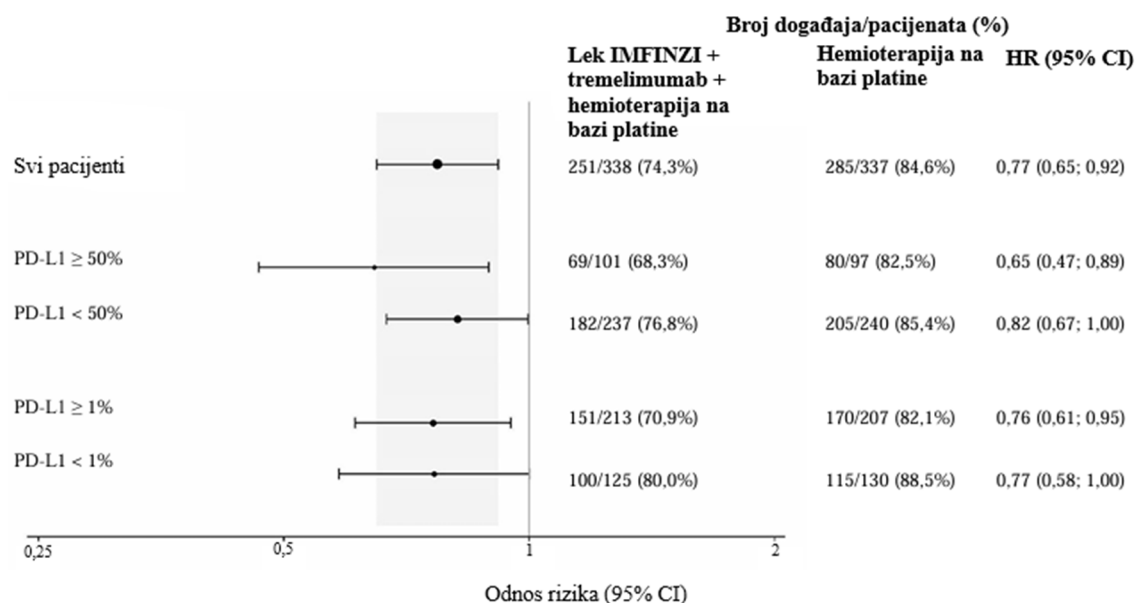


Broj pacijenata u riziku

Meseci	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Lek IMFINZI + tremelimumab + hemioterapija na bazi platine	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Hemioterapija na bazi platine	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Na Slici 10 sažeto su prikazani rezultati efikasnosti OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 u analizama unapred utvrđenih podgrupa.

Slika 10. Grafikon raspona pouzdanosti OS prema ekspresiji PD-L1 za lek IMFINZI + tremelimumab + hemioterapija na bazi platine u odnosu na hemioterapiju na bazi platine



Starija populacija

Ukupno 75 pacijenata starosti 75 godina i starijih bilo u grupama koje su primale lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom i hemioterapijom (n = 35) i samo hemioterapiju na bazi platine (n = 40) u studiji POSEIDON. Eksploratorna HR od 1,05 (95% CI: 0,64, 1,71) za OS zabeležena je za lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine u poređenju sa hemioterapijom na bazi platine u toj ispitivanoj podgrupi. Zbog eksploratorne prirode te analize podgrupa ne mogu se doneti nikakvi konačni zaključci, ali se preporučuje oprez kad se razmatra primena tog režima kod starijih pacijenata.

SCLC –ADRIATIC studija

Kako bi se procenila efikasnost leka IMFINZI sa ili bez tremelimumaba, dizajnirana je studija ADRIATIC. ADRIATIC bila je randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana, multicentrična studija sa 730 pacijenta sa histološki ili citološki potvrđenim LS-SCLC (stadijuma I do III prema 8. izdanju kriterijuma Američkog zajedničkog komiteta za kancer (engl. *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)) kojima bolest nije uznapredovala nakon istovremene hemio-radioterapije. Pacijenti sa bolešću stadijuma I ili II morali su da budu neoperabilni prema proceni ispitivača. Pacijenti su trebali da završe 4 ciklusa konačne hemio-radioterapije na bazi platine, i to u dozi od 60-66 Gy jednom dnevno tokom 6 nedelja ili 45 Gy dva puta na dan tokom 3 nedelje, 1 do 42 dana pre primene prve doze ispitivane terapije. Prema proceni ispitivača, pacijenti su mogli biti podvrgnuti profilaktičkom zračenju mozga (PCI) nakon hemio-radioterapije, 1 do 42 dana pre primene prve doze ispitivane terapije. Pacijenti su pri uključivanju u ispitivanje imali funkcionalni status 0 ili 1 prema kriterijima Svetske zdravstvene organizacije (SZO)/organizacije ECOG.

U studiju nisu bili uključeni pacijenti s aktivnom ili prethodnoj dokumentovanom autoimunskom bolešću u periodu od 5 godina od početka studije; primarnom imunodeficijencijom u anamnezi; pacijenata koji su u anamnezi imali pneumonitis ≥ 2 . stepena ili aktivnu tuberkulozu ili hepatitis B ili C ili HIV infekciju kao i pacijenti s aktivnom intersticijalnom bolešću pluća. Pacijenti s kombinovanim histološkim karakteristikama SCLC i NSCLC takođe su bili isključeni iz studije.

Randomizacija je stratifikovana prema stadijumu bolesti (I/II naspram III) i primeni PCI (da ili ne). Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1:1 u jednu od sledećih grupa:

- 1. Grupa: Lek IMFINZI 1500 mg + placebo svake 4 nedelje tokom 4 ciklusa, a zatim lek IMFINZI 1500 mg svake 4 nedelje.
- 2. Grupa: placebo + drugi placebo svake 4 nedelje tokom 4 ciklusa, a zatim jedan placebo svake 4 nedelje.
- 3. Grupa: Lek IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg svake 4 nedelje tokom 4 ciklusa, a zatim lek IMFINZI 1500 mg svake 4 nedelje.

Kad je u sve tri grupe randomizovano 600 pacijenata, završena je randomizacija u grupi 3, a sledećih 130 pacijenata randomizovano je u odnosu 1:1 u grupu 1 ili 2 pa su primali ili lek IMFINZI u dozi od 1500 mg svake 4 nedelje ili placebo svake 4 nedelje.

Terapija se nastavila do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 meseca. Procene tumora vršene su svakih 8 nedelja tokom prve 72 nedelje, zatim svakih 12 nedelja do 96. nedelje i nakon toga svake 24 nedelje.

Demografski podaci i početne karakteristike bolesti bile su dobro uravnotežene između ispitivanih grupa. Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti u grupama koje su primale lek IMFINZI odnosno placebo bile su sledeće: muškarci (69,1%), starost ≥ 65 godina (39,2%), pripadnici bele rase (50,4%), pripadnici crne rase ili Afroamerikanci (0,8%), Azijati (47,5%), ostali (1,3%), Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci (4,2%), aktivni pušači (22,3%), bivši pušači (68,5%), nepušači (9,2%), funkcionalni SZO/ECOG status 0 (48,7%), funkcionalni SZO/ECOG status 1 (51,3%), stadijuma I (3,6%), stadijuma II (9,1%), stadijuma III (87,4%).

Svi pacijenti su pre randomizacije primali hemioterapiju na bazi platine (cisplatin-etopozid: 66,2%, karboplatin-etopozid: 33,8%); 72,1% bolesnika primalo je radioterapiju jednom dnevno (od kojih je njih 92,4% primalo ≥ 60 i ≤ 66 Gy jednom dnevno); 27,9% primalo je radioterapiju dva puta na dan (od kojih je njih 96,6% primalo 45 Gy dva puta na dan), a 53,8% pacijenata primalo je PCI. Odgovori na hemoradioterapiju bili su: potpun odgovor (12,3%), delimičan odgovor (73,8%), stabilna bolest (14,0%).

Dualni primarni parametri praćenja studije bili su ukupno preživljavanje (OS) i preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) za lek IMFINZI u odnosu na placebo. Sekundarni parametri praćenja bili su stopa potvrđenog objektivnog odgovora (ORR) za lek IMFINZI u odnosu na placebo. PFS i ORR su bile procenjene BICR prema RECIST v1.1.

Planirana interim (primarna) analiza podataka iz studije pokazala je statistički značajno poboljšanje OS i PFS uz terapiju lekom IMFINZI u odnosu na placebo. Videti Tabelu 8 i Slike 11 i 12.

Tabela 8. Rezultati efikasnosti u studiji ADRIATIC

	Grupa 1: lek IMFINZI (n=264)	Grupa 2: placebo (n=266)
OS ^a		
Broj smrtnih slučajeva (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Medijana OS (meseci) (95% CI) ^b	55,9 (37,3; ND)	33,4 (25,5; 39,9)
HR (95% CI) ^c	0,73 (0,569; 0,928)	
p-vrednost ^d	0,01042	
PFS ^e		
Broj događaja (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
Medijana PFS (meseci) (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)	
p-vrednost ^d	0,01608	

^a Medijana vremena praćenja OS kod cenzuriranih pacijenata bila je 37,19 meseci u grupi koja je primala lek IMFINZI odnosno 37,24 meseca u grupi koja je primala placebo.

^b Izračunato *Kaplan – Meier*-ovom metodom. Intervali pouzdanosti za medijanu dobijeni su *Brookmeyer-Crowley*-evom metodom.

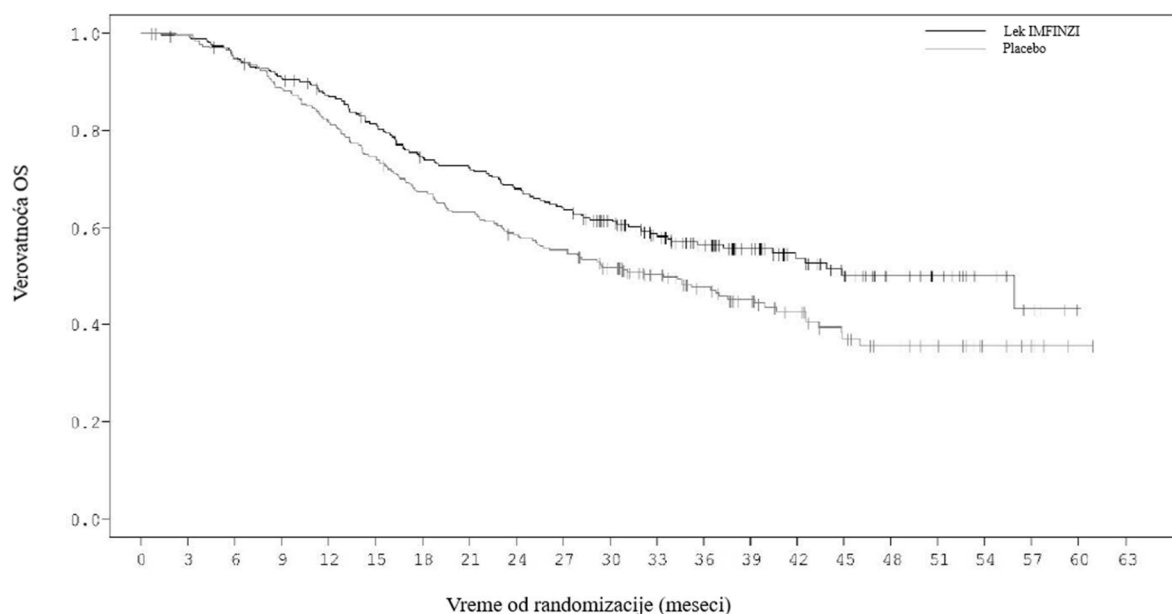
^c Analiza za HR je obavljena primenom stratifikovanog *Cox*-ovog modela proporcionalnih rizika, a dvostrana p-vrednost je zasnovana na stratifikovanom log-rank testu obe metode prilagođene su za primenu PCI.

^d p-vrednost zasniva se na rezultatima unapred planirane interim analize. Granična vrednost za utvrđivanje statističke značajnosti za OS iznosila je 0,01679 za ukupnu alfa vrednost od 4,5%, dok je za PFS iznosila 0,02805 za ukupnu alfa vrednost od 5%, određene su na osnovu *Lan-DeMets*-ove funkcije raspodele alfa greške koja približno odgovara *O'Brien-Fleming*-ovom pristupu. (*Lan i DeMets, 1983.*).

^e Procenjeno BICR prema RECIST v1.1.

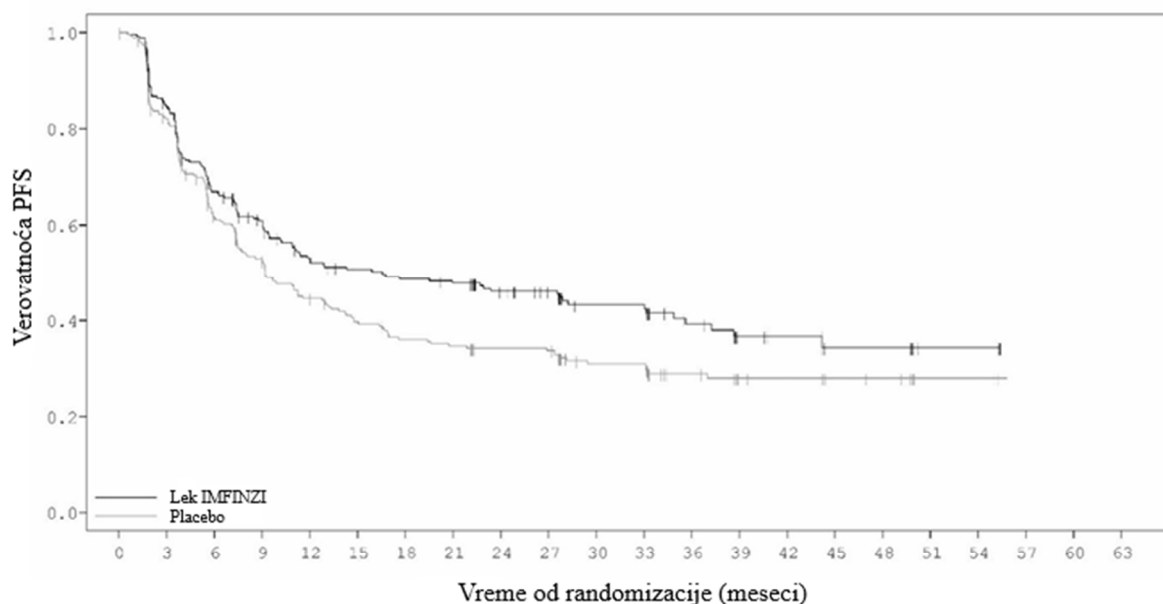
^f Analiza za HR je obavljena primenom stratifikovanog *Cox*-ovog modela proporcionalnih rizika, a dvostrana p-vrednost je zasnovana na stratifikovanom log-rank testu obe metode prilagođene su za stadijum bolesti prema TNM klasifikaciji i primenu PCI.

Slika 11: Kaplan - Meier-ova kriva OS-a



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

Slika 12: Kaplan - Meier-ova kriva PFS



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

SCLC – CASPIAN studija

Kako bi se procenila efikasnost leka IMFINZI sa ili bez primene tremelimumaba, u kombinaciji sa etopozidom i karboplatinom ili cisplatinom dizajnirana je studija CASPIAN. To je bila randomizovana, otvorena, multicentrična studija sprovedena kod 805 prethodno nelečenih pacijenata sa ES-SCLC koji su imali funkcionalni ECOG/SZO status 0 ili 1, telesnu masu > 30 kg i bili su pogodni za primenu hemioterapijskog protokola zasnovanog na platini u prvoj liniji lečenja mikrocelularnog karcinoma pluća (engl. *small cell lung cancer, SCLC*), sa očekivanim preživljavanjem ≥ 12 nedelja i najmanje jednom ciljnom lezijom prema RECIST 1.1 kriterijumima (engl. *Response evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) kao i adekvatnom funkcijom organa i koštane srži. U studiji su mogli učestvovati i pacijenti sa asimptomatskim ili lečenim metastazama na mozgu. U ovoj studiji nisu bili uključeni pacijenti koji su u anamnezi prethodno primili radioterapiju grudnog koša, pacijenti koji su u anamnezi imali aktivnu primarnu imunodeficijenciju, pacijenti sa autoimunskim bolestima, uključujući paraneoplastični sindrom (PNS), pacijenti sa aktivnim ili dokumentovanim autoimunskim ili zapaljenskim poremećajima, pacijenti koji su primili sistemske imunosupresive u toku 14 dana od prve doze ispitivane terapije (osim fiziološke doze sistemskih kortikosteroida), pacijenti sa aktivnom tuberkulozom, hepatitisom B ili C ili HIV infekcijom, kao ni pacijenti koji su primili živu atenuisanu vakcinu tokom 30 dana pre ili nakon početka lečenja lekom IMFINZI.

Randomizacija je bila stratifikovana prema planiranoj terapiji na bazi platine (karboplatin ili cisplatin) u 1. ciklusu.

Randomizacija pacijenata bila je u odnosu 1:1:1, tako da su bili raspoređeni u jednu od sledećih grupa:

- 1. Grupa: lek IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etopozid i karboplatin ili cisplatin
- 2. Grupa: lek IMFINZI 1500 mg + etopozid i karboplatin ili cisplatin
- 3. Grupa: karboplatin (AUC 5 ili 6 mg/ml/min) ili cisplatin (75 – 80 mg/m²) primenjivali su se 1. dana i etopozid (80 – 100 mg/m²) primenjen intravenski 1., 2. i 3. dana svakog 21- dnevnog ciklusa tokom 4 – 6 ciklusa.

Za pacijente randomizovane u 1. ili 2. grupi koji su lečeni etopozidom i karboplatinom ili cisplatinom bilo je ograničeno na 4 ciklusa nakon randomizacije, uz primenu na svake 3 nedelje. Nakon toga lek IMFINZI nastavio se primenjivati u monoterapiji svake 4 nedelje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Monoterapija lekom IMFINZI mogla se nastaviti i nakon progresije bolesti ako je pacijent bio klinički stabilan i ako je prema oceni ispitivača ostvario kliničku korist od leka.

Pacijenti koji su bili randomizivani u 3. grupi mogli su ukupno primiti 6 ciklusa etopozida i karboplatina ili cisplatina. Nakon završetka lečenja etopozidom i platinom, samo je u 3. grupi bilo dopušteno profilatičko zračenje mozga (PCI) prema odluci ispitivača.

Procena tumora vršila se u 6. i 12. nedelji nakon datuma randomizacije, a zatim na svakih 8 nedelja sve do potvrđene objektivne progresije bolesti. Procena u cilju određivanja ukupnog preživljavanja sprovedila se svaka 2 meseca nakon prekida lečenja.

Primarni parametar praćenja efikasnosti ove studije bilo je OS uz terapiju lekom IMFINZI + etopozid + platina (2. grupa) u odnosu na etopozid + platina (3. grupa), kao i praćenje ukupnog preživljavanja (OS) uz terapiju lekom IMFINZI + tremelimumab + etopozid + platina (1. grupa) u odnosu na etopozid + platina (3. grupa). Ključni sekundarni parametar praćenja efikasnosti bilo je PFS. Ostali sekundarni parametri praćenja efikasnosti bili su: stopa objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR), OS i PFS u ključnim vremenskim tačkama, kao i ishodi prijavljeni od strane pacijenata (engl. *Patient-Reported Outcomes* (PRO)). PFS i ORR procenjivali su se prema proceni ispitivača uz primenu RECIST kriterijuma verzije 1.1.

Demografski podaci i početne karakteristike bolesti bile su dobro ujednačene između dve lečene grupe (268 pacijenata u 2. grupi i 269 pacijenata u 3. grupi). Osnovni demografski podaci sveukupne ispitivane populacije bili su sledeći: muškarci (69,6%), starost ≥ 65 godina (39,6%), medijana starosti od 63 godine (raspon: 28 - 82 godine), pripadnici bele rase (83,8%), Azijati (14,5%), pripadnici crne rase ili Afroamerikanci (0,9%), ostali (0,6 %), pacijenti koji nisu bili hispanskog ili latinoameričkog porekla (96,1%), aktivni ili bivši pušači (93,1%), nepušači (6,9%), funkcionalni ECOG/SZO status 0 (35,2%), funkcionalni ECOG/SZO status 1 (64,8%), stadijum IV (90,3%); 24,6% pacijenata primalo je cisplatin, a njih 74,1% karboplatin. U 3. grupi, 56,8% pacijenata primilo je 6 ciklusa etopozida + platine, a njih 7,8% podvrgnuto je profilaktičkom zračenju mozga.

Planirana interim (primarna) analiza podataka iz studije pokazala je statistički značajno poboljšanje OS uz terapiju lekom IMFINZI + etopozid + platina (2. grupa) u odnosu na samo etopozid + platina (3. grupa) [HR=0,73 (95% CI: 0,591; 0,909); p=0,0047]. Iako značajnost nije formalno ispitana, kombinacija leka IMFINZI + etopozid + platina poboljšali su PFS u odnosu na etopozid + platina [HR=0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

Rezultati PFS, ORR i DoR iz planirane konačne analize (DCO: 27. januar 2020.) navedeni su u Tabeli 9. Na Slici 14 prikazana je *Kaplan-Meier*-ova kriva za PFS.

Rezultati OS na planiranoj dugoročnoj kontrolnoj analizi OS (presek podataka: 22. mart 2021.) (medijana kontrole: 39,3 meseca) prikazani su u Tabeli 9. Lek IMFINZI + etopozid + platina (Grupa 2) u odnosu na etopozid + platina (Grupa 3) i dalje daje kontinuirano poboljšanje kod OS. Na Slici 13 prikazana je *Kaplan-Meier*-ova kriva za OS.

Tabela 9. Rezultati efikasnosti u studiji CASPIAN

	Konačna analiza ³		Dugoročna analiza ^b	
	2. grupa: lek IMFINZI + etopozid i karboplatin ili cisplatin (n=268)	3. grupa: etopozid + karboplatin ili cisplatin (n=269)	2. grupa: lek IMFINZI + etopozid i karboplatin ili cisplatin (n = 268)	Grupa 3: etopozid + karboplatin ili cisplatin (n = 269)
OS				
Broj smrtnih slučajeva (%)	210 (78,4)	231 (85,9)	221 (82,5)	248 (92,2)
Medijana OS (meseći) (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)	
p-vrednost ^d	0,0032		0,0003	
OS nakon 18 meseci (%) (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 nakon 36 meseci (%) (95% CI)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Broj događaja (%)	234 (87,3)	236 (87,7)		
Medijana PFS-a (meseći) (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 nakon 6 meseci (%) (95% CI)	45,4 (39,3; 51,3)	45,8 (39,5; 51,9)		
PFS nakon 12 meseci (%) (95% CI)	17,9 (13,5; 22,8)	5,3 (2,9; 8,8)		
Stopa objektivnog odgovora – ORR n (%) (95% CI)^d	182 (67,9) (62,0; 73,5)	156 (58,0) (51,8; 64,0)		
Potpun odgovor, n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)		
Delimičan odgovor, n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)		
Medijana trajanja odgovora - DoR (meseći) (95% CI)^{d,e}	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)		

^a Datum preseka prikupljanja podataka za konačnu analizu PFS-a, ORR-a i DoR-a tokom praćenja bio je 27. Januar 2020.

^b Dugoročna kontrolna analiza OS pri preseku podataka 22. marta 2021.

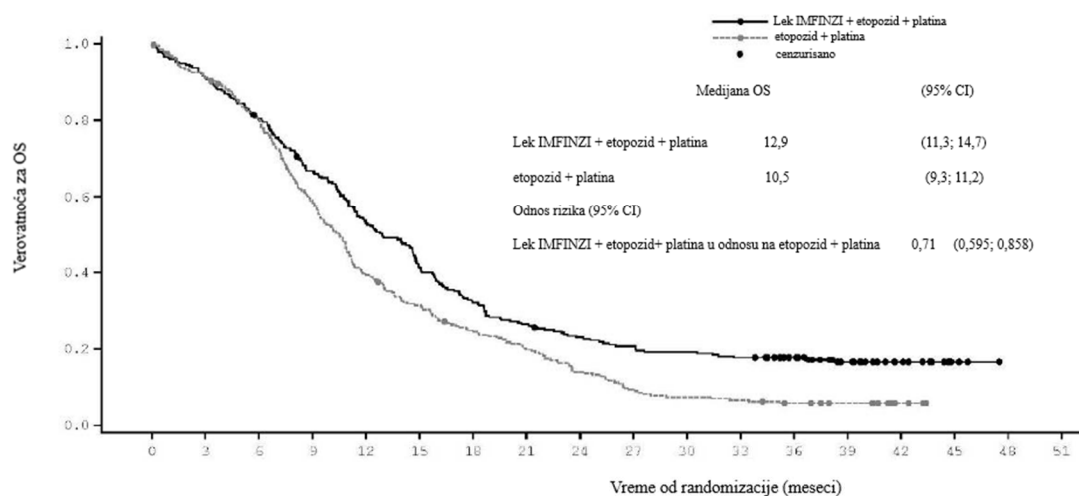
^c U analizi se koristio stratifikovani log-rang test prilagođen za planiranu terapiju platinom u 1. ciklusu (karboplatin ili cisplatin) i korišćeni su rank testovi za utvrđivanje povezanosti između varijabli.

^d U trenutku sprovođenja interim analize (datum preseka prikupljanja podataka 11.mart 2019.), p – vrednost OS-a bila je 0,0047, dostigla je graničnu vrednost za utvrđivanje statističke značajnosti od 0,0178 za ukupnu dvostranu alfa vrednost od 4% koja se zasniva na *Lan-DeMets alpha* funkciji raspodele greške uz *O'Brien Fleming* granicu sa aktuelnim brojem zabeleženih događaja.

^e Potvrđen objektivni odgovor.

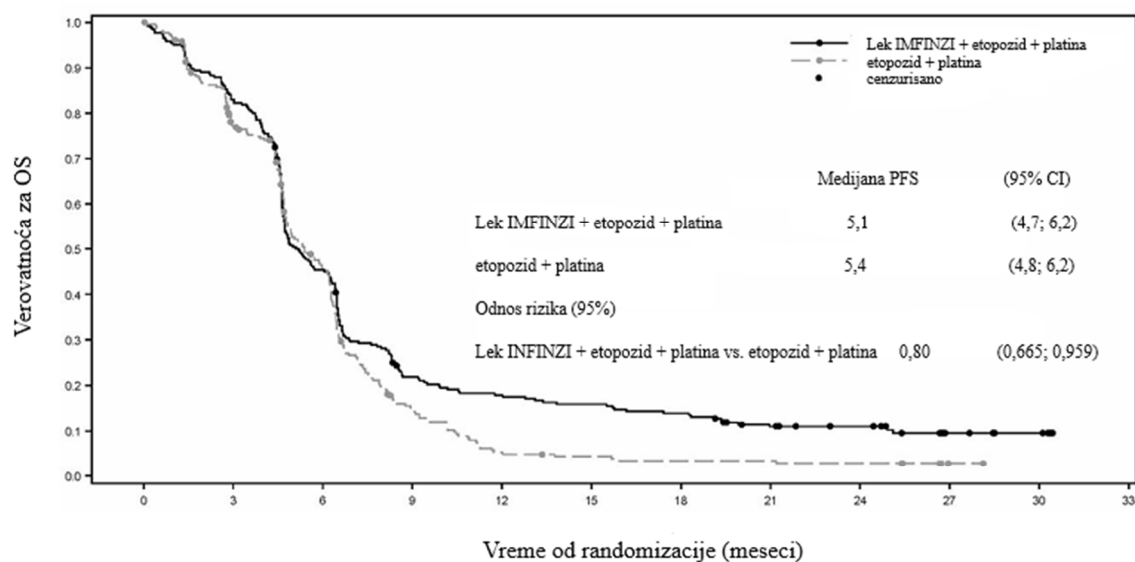
^f Post-hoc analiza.

Slika 13. Kaplan - Meier-ova kriva OS



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

Slika 14. Kaplan – Meier-ova kriva PFS



Broj pacijenata u riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Lek IMFINZI + etopozid + platina	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozid + platina	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

Analiza podgrupa

Poboljšanje OS kod pacijenata koji su primali lek IMFINZI + etopozid + platina u odnosu na one koji su primali samo etopozid + platina dosledno su opaženi u svim unapred određenim podgrupama na osnovu demografskih

karakteristika, geografskom regionu, primeni karboplatina ili cisplatina i karakteristikama bolesti.

BTC – TOPAZ-1 studija

TOPAZ-1 je bila studija dizajnirana da bi se procenila efikasnost leka IMFINZI u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom. TOPAZ-1 bila je randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana, multicentrična studija sprovedena kod 685 pacijenata s neresektabilnim ili metastatskim BTC (uključujući intrahepatičke i ekstrahepatičke holangiokarcinome i karcinom žučne kese) i funkcionalnim statusom ECOG od 0 ili 1. Pacijenti nisu dobijali prethodnu terapiju kod uznapredovale/neresektabilne bolesti. Pacijenti kod kojih se javila rekurentna bolest > 6 meseci nakon hirurške intervencije i/ili završetka adjuvantne terapije bili su uključeni. Pacijenti su morali da imaju odgovarajuću funkciju organa i koštane srži i prihvatljive vrednosti bilirubina u serumu $\leq 2,0 \times$ gornja granica normale (ULN)] i svaka klinički značajna bilijarna opstrukcija je morala da bude sanirana pre randomizacije.

U studiju nisu bili uključeni pacijenti s ampularnim karcinomom, s metastazama na mozgu, aktivnim ili prethodno dokumentovanim autoimunskim ili inflamatornim poremećajima, infekcijom virusom HIV ili aktivne infekcije, uključujući tuberkulozu ili hepatitis C ili pacijenti s trenutnom ili prethodnom upotrebom imunosupresivnih lekova u periodu do 14 dana pre uzimanja prve doze leka IMFINZI. Pacijentima s aktivnom infekcijom virusom HBV bilo je dozvoljeno učestvovanje u studiji ako su primali antivirusnu terapiju.

Randomizacija je stratifikovana po statusu bolesti (inicijalno neresektabilni u odnosu na rekurentni) i primarnoj lokaciji tumora (holangiokarcinom unutar jetre u odnosu na holangiokarcinom van jetre u odnosu na karcinom žučne kese).

Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1 : 1 za primanje:

- 1. grupa: Lek IMFINZI u dozi od 1500 mg dat 1. dana + gemcitabin 1000 mg/m² i cisplatin 25 mg/m² (svaki od ovih lekova dat 1. dana i 8. dana) na svake 3 nedelje (21 dan) do 8 ciklusa, praćen lekom IMFINZI 1 500 mg na svake 4 nedelje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ili
- 2. grupa: Placebo 1. dana + gemcitabin 1000 mg/m² i cisplatin 25 mg/m² (svaki od ovih lekova dat 1. dana i 8. dana) na svake 3 nedelje (21 dan) do 8 ciklusa, praćen placebom na svake 4 nedelje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Procene tumora vršene su svakih 6 nedelja u toku prve 24. nedelje nakon datuma randomizacije, a zatim svakih 8 nedelja do potvrđene objektivne progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja bio je OS, ključni sekundarni parametar praćenja bio je PFS. Drugi sekundarni parametri praćenja bili su ORR, DoR i PRO. PFS, ORR i DoR je procenio ispitivač prema RECIST v1.1.

Demografski podaci i početne karakteristike bolesti bile su dobro uravnotežene između dve ispitivane grupe (341 pacijent u Grupi 1 i 344 pacijenata u Grupi 2). Početne demografske karakteristike celokupne ispitivane populacije bile su sledeće: muškarci (50,4%), starost <65 godina (53,3%), pripadnici bele rase (37,2%), Azijati (56,4%), pripadnici crne rase ili Afroamerikanci (2,0%), drugi (4,2%), pacijenti koji nisu bili hispanoameričkog ni latinoameričkog porekla (93,1%), ECOG PS 0 (49,1%), u odnosu na PS 1 (50,9%), primarna lokacija tumora (intrahepatički žučni kanal 55,9%, ekstrahepatički žučni kanal 19,1% i žučna kesa 25,0%), status bolesti [rekurentna (19,1%) u odnosu na neresektabilnu (80,7%), metastatska (86,0%) u odnosu na lokalno uznapredovalu (13,9%)]. Ekspresija PD-L1 je procenjena na tumorskim i imunskim ćelijama testom Ventana PD-L1 (SP263) i algoritmom TAP (pozitivnost tumorske oblasti), 58,7% pacijenata je imalo TAP > 1% i 30,1% je imalo TAP <1%.

OS i PFS su bili formalno testirani prilikom unapred planirane interim analize (presek podataka od 11. avgusta 2021.) nakon medijane kontrole od 9,8 meseci. Rezultati efikasnosti su predstavljani u Tabeli 10 i na Slici 16. Zrelost za OS bila je 62% i zrelost za PFS bila je 84%. Lek IMFINZI + hemioterapija (Grupa 1) pokazala je statistički značajno poboljšanje u odnosu na placebo + hemioterapiju (Grupa 2) u OS i u PFS.

Tabela 10. Rezultati efikasnosti za studiju TOPAZ-1^a

	Lek IMFINZI + gemcitabin i cisplatin (n = 341)	Placebo + gemcitabin i cisplatin (n = 344)
OS		
Broj smrtnih slučajeva (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Medijana OS (meseći) (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)	
p-vrednost ^{c,d}	0,021	
Medijana praćenja kod svih pacijenata (meseći)	10,2	9,5
PFS		
Broj događaja (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
Medijana PFS (meseći) (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)	
p-vrednost ^{c,e}	0,001	
Medijana praćenja kod svih pacijenata (meseći)	7,2	5,6
ORR^f		
Potpuni odgovor n (%)	91 (26,7)	64 (18,7)
Delimičan odgovor n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
Medijana DoR (meseći) (95% CI)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analiza prilikom preseka podataka 11. avgusta 2021.

^b Izračunato primenom *Kaplan–Meier*-ove tehnike. CI za medijanu izračunati pomoću *Brookmeyer–Crowley* metode.

^c Analiza za HR je obavljena primenom stratifikovanog *Cox*-ovog modela proporcionalnih rizika, a dvostrana p-vrednost je zasnovana na stratifikovanom log-rank testu, u oba slučaja s korekcijom na osnovu statusa bolesti i lokacije primarnog tumora.

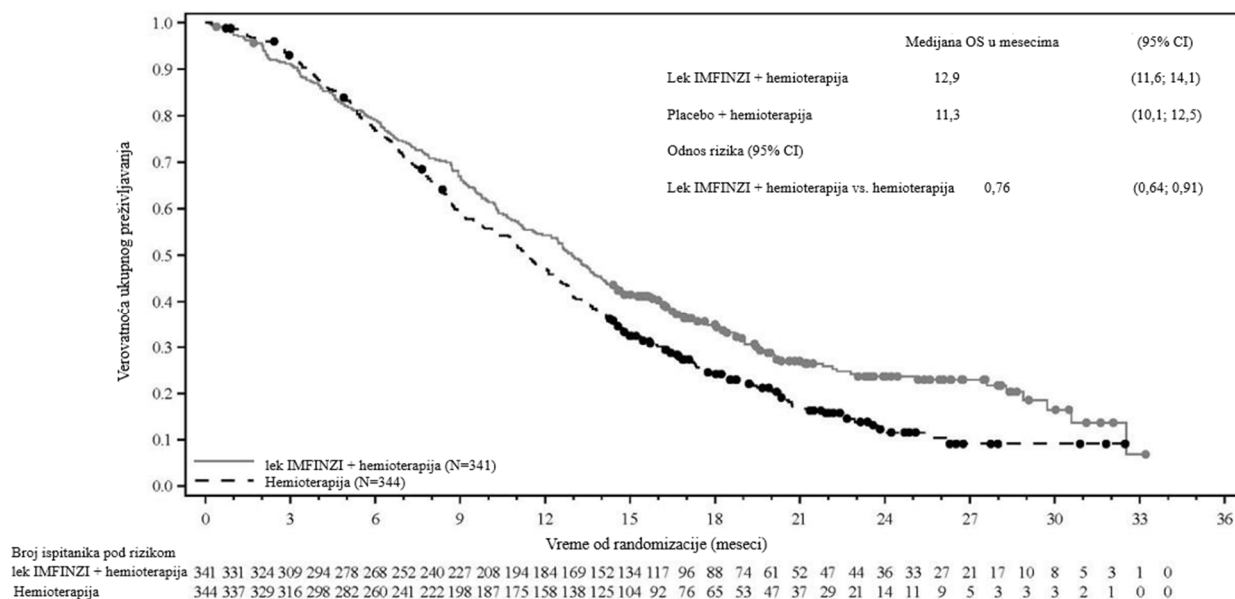
^d Prilikom interim analize (presek podataka od 11. avgusta 2021.), p-vrednost OS bila je 0,021, čime je ispunjena granica za utvrđivanje statističkog značaja od 0,03 za 4,9% ukupne dvostrane alfa greške, na osnovu *Lan-DeMets*-ove funkcije raspodele alfa greške s granicom *O’Brien–Fleming*-ovog tipa sa stvarnim brojem uočenih događaja.

^e Prilikom interim analize (presek podataka 11. avgust 2021.), p-vrednost PFS bila je 0,001, čime je ispunjena granica za statistički značaj od 0,0481 za 4,9% ukupne dvostrane alfa greške, na osnovu *Lan-DeMets*-ove funkcije raspodele alfa greške s granicom *Pocock*-ovog tipa sa stvarnim brojem uočenih događaja.

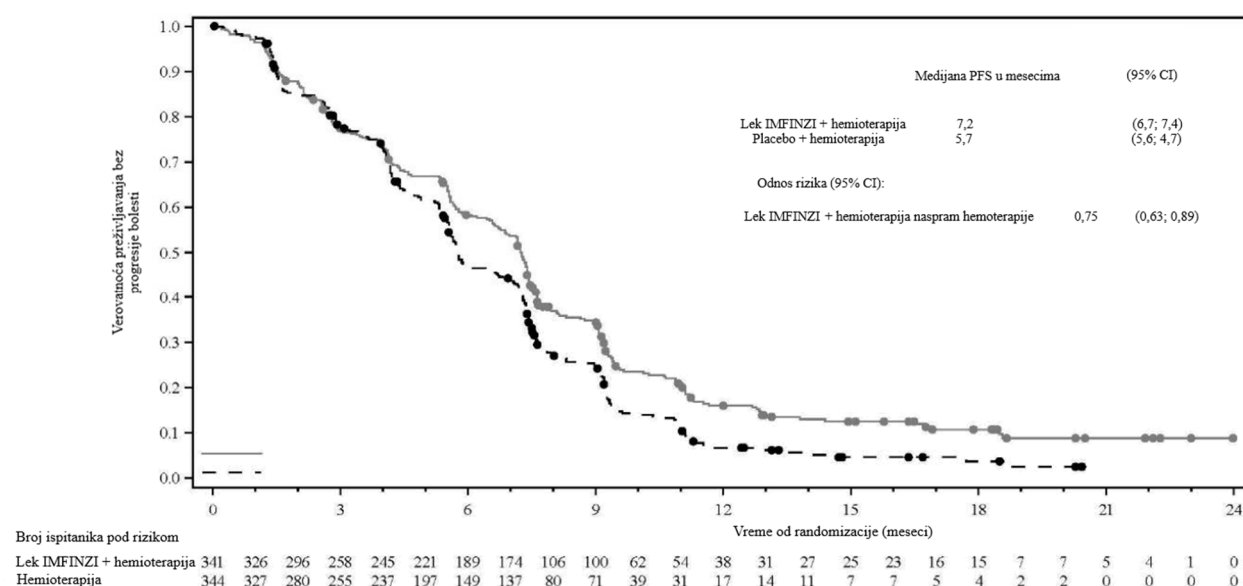
^f Potvrđeni objektivni odgovor.

Dodatna planirana kontrolna analiza OS (presek podataka 25. februara 2022.) obavljena je 6,5 meseci nakon interim analize sa zrelošću OS od 77%. Kombinacija leka IMFINZI + hemioterapija kontinuirano pokazuje poboljšanje u OS u odnosu samo na hemioterapiju [HR=0,76, (95% CI: 0,64, 0,91)] i medijana kontrole je povećana na 12 meseci.

Slika 15: Kaplan–Meier-ova kriva OS, kontrolna analiza OS prilikom preseka podataka 25. februara 2022.



Slika 16: Kaplan–Meier-ova kriva PFS, inferencijalna (primarna) analiza prilikom preseka podataka 11. avgusta 2021.



Studija HCC – HIMALAYA

Efikasnost leka IMFINZI u monoterapiji ili u kombinaciji s pojedinačnom dozom tremelimumaba od 300 mg procenjena je u randomizovanom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju pod nazivom HIMALAYA, sprovedene kod pacijenata sa potvrđenim uHCC koji prethodno nisu primali sistemske terapije za HCC. Ispitivanje je obuhvatilo pacijente koji su imali bolest stadijuma C ili B prema klasifikaciji BCLC (engl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*) (nepodobne za lokoregionalnu terapiju) i stadijum A prema *Child-Pugh* klasifikaciji.

Iz studije su isključeni pacijenti sa metastazama na mozgu ili metastazama na mozgu u anamnezi, istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B i hepatitisa C, aktivnim ili prethodno dokumentovanim gastrointestinalnim (GI) krvarenjem u proteklih 12 meseci, ascitesom koji je zahtevao nefarmakološku intervenciju u proteklih 6 meseci, hepatičkom encefalopatijom tokom 12 meseci pre početka lečenja, aktivnim ili prethodno dokumentovanim autoimunskim ili inflamatornim poremećajima.

Uključeni su i pacijenti sa varikozitetima jednjaka, osim onih sa aktivnim ili prethodno dokumentovanim gastrointestinalnim krvarenjem tokom 12 meseci pre ulaska u studiju.

Randomizacija je stratifikovana prema makrovaskularnoj invaziji (MVI) (da ili ne), etiologiji bolesti jetre (potvrđen virus hepatitisa B, potvrđen virus hepatitisa C ili drugo) i funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1). U studiji HIMALAYA 1171 pacijent randomizovan je u odnosu 1 : 1 : 1 za primanje jedne od sledećih terapija:

- Lek IMFINZI: durvalumab 1500 mg na 4 nedelje.
- Tremelimumab 300 mg kao pojedinačna doza + lek IMFINZI 1500 mg; nakon toga lek IMFINZI 1500 mg na svake 4 nedelje.
- Sorafenib 400 mg dva puta dnevno.

Procene tumora vršene su svakih 8 nedelja tokom prvih 12 meseci, a onda svakih 12 nedelja. Procene preživljavanja vršene su svakog meseca tokom prva 3 meseca nakon trajnog prekida primene terapija, a onda svaka 2 meseca.

Primarni parametar praćenja efikasnosti ove studije bilo je OS za upoređivanje leka IMFINZI primenjenog u kombinaciji sa pojedinačnom dozom tremelimumaba, u odnosu na sorafenib. Glavni sekundarni ciljevi bili su OS za neinferiornost, a zatim za superiornost u poređenju leka IMFINZI u odnosu na sorafenib. Ostali sekundarni parametri praćenja obuhvatali su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), stopu potvrđenog objektivnog odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DoR) na osnovu procene ispitivača prema RECIST v1.1.

Demografski podaci i početne karakteristike bolesti bile su dobro uravnotežene među ispitivanim grupama. Početne demografske karakteristike celokupne ispitivane populacije bile su sledeće: muškarci (83,7%), starost <65 godina (50,4%), pripadnici bele rase (44,6%), Azijati (50,7%), pripadnici crne rase ili Afroamerikanci (1,7%), ostali (2,3%), funkcionalni ECOG status 0 (62,6%), *Child-Pugh* stadijum A (99,5%), makrovaskularna invazija (25,2%), proširenost izvan jetre (53,4%), početna vrednost alfa-fetoproteina (AFP) <400 ng/ml (63,7%), početna vrednost AFP > 400 ng/ml (34,5%), virusna etiologija: hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), neinficirani (42,2%), podaci o ekspresiji PD-L1 koji se mogu proceniti (86,3%), procenat tumorskih ćelija sa membranskim obojenjem PD-L1 (TAP) > 1% (38,9%), PD-L1 TAP <1% (48,3%) [Test Ventana PD-L1 (SP263)].

Rezultati su predstavljeni u Tabeli 11 na Slici 17 i Slici 18.

Tabela 11. Rezultati efikasnosti za studiju HIMALAYA za lek IMFINZI kada se daje u kombinaciji pojedinačnom dozom tremelimumaba 300 mg i lek IMFINZI u monoterapiji u odnosu na sorafenib

	Lek IMFINZI + tremelimumab 300mg (n = 393)	sorafenib (n = 389)	Lek IMFINZI (n=289)
Trajanje praćenja			
Medijana praćenja (meseci) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Broj smrtnih ishoda (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Medijana OS (meseci) (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)		/
p-vrednost ^d	0,0035		/
HR (95% CI) ^{b,c,e}	/	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Broj događaja (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Medijana PFS (meseci) (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)
Potpuni odgovor n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Delimičan odgovor n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Medijana DoR (meseci)	22,3	18,4	16,8

^a Izračunato obrnutom *Kaplan–Meier*-ovom tehnikom (obrnut je indikator cenzurisanja).

^b Na osnovu stratifikovanog *Cox*-modela prilagođenog u odnosu na terapiju, etiologiju bolesti jetre (HBV u odnosu na HCV, u odnosu na druge), ECOG (0 u odnosu na 1).

^c Izveden koristeći stratifikovani log-rank test prilagođen u odnosu na terapiju, etiologiju bolesti jetre (HBV u odnosu na HCV, u odnosu na druge), ECOG (0 u odnosu na 1) i makro vaskularne invazije (prisutne ili ne).

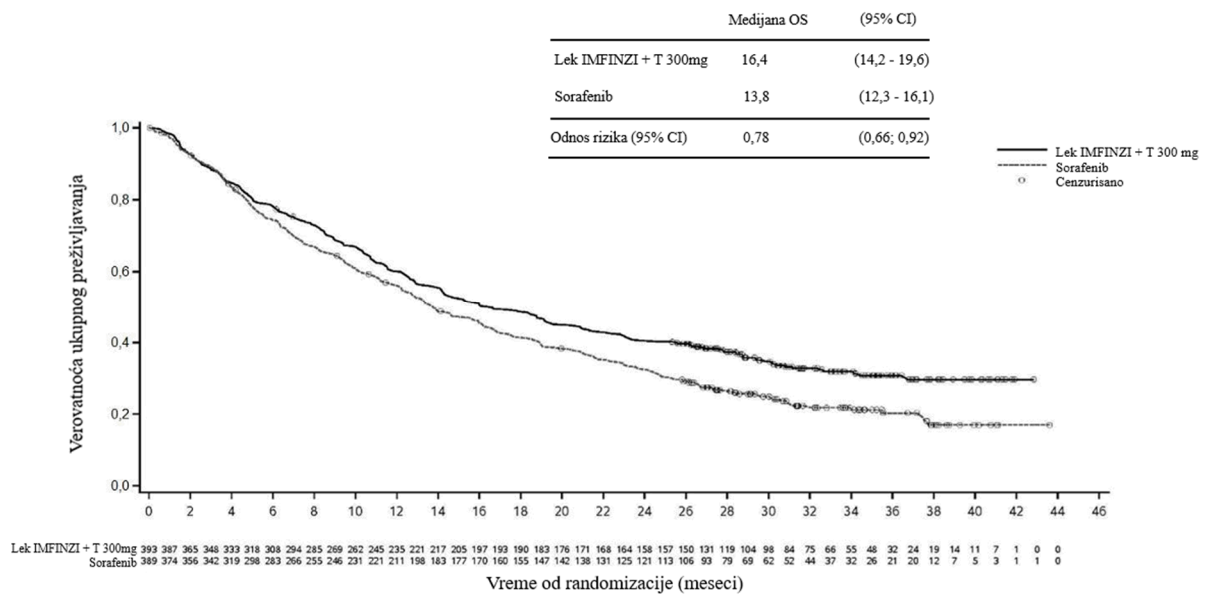
^d Na osnovu *Lan-DeMets* funkcije raspodele alfa sa granicom tipa *O'Brien Fleming* i stvarnog broja zabeleženih događaja, granica za prijavljivanje statističkog značaja za lek IMFINZI + tremelimumab 300 mg u odnosu na sorafenib bila je 0,0398 (*Lan iDeMets* 1983).

^e Margina neinferiornosti za HR (lek IMFINZI u odnosu na sorafenib) bila je 1,08 uz 95,67% interval pouzdanosti, zasnovan na *Lan-DeMets* funkcije raspodele alfa sa granicom tipa *O'Brien Fleming* i stvarnog broja zabeleženih događaja (*Lan iDeMets* 1983). p-vrednost zasnovana na ispitivanju superiornosti leka IMFINZI u odnosu na sorafenib bila je 0,0674, odnosno nije dostigla statističku značajnost.

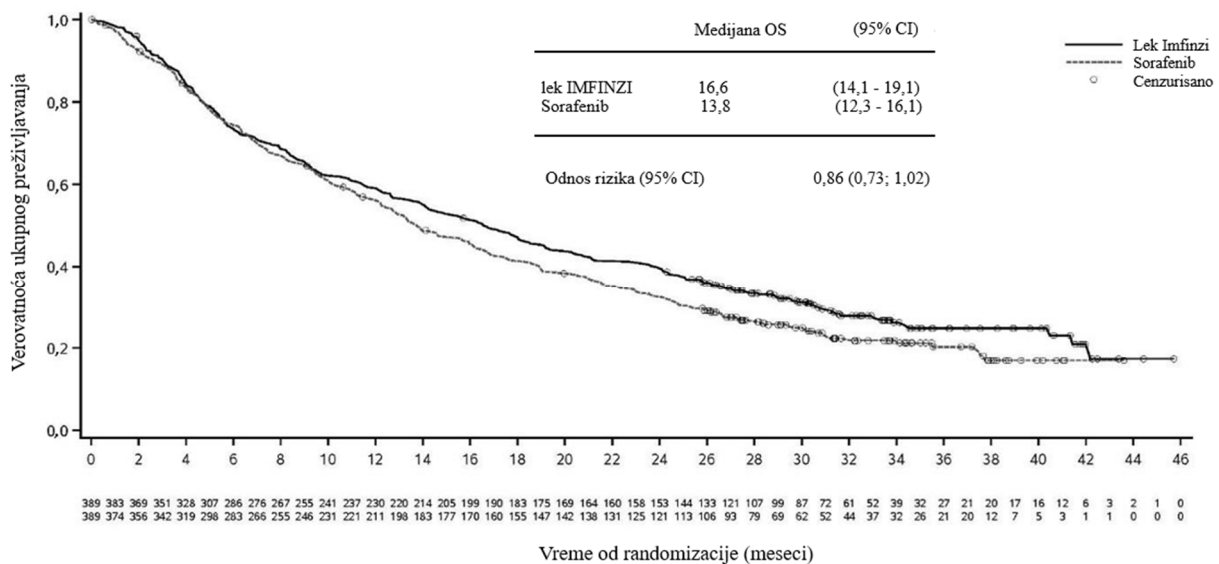
^f Potvrđeni potpuni odgovor.

CI = interval pouzdanosti.

Slika 17 Kaplan – Meier-ova kriva OS za lek IMFINZI primenjen u kombinaciji za pojedinačnom dozom tremelimumaba od 300mg



Slika 18. Kaplan-Meier-ova kriva OS za lek IMFINZI primenjen kao monoterapija



Karcinom endometrijuma – DUO-E studija

DUO-E je randomizovana, multicentrična, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija faze III prve linije hemioterapije na bazi platine u kombinaciji sa lekom IMFINZI, nakon čega sledi primena leka IMFINZI sa ili bez olaparibom kod pacijenata sa uznapredovalim ili rekurentnim karcinomom endometrijuma. Pacijentkinje su morale da imaju karcinom endometrijuma u jednoj od sledećih kategorija:

novodijagnostifikovana bolest stadijuma III (merljiva bolest prema RECIST v1.1 nakon hirurške intervencije ili dijagnostičke biopsije), novodijagnostikovana bolest stadijuma IV (sa ili bez bolesti nakon hirurške intervencije ili dijagnostičke biopsije), ili recidiv bolesti (merljiva ili nemerljiva bolest prema RECIST v1.1) gde je potencijal za izlečenje samo hirurškom intervencijom ili u kombinaciji mali. Za pacijente sa rekurentnom bolešću, prethodna hemioterapija je bila dozvoljena samo ako je bila primenjena u adjuvantnom okruženju i ako je prošlo najmanje 12 meseci od datuma poslednje doze primenjene hemioterapije do datuma naknadnog recidiva. Studija je uključivala pacijente sa epitelnim karcinomima endometrijuma svih histologija, uključujući karcinosarkome. Pacijenti sa endometrijalnim sarkomom su bili isključeni.

Randomizacija je bila stratifikovana prema statusu popravke neusklađenosti tumorskog tkiva (engl. *mismatch repair*, MMR statusu) (profesionalni nasuprot deficitarni), statusu bolesti (rekurentna nasuprot novodijagnostikovana) i geografskoj regiji (Azija nasuprot ostatku sveta). Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1:1 na jednu od sledećih grupa:

- Grupa 1 (Hemioterapija na bazi platine): Hemioterapija na bazi platine (paklitaksel i karboplatin) svake 3 nedelje u trajanju od najviše 6 ciklusa sa placebo durvalumaba svake 3 nedelje. Nakon završetka hemioterapije, pacijenti bez objektivnog napredovanja bolesti primali su placebo durvalumaba svake 4 nedelje i placebo tablete olapariba dvaput dnevno kao održavajuće lečenje do progresije bolesti.
- Grupa 2 (Hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI): Hemioterapija na bazi platine (paklitaksel i karboplatin) svake 3 nedelje u trajanju od najviše 6 ciklusa sa 1120 mg durvalumaba svake 3 nedelje. Nakon završetka hemioterapije, pacijenti bez objektivnog napredovanja bolesti primali su 1500 mg durvalumaba svake 4 nedelje sa placebo tabletama olapariba dvaput dnevno kao održavanje lečenja do progresije bolesti.
- Grupa 3 (Hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib): Hemioterapija na bazi platine (paklitaksel i karboplatin) svake 3 nedelje u trajanju od najviše 6 ciklusa sa 1120 mg durvalumaba svake 3 nedelje. Nakon završetka hemioterapije, pacijenti bez objektivnog napredovanja bolesti primali su 1500 mg durvalumaba svake 4 nedelje sa 300 mg tableta olapariba dvaput dnevno kao održavanje lečenja do progresije bolesti.

Pacijenti kod kojih je prekinuta primena jednog od lekova (lek IMFINZI/placebo ili olaparib/placebo) iz razloga koji nisu progresija bolesti, lečenje je moglo biti nastavljeno drugim lekom ukoliko je prihvatljivo, uzimajući u obzir toksičnost i odluku ispitivača.

Lečenje je nastavljeno do progresije bolesti prema RECIST v1.1 ili do neprihvatljive toksičnosti. Procena statusa tumora vršena je svakih 9 nedelja tokom prvih 18 nedelja u odnosu na randomizaciju i svakih 12 nedelja nakon toga.

Primarni parametar praćenja je bio PFS (vreme do progresije bolesti), utvrđen procenom ispitivača koristeći RECIST v1.1. Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključivali su OS, ORR i DoR.

Studija je pokazala statistički značajno poboljšanje u PFS u ITT populaciji, za pacijente lečene hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib u poređenju sa hemioterapijom na bazi platine [HR=0,55 (95% CI: 0,43; 0,69), $p<0.0001$], i za pacijente lečene hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI u poređenju sa hemioterapijom na bazi platine [HR=0,71 (95% CI: 0,57; 0,89), $p=0.003$]. U vreme analize PFS, privremeni OS podaci su bili 28% zreli sa događajima kod 199 od 718 pacijenata.

Status MMR je utvrđen centralno pomoću MMR imunohistohemijskog panela. Od ukupno 718 pacijenata randomizovanih u studiji, 575 (80%) pacijenata je imalo tumorske statuse sa MMR profesionalnim (pMMR), a 143 (20%) pacijenta su imali MMR deficitarni (dMMR) status tumora.

Pacijentkinje sa karcinomom endometrijuma sa deficitarnom MMR (dMMR) Među pacijentima sa dMMR statusom tumora, demografske i osnovne karakteristike su bile generalno dobro ujednačene između ispitivanih grupa. Osnovne demografske karakteristike kroz sve tri grupe bile su sledeće: medijana starosti 62 godine (opseg: 34 do 85), 41% je bilo starosti 65 godina ili više, 1,5% je bilo starosti 75 godina ili više, 62% je bilo bele rase, 29% Azijati i 2% crne ili afroameričke rase. Karakteristike bolesti su bile sledeće:

ECOG PS od 0 (58%) ili 1 (42%), 46% novodijagnostikovanih i 54% rekurentnih bolesti. Histološki podtipovi su bili: endometrioidni (83%), mešoviti epitelni (5%), serozni (3%), karcinosarkomi (3%), nediferencirani (2%) i drugi (3%).

Kod pacijenata sa dMMR statusom tumora, rezultati su sažeti u Tabeli 10 i Slici 19. Srednje vreme praćenja za PFS kod pacijenata sa cenzurisanim dMMR statusom tumora bilo je 15,5 meseci u grupi sa hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI i 10,2 meseca u grupi sa hemioterapijom na bazi platine. U vreme analize PFS, zrelost privremenih OS podataka je bila 26% uz događaje zabeležene kod 25 od 95 pacijenata lečenih hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI odnosno hemioterapijom na bazi platine.

Tabela 12. Rezultati efikasnosti za studiju DUO-E (Pacijentkinje sa dMMR tumor statusom)

	<u>Hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI</u> <u>N=46</u>	<u>Hemioterapija na bazi platine</u> <u>N=49</u>
PFS^{a,b}		
Broj događaja (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
Medijana PFS (meseci) (95% CI)^c	ND (ND, ND)	7,0 (6,7; 14,8)
HR (95% CI)	0,42 (0,22; 0,80)	-
OS^b		
Broj događaja (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
Medijana OS (meseci) (95% CI)^c	ND (ND, ND)	23,7 (16,9; ND)
HR (95% CI)	0,34 (0,13; 0,79)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR^b		
Medijana DoR (meseci) (95% CI)^c	<u>ND (ND, ND)</u>	<u>10,5 (4,3; ND)</u>

^aPocena od strane ispitivača.

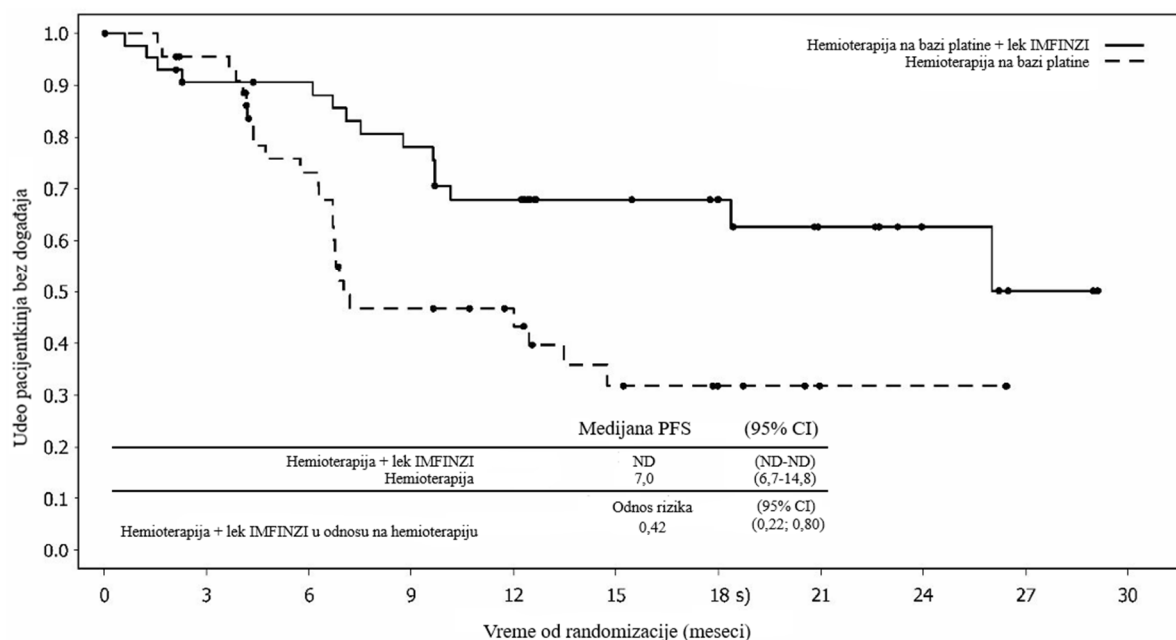
^b Rezultati se zasnivaju na prvoj privremenoj analizi (DCO: 12. april 2023.)

^c Izračunato korišćenjem *Kaplan-Meier*-ove tehnike.

^d Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđeni kompletni ili delimični odgovor. Zasnovano na broju pacijenata u terapijskoj grupi sa merljivom bolešću na početku (N=42 u grupi sa hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI, N=42 u grupi sa hemioterapijom na bazi platine).

CI=interval pouzdanosti, HR=odnos rizika, ND=nije dostignuto.

Slika 19. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u DUO-E (Pacijenti sa dMMR tumor statusom)



Broj pacijentkinja pod rizikom:

Hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI										
46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Hemioterapija na bazi platine										
49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

Pacijentkinje sa karcinomom endometrijuma s adekvatnim mehanizmom popravka pogrešno sparenih baza (pMMR)

Među pacijentkinjama sa pMMR tumor statusom, demografske i početne karakteristike su generalno bile dobro ujednačene između grupa za lečenje. Početna demografija u sve tri grupe bila je sledeća: medijana starosti od 64 godine (raspon: 22 do 86), 48% starosti 65 godina ili stariji, 8,1% starosti 75 godina ili stariji, 56% bela rasa, 30% Azijati i 6% crna rasa ili Afroamerikanci. Karakteristike bolesti bile su sledeće: ECOG PS od 0 (69%) ili 1 (31%), 47% novodijagnostikovana i 53% rekurentna bolest. Histološki subtipovi su bili: endometrioidni (54%), serozni (26%), karcinosarkom (8%), mešani epitelni (4%), čiste ćelije (3%), nediferencirani (2%), mucinozni (<1%) i drugi (3%).

Rezultati kod pacijenata sa pMMR tumorskim statusom su sažeti u Tabeli13 i na Slici20. Medijana vremena praćenja kod pacijenata sa pMMR tumorskim statusom koji su bili podvrgnuti cenzuri bila je 15,2 meseca u grupi sa hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib i 12,8 meseci u grupi sa hemioterapijom na bazi platine.

U trenutku PFS, privremeni OS podaci bili su 29% zrelosti sa događajima kod 110 od 383 pacijenta lečenih hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib i hemioterapijom na bazi platine.

Tabela 13. Rezultati efikasnosti za DUO-E studiju (Pacijentkinje sa pMMR tumor statusom)

	Hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI+olaparib N=191	Hemioterapija na bazi platine N=192
PFS^{a,b}		
Broj događaja (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
Medijana PFS (mesece) (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		
Broj događaja (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
Medijana OS (mesece) (95% CI)^c	ND (ND, ND)	25,9 (25,1; ND)
HR (95% CI)	0,69 (0,47; 1,00)	-
ORR^b		
ORR ^d n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR^b		
Medijana DoR (mesece) (95% CI)^c	18,7 (10,5; ND)	7,6 (7,1; 10,2)

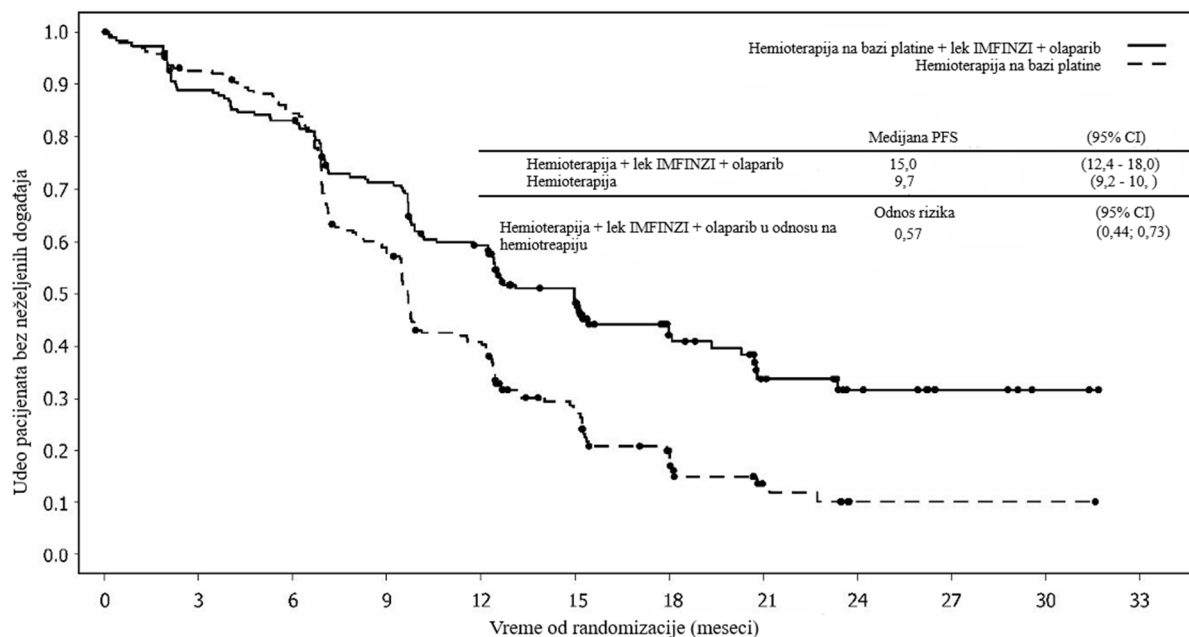
^aPocena od strane ispitivača.

^b Rezultati se zasnivaju na prvoj privremenoj analizi (DCO: 12. april 2023.)

^c Izračunato korišćenjem *Kaplan-Meier*-ove tehnike.

^d Odgovor: Najbolji objektivni odgovor kao potvrđeni kompletni ili delimični odgovor. Zasnovano na broju pacijenata u terapijskoj grupi sa merljivom bolešću na početku (N=147 u grupi sa hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI+olaparib, N=156 u grupi sa hemioterapijom na bazi platine). CI=interval pouzdanosti, HR=odnos rizika, NR=nije dostignuto.

Slika 20. Kaplan-Meier-ova kriva PFS u DUO-E studiji (Pacijentkinje sa pMMR tumor statusom)



Broj pacijentkinja pod rizikom:

Hemioterapija na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib

191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Hemioterapija na bazi platine											
192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

Među pacijentima sa pMMR tumorskim statusom, HR za PFS (progresiju slobodnog preživljavanja) je iznosio 0,44 (95% CI: 0,31; 0,61) kod pacijenata sa pozitivnim PD-L1 statusom ekspresije (236/383; 62%) i 0,87 (95% CI: 0,59; 1,28) kod pacijenata sa negativnim PD-L1 statusom ekspresije (140/383; 37%), za grupu sa hemioterapijom na bazi platine + lek IMFINZI + olaparib u poređenju sa grupom sa hemioterapijom na bazi platine. Pozitivna PD-L1 ekspresija je definisana kao pozitivnost tumorske oblasti (TAP) $\geq 1\%$.

Mišićnoinvazivni kancer mokraćne bešike (engl. muscle invasive bladder cancer, MIBC) - studija NIAGARA
NIAGARA je randomizovana, otvorena, multicentrična studija faze III, dizajnirana da proceni efikasnost neoadjuvantnog leka IMFINZI u kombinaciji sa gemcitabinom i cisplatinom, a zatim adjuvantne monoterapije leka IMFINZI kod pacijenata sa MIBC. U studiji je randomizovano 1063 pacijenta koji su bili kandidati za radikalnu cistektomiju i nisu ranije primali sistemsku hemioterapiju ili imunološki posredovanu terapiju za lečenje MIBC-a sa klinički potvrđenim stadijumom tumora T2-T4aN0/1M0. Studija je isključila pacijente sa čistom ne-urotelijalnom histologijom, bilo kojom sitnoćelijskom histologijom, primarnim tumorom van bešike (tj. uretre, uretera ili bubrežne karlice) urotelijuma, aktivnom ili prethodno dijagnostikovanom autoimunskom bolešću, aktivnom tuberkulozom ili hepatitisom B ili C ili HIV infekcijom, ili korišćenjem imunosupresivne terapije u roku od 14 dana pre prve doze durvalumaba, osim sistemskih kortikosteroida kada su korišćeni u fiziološkim dozama ili kao premedikacija.

Randomizacija je bila stratifikovana prema kliničkom stadijumu tumora T2N0 naspram $> T2N0$ (uključujući T2N1, T3 i T4a), funkciji bubrega (adekvatna bubrežna funkcija: klirens kreatinina [CrCl] ≥ 60 ml/min naspram granične bubrežne funkcije: CrCl ≥ 40 ml/min do < 60 ml/min), i statusu ekspresije PD-L1 (visoka naspram niska/negativna). Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 da dobiju perioperativni lek IMFINZI sa neoadjuvantnom hemioterapijom (Grupa 1) ili samo neoadjuvantnu hemioterapiju (Grupa 2):

- Grupa 1 (lek IMFINZI + hemioterapija): lek IMFINZI 1 500 mg + gemcitabin 1000 mg/m² i cisplatin 70 mg/m² na svake 3 nedelje, u 4 ciklusa pre hirurške intervencije, nakon čega sledi lek IMFINZI 1 500 mg na svake 4 nedelje do 8 ciklusa nakon hirurške intervencije, ili
- Grupa 2 (Hemioterapija): Gemcitabin 1000 mg/m² i cisplatin 70 mg/m² na svake 3 nedelje, u 4 ciklusa pre hirurške intervencije, bez terapije posle hirurške intervencije.

Pacijenti sa graničnom funkcijom bubrega primali su podeljenu dozu cisplatina od 35 mg/m² prvog i osmog dana svakog ciklusa.

RECIST 1.1 procena tumora je urađena na početku i nakon završetka neoadjuvantne terapije (pre hirurške intervencije). Nakon hirurške intervencije, RECIST 1.1 procene tumora su obavljane na svakih 12 nedelja tokom prve 24 meseca, zatim na svake 24 nedelje tokom 36 meseci, i zatim na svakih 52 nedelje do progresije, kraja studije ili smrti.

Primarni parametri praćenja bili su patološki kompletan odgovor (engl. *pathological complete response*, pCR) prema centralnoj, slepoj patološkoj proceni i preživljavanje bez događaja (EFS), uključujući procenu prema BICR. Ukupno preživljavanje (OS) je bio ključni sekundarni parametar praćenja.

Demografske i početne karakteristike bolesti bile su generalno dobro ujednačene između 533 pacijenta u Grupi 1 i 530 pacijenata u Grupi 2. Osnovne demografske karakteristike su bile sledeće: muški pol (81,8%), starost < 65 godina (46,9%), bela rasa (67%), Azijati (27,9%), crna rasa ili Afroamerikanci (0,9%), ostali (0,8%), hispano ili latino (8,0%), i ECOG PS 0 (78%) naspram PS 1 (22%). Karakteristike bolesti su: stadijum tumora T2N0 (40,3%) i $> T2N0a$ (59,7%), regionalni limfni čvorovi N0 (94,5%) i N1 (5,5%), adekvatna bubrežna funkcija (81,1%) i granična bubrežna funkcija (18,9%), i visok (73,1%) naspram niskog/negativnog (26,9%) statusa ekspresije PD-L1. Histološki podtipovi uključuju urotelijalni karcinom (84,5%), urotelijalni karcinom sa skvamoznom diferencijacijom (8,2%), urotelijalni karcinom sa varijantnom histologijom (5,0%), i urotelijalni karcinom sa glandularnom diferencijacijom (2,4%).

U ukupnoj populaciji, 469 (88,0%) pacijenata iz Grupe 1 i 441 (83,2%) pacijenata iz Grupe 2 su prošli kroz radikalnu cistektomiju.

Rezultati su prikazani u Tabeli 14 i na Slikama 21 i 22.

Tabela 14: Rezultati efikasnosti u studiji NIAGARA

	Lek IMFINZI + hemioterapija (N=533)	Hemioterapija (N=530)
EFS ^a		
Broj događaja (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
Medijana EFS (mesece) (95% CI) ^b	ND (ND; ND)	46,1 (32,2; ND)
HR (95% CI) ^c	0,68 (0,56; 0,82)	
Dvostrana p-vrednost ^{d,e}	< 0,0001	
pCR ^f		
Broj pacijenata sa odgovorom	180	137
Stopa odgovora, % (95% CI) ^g	33,8 (29,8; 38,0)	25,8 (22,2; 29,8)
Odnos verovatnoća (95% CI) ^h	1,49 (1,14; 1,96)	
Dvostrana p-vrednost ^h	0,0038	
OS ^a		
Broj događaja (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Medijana OS (mesece) (95% CI) ^b	ND (ND; ND)	ND (ND; ND)
HR (95% CI) ^c	0,75 (0,59; 0,93)	
Dvostrana p-vrednost ^{d,e}	0,0106	

^a Rezultati se zasnivaju na unapred planiranoj interim analizi (DCO: 29. april 2024.), koja je obavljena 68 meseci nakon početka studije.

^b Izračunato korišćenjem *Kaplan- Meier*-ove tehnike.

^c Na osnovu stratifikovanog *Cox* proporcionalnog hazard modela sa stadijumom tumora [T2N0 naspram > T2N0], funkcijom bubrega [adekvatna naspram granična], i statusom PD-L1 [visok naspram nizak/negativan] kao faktorima stratifikacije.

^d Na osnovu stratifikovanog log-rank testa sa stadijumom tumora [T2N0 naspram > T2N0], funkcijom bubrega [adekvatna naspram granična], i statusom PD-L1 [visok naspram nizak/negativan] kao faktorima stratifikacije.

^e Granica za proglašenje statističke značajnosti za primarni parametar praćenja efikasnosti – stopu pCR, EFS i ključni sekundarni parametar praćenja OS – određena je višestrukim test postupkom sa alfa-egzhaustivnom strategijom recikliranja. Alfa dodeljena za EFS i OS u interim analizi bila je zasnovana na *Lan-DeMets* funkciji potrošnje alfa sa *O'Brien-Fleming* pristupom (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, dvostrano).

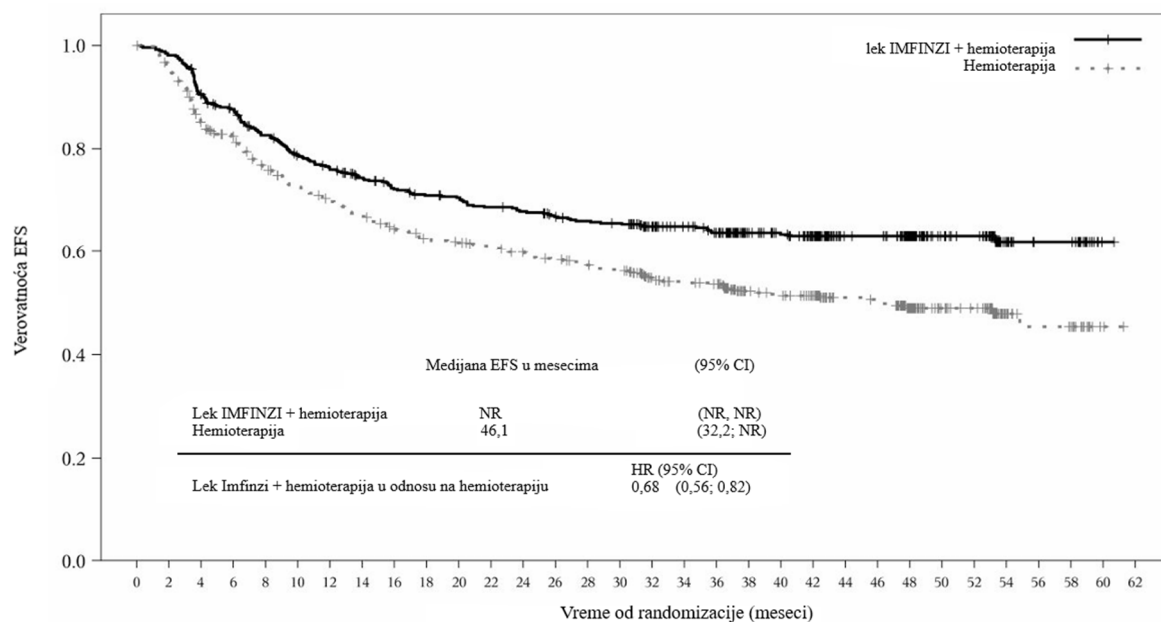
^f Na osnovu konačne analize pCR (DCO: 14. januar 2022.).

^g CI je izračunat korišćenjem *Clopper-Pearson* metode.

^h Dobijeno korišćenjem logističke regresije prilagođene za faktore stratifikacije (funkcija bubrega [adekvatna naspram granična], stadijum tumora [T2N0 naspram > T2N0] i status PD-L1 [visok naspram nizak/negativan] prema IVRS).

CI = Interval pouzdanosti, HR = odnos rizika, ND = Nije dostignuto.

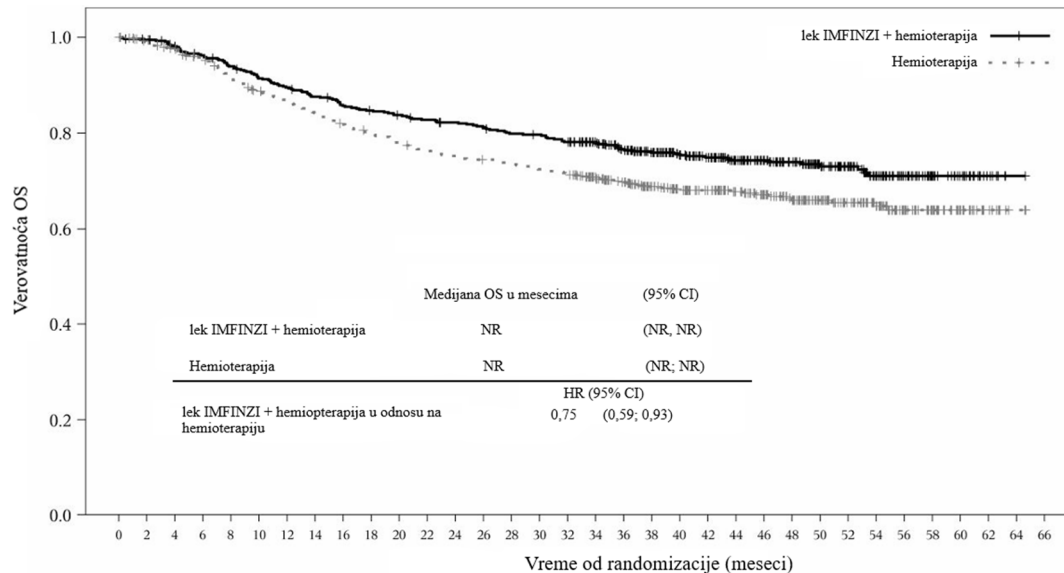
Slika 21. Kaplan – Meier-ova kriva EFS



Broj pacijenata pod rizikom:

lek IMFINZI + hemioterapija	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
hemioterapija	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

Slika 22. Kaplan- Meier-ova kriva OS-a



Broj pacijenata pod rizikom:

lek IMFINZI + hemioterapija	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
hemioterapija	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 podgrupa

U istraživačkoj analizi prema stadijumu tumora, hazard ratio (HR) za preživljavanje bez događaja (EFS) iznosio je 0,61 (95% CI: 0,48; 0,78) u podgrupi pacijenata sa kliničkim stadijumom tumora > T2N0 (N=635), dok je iznosio 0,81 (95% CI: 0,60; 1,10) u podgrupi pacijenata sa kliničkim stadijumom tumora

T2N0 (N=428). Hazard ratio za ukupno preživljavanje (OS) bio je 0,67 (95% CI: 0,50; 0,89) u podgrupi pacijenata sa kliničkim stadijumom > T2N0, dok je kod pacijenata sa kliničkim stadijumom T2N0 iznosio 0,89 (95% CI: 0,62; 1,29).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom kod dece i adolescenata mladih od 18 godina nije utvrđena. Studija D419EC00001 je bila multicentrična, otvorena studija o pronalaženju i proširenju doze da bi se procenila bezbednost, preliminarna efikasnost i farmakokinetika leka IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom, praćenim sa lekom IMFINZI kao monoterapijom, kod pedijatrijskih pacijenata sa uznapredovalim malignim solidnim tumorima (osim primarnog tumora centralnog nervnog sistema) koji su imali progresiju bolesti i za koje ne postoji standardno lečenje. Studija je uključila 50 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina sa primarnim kategorijama tumora: neuroblastoma, solidni tumor i sarkom. Pacijenti su primali lek IMFINZI 20mg/kg u kombinaciji sa tremelimumabom 1mg/kg ili lek IMFINZI 30mg/kg u kombinaciji sa tremelimumabom 1mg/kg intravenski svake 4 nedelje tokom 4 ciklusa, a nakon toga lek IMFINZI kao monoterapiju svake 4 nedelje. U fazi određivanja doze, terapiji kombinacije leka IMFINZI i tremelimumaba prethodio je jedan ciklus monoterapije lekom IMFINZI; međutim u ovoj fazi 8 pacijenata je prekinulo lečenje pre nego što su primili tremelimumab. Dakle, od 50 pacijenata uključenih u studiju, 42 pacijenta je primilo lek IMFINZI u kombinaciji sa tremelimumabom, a 8 pacijenata je primilo samo lek IMFINZI. U fazi proširenja doze, ORR od 5,0% (1/20 pacijenata) je prijavljeno za analizu odgovora koji se može proceniti. Nisu primećeni novi bezbednosni signali u odnosu na poznat profil bezbednosti leka IMFINZI i tremelimumaba kod odraslih.

Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika durvalumaba procenjivala se tokom primene leka IMFINZI u monoterapiji, u kombinaciji s hemioterapijom, u kombinaciji s tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine, u kombinaciji s tremelimumabom i u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine praćeno lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom.

Farmakokinetika durvalumaba ispitivana je kod 2903 pacijenta sa solidnim tumorima, pri dozama u rasponu od 0,1 do 20 mg/kg primenjenim intravenski jednom na svake dve, tri ili četiri nedelje kao monoterapija. Farmakokinetička izloženost povećana je više nego proporcionalno u odnosu na dozu (nelinearna farmakokinetika) pri dozama <3 mg/kg, a proporcionalnost u odnosu na dozu (linearna farmakokinetika) pri dozama ≥ 3 mg/kg. Stanje ravnoteže postignuto je nakon približno 16 nedelja. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je obuhvatila 1878 pacijenata, koji su primali durvalumab kao monoterapiju, lečenih u rasponu doze ≥ 10 mg/kg svake 2 nedelje, geometrijska srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}) bila je 5,64 l. Klirens durvalumaba (CL) vremenom se smanjivao, što je 365. dana dovelo do geometrijske srednje vrednosti klirensa u stanju ravnoteže (CL_{ss}) od 8,16 ml/h; smanjenje vrednosti CL_{ss} nije smatrano klinički značajnim. Terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$), na osnovu početne vrednosti CL, bilo je približno 18 dana. Nije bilo klinički značajne razlike u farmakokinetici durvalumaba kod njegove primene u monoterapiji u odnosu na primenu u kombinaciji sa hemioterapijom, u kombinaciji s tremelimumabom i hemioterapijom na bazi platine i u kombinaciji s tremelimumabom i u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine praćeno lekom IMFINZI u kombinaciji sa olaparibom. Primarni putevi eliminacije durvalumaba su proteinski katabolizam putem retikuloendotelnog sistema ili ciljano posredovana dispozicija.

Posebne populacije

Godine starosti (19–96 godina), telesna masa (31–149 kg), pol, pozitivan status antitela na lek (ADA), vrednosti albumina, koncentracije LDH, vrednosti kreatinina, rastvorljivi PD-L1, tip tumora, rasa ili status ECOG nisu imali klinički značajan uticaj na farmakokinetiku durvalumaba.

Oštećenje funkcije bubrega

Blago (klirens kreatinina (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCL) 30 do 59 ml/min) nisu imali klinički značajan uticaj na farmakokinetiku durvalumaba. Uticaj teške

oštećenja funkcije bubrega (CrCL 15 do 29 ml/min) na farmakokinetiku durvalumaba nije poznato; ipak, pošto se monoklonska antitela tipa IgG ne eliminišu pretežno putem bubrega, ne očekuje se da promena u funkciji bubrega utiče na izloženost durvalumabu.

Oštećenje funkcije jetre

Blago oštećenje funkcije jetre (vrednosti bilirubina $\leq$ ULN i vrednosti AST $>$ ULN ili vrednosti bilirubina $>$ 1,0 do $1,5 \times$ ULN i bilo koja vrednost AST) i umereno oštećenje funkcije jetre (bilirubin $>$ 1,5 do $3 \times$ ULN i bilo koja AST), nisu imali klinički značajan uticaj na farmakokinetiku durvalumaba. Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre (vrednosti bilirubina $>$ $3,0 \times$ ULN i bilo koja vrednost AST) na farmakokinetiku durvalumaba nije poznato; ipak, pošto se IgG monoklonska antitela primarno ne izlučuju putem jetre, ne očekuje se da promena u funkciji jetre utiče na izloženost durvalumabu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika (PK) durvalumaba u kombinaciji sa tremelimumabom je procenjena u studiji D419EC00001 kod 50 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina. Pacijenti su primali ili durvalumab u dozi od 20 mg/kg u kombinaciji sa tremelimumabom 1 mg/kg ili durvalumab u dozi od 30 mg/kg u kombinaciji sa tremelimumabom 1 mg/kg intravenski svake 4 nedelje tokom 4 ciklusa, nakon čega sledi monoterapija durvalumabom svake 4 nedelje. Na osnovu populacijske PK analize, sistemska izloženost durvalumabom kod pedijatrijskih pacijenata $\geq$ 35 kg koji su primali durvalumab 20 mg/kg svake 4 nedelje bila je slična izloženosti kod odraslih koji primaju durvalumab 20 mg/kg svake 4 nedelje, dok kod pedijatrijskih pacijenata ($\geq$ 35 kg) koji su primali durvalumab 30 mg/kg svake 4 nedelje, izloženost je bila približno 1,5 puta veća u poređenju sa izloženošću kod odraslih koji primaju durvalumab 20mg/kg svake 4 nedelje. Kod pedijatrijskih pacijenata $<$ 35 kg koji su primali durvalumab 30 mg/kg svake 4 nedelje, sistemska izloženost je bila slična onoj kod odraslih koji primaju 20 mg/kg svake 4 nedelje.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost i mutagenost

Karcinogeni i genotoksični potencijal durvalumaba nije procenjen.

Reproduktivna toksičnost

Kako je zabeleženo u literaturi, putanja PD-1/PD-L1 ima centralnu ulogu u očuvanju trudnoće tako što održava toleranciju imunskog sistema majke na fetus, a kod mišjih alogenih modela trudnoće, pokazalo se da prekid signala PD-L1 rezultira povećanim brojem slučajeva gubitka fetusa. U studijama reprodukcije kod životinja, primena durvalumaba kod gravidnih ženki makaki majmuna, od potvrde graviditeta do porođaja, pri izloženosti oko 18 puta većim od onih zabeleženih u kliničkoj dozi od 10 mg/kg durvalumaba (na osnovu AUC), bila je povezana sa placentalnim transferom, ali ne i sa toksičnim dejstvom na majku ili uticajem na embriofetalni razvoj, ishod trudnoće ili postnatalni razvoj. Zanimljive koncentracije durvalumaba nađene su u mleku makaki majmuna 28. dana nakon porođaja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Histidin
Histidin-hidrohlorid, monohidrat
Trehaloza, dihidrat
Polisorbat 80 (E 433)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

3 godine.

Razblažen rastvor

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora je potvrđena tokom najviše 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C i tokom najviše 24 sata na sobnoj temperaturi (do 25 °C) od momenta pripreme.

S mikrobiološke tačke gledišta rastvor za infuziju treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre primene su odgovornost korisnika i obično ne sme se koristiti nakon 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili nakon 12 sati na sobnoj temperaturi (do 25 °C), osim ako je rastvaranje obavljeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Dostupne su dve veličine pakovanja leka:

IMFINZI, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 2,4 mL:

Bočica od stakla tipa 1 sa elastomernim čepom i sivim *flip-off* aluminijumskim zatvaračem, u kojoj se nalazi 2,4 ml (ukupno 120 mg durvalumaba) koncentrata.

IMFINZI, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 10 mL:

Bočica od stakla tipa 1 sa elastomernim čepom i belim *flip-off* aluminijumskim zatvaračem, u kojoj se nalazi 10 ml (ukupno 500 mg durvalumaba) koncentrata.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema rastvora

Lek IMFINZI se isporučuje u jednodoznoj bočici i ne sadrži nikakve konzervanse, pa se za njegovu pripremu mora koristiti aseptična tehnika.

- Vizuelno pregledajte lek da biste proverili prisustvo čestica i promenu boje. Lek IMFINZI je bistar do opalescentan, bezbojan do žut rastvor. Bacite bočicu ukoliko je rastvor mutan, ukoliko je promenio boju ili ukoliko sadrži vidljive čestice. Ne mućkajte bočicu.

- Izvucite potrebnu zapreminu iz bočice leka IMFINZI i prebacite u kesu za intravensku infuziju koja sadrži rastvor za injekciju 9 mg/ml (0,9%) natrijum-hlorida ili rastvor za injekciju 50 mg/ml (5%) glukoze. Promešajte razblaženi rastvor laganim okretanjem. Konačna koncentracija razblaženog rastvora treba da bude između 1 mg/ml i 15 mg/ml. Ne zamrzavajte i ne mućkajte rastvor.

- Bacite svu neupotrebljenu količinu leka koja je ostala u bočici.

Način primene

- Primenite rastvor za infuziju intravenski tokom 1 sata kroz intravensku liniju koja sadrži ugrađen sterilan filter, veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrometara, sa niskim afinitetom za vezivanje proteina.

- Ne primenjujte druge lekove kroz istu infuzionu liniju.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD

Milutina Milankovića 1i, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

IMFINZI, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 2,4 ml: 003380645 2025

IMFINZI, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 10 ml: 003380871 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.11.2020.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.