

IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Osztályozás: II. csoport: kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer osztály; Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszerek (I) alcsoport.

Ajánlott bruttó fogyasztói ár: Imfinzi 500 mg 746.600 Ft, Imfinzi 120 mg 180.000 Ft. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat.

Az IMFINZI terápiához jelenleg egyedi méltányossági alapon kérelmezhető támogatás.

AstraZeneca Kft. 1117 Budapest, Alíz utca 4. B ép. 1. em.

Tel.: +36 1 883 6500, Fax: +36 1 883 3336; www.astrazeneca.hu

HU-3924, Lezárás dátuma: 2021.május

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

IMFINZI 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg durvalumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

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

500 mg durvalumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

Az IMFINZI etopoziddal és karboplatinnal vagy ciszplatinnal kombinálva elsővonalbeli kezelésként javallott felnőtteknél kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrák (ES-SCLC) kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

PD-L1 meghatározás lokálisan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegeknél

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

Adagolás

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

1. táblázat: Az IMFINZI javasolt adagja

Javallatok	Az IMFINZI javasolt adagja	Terápia időtartama
Lokálisan előrehaladott NSCLC	10 mg/ttkg 2 hetente vagy 1500 mg 4 hetente ^a	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig, vagy maximum 12 hónapig. ^b
ES-SCLC	1500 mg ^c , kemoterápiával ^{d,e} kombinálva, 3 hetente (21 naponként) 4 ciklusban, majd 1500 mg 4 hetente monoterápiaként	A betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig

^a A 30 kg vagy kisebb testtömegű betegeknél testtömeg alapú adagolást kell alkalmazni, amely ekvivalens a kéthetente adott 10 mg/ttkg vagy 4 hetente adott 20 mg/ttkg IMFINZI-monoterápiával, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.

^b Azoknál a klinikailag stabil állapotú betegeknél, akiknél a betegség progressziójának kezdeti bizonyítékai észlelhetők, javasolt a kezelés folytatása a betegség progressziójának megerősítéséig.

^c A 30 kg vagy annál kisebb testtömegű betegek esetében az adagolást a testtömeg alapján kell kiszámolni, 20 mg/ttkg, kemoterápiával kombinált IMFINZI-vel egyenértékű dózisban 3 hetente (21 naponta) 4 ciklusban, melyet 20 mg/ttkg dózisú monoterápia követ 4 hetente, amíg a testtömeg meg nem haladja a 30 kg-ot.

^d Az IMFINZI-t a kemoterápiával azonos napon, azt megelőzően kell alkalmazni.

^e Az IMFINZI kemoterápiával együtt történő alkalmazása esetén olvassa el az etopozid, illetve a karboplatin vagy ciszplatin alkalmazási előírását az adagolással kapcsolatosan.

A dóziseszkaláció vagy dóziscsökkentés nem javasolt. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján a dózis késleltetése vagy kihagyása lehet szükséges.

Az immunmediált mellékhatások kezelésére vonatkozó ajánlásokat az 2. táblázat tartalmazza (lásd 4.4 pont).

2. táblázat: Az IMFINZI-kezelés javasolt módosításai és kezelési ajánlások

Mellékhatások	Súlyosság ^a	Az IMFINZI-kezelés módosítása	Más kikötés hiányában kortikoszteroid-kezelés
Immunmediált pneumonitis/interstialis tüdőbetegség	2. fokozatú	Az adag elhagyása	Napi 1 - 2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. vagy 4. fokozatú	A kezelés végleges elhagyása	Napi 1 - 4 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés, majd fokozatos csökkentése
Immunmediált hepatitis	2. fokozatú, a GPT (ALT) vagy a GOT (ASAT) > 3-5 × ULN és/vagy az összbilirubin > 1,5-3 × ULN	Az adag elhagyása	Napi 1 - 2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése

Mellékhatások	Súlyosság ^a	Az IMFINZI-kezelés módosítása	Más kikötés hiányában kortikoszteroid-kezelés
	3. fokozatú, a GOT (ASAT) vagy a GPT (ALT) > 5- ≤ 8 × ULN vagy az összbilirubin > 3- ≤ 5 × ULN		
	3. fokozatú, a GOT (ASAT) vagy a GPT (ALT) > 8 × ULN vagy az összbilirubin > 5 × ULN	A kezelés végleges elhagyása	
	Egyidejűleg a GPT (ALT) vagy a GOT (ASAT) > 3 × ULN és az összbilirubin > 2 × ULN, amit más ok nem magyaráz		
Immunmediált colitis vagy diarrhoea	2. fokozatú	Az adag elhagyása	Napi 1 - 2 mg/ ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. vagy 4. fokozatú	A kezelés végleges elhagyása	
Immunmediált hyperthyreosis, thyroiditis	2.-4. fokozatú	Az adag elhagyása, amíg a beteg állapota klinikailag stabil lesz	Tüneti kezelés, lásd 4.8 pont
Immunmediált hypothyreosis	2.-4. fokozatú	Nincs változás	Pajzsmirigyhormon pótlás elkezdése, ahogy az klinikailag indokolt
Immunmediált mellékvese-elégtelenség	2.-4. fokozatú	Az adag elhagyása, amíg a beteg állapota klinikailag stabil lesz	Napi 1 - 2 mg/ ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése, és hormonpótlás, ahogy az klinikailag indokolt
Immunmediált hepatitis 1-es típusú diabetes mellitus	2.-4. fokozatú	Nincs változás	Inzulinkezelés elkezdése, ahogy az klinikailag indokolt

Mellékhatások	Súlyosság ^a	Az IMFINZI-kezelés módosítása	Más kikötés hiányában kortikoszteroid-kezelés
Immunmediált nephritis	2. fokozatú, a szérum kreatininszint > 1,5-3 × (ULN vagy a kiindulási érték)	Az adag elhagyása	Napi 1 - 2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. fokozatú, a szérum kreatininszint > 3 × kiindulási érték vagy > 3-6 × ULN; 4. fokozatú, a szérum kreatininszint > 6 × ULN	A kezelés végleges elhagyása	
Immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot)	2. fokozatú > 1 hétig	Az adag elhagyása	Napi 1 - 2 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. fokozatú		
	4. fokozatú	A kezelés végleges elhagyása	
Immunmediált myocarditis	2. fokozatú	Az adag elhagyása ^b	Napi 2 - 4 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	3. vagy 4. fokozatú, vagy bármilyen fokozatú, pozitív biopszia mellett	A kezelés végleges elhagyása	
Immunmediált myositis/polymyositis	2. vagy 3. fokozatú	Az adag elhagyása ^c	Napi 1 - 4 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd fokozatos csökkentése
	4. fokozatú	A kezelés végleges elhagyása	
Infúzióval összefüggő reakciók	1. vagy 2. fokozatú	Az infúzió megszakítása vagy az infúzió sebességének lecsökkentése	A későbbi infúziós reakciók profilaxisára premedikáció mérlegelhető
	3. vagy 4. fokozatú	A kezelés végleges elhagyása	
Fertőzés	3. vagy 4. fokozatú	Az adag elhagyása, amíg a beteg állapota klinikailag stabil lesz	
Egyéb immunmediált mellékhatások	3. fokozatú	Az adag elhagyása	Napi 1 mg/ttkg - 4 mg/ttkg prednizon vagy azzal egyenértékű kezelés elkezdése, majd annak
	4. fokozatú	A kezelés végleges elhagyása ^d	

Mellékhatások	Súlyosság ^a	Az IMFINZI-kezelés módosítása	Más kikötés hiányában kortikoszteroid-kezelés
			fokozatos csökkentése mérlegelendő

- a A Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) 4.03 verzió. GPT: glutamát-piruvát transzamináz (angolszász nyelvterületen alanin-aminotranszferáz, ALT); GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz (angolszász nyelvterületen aszpartát-aminotranszferáz, ASAT); ULN: a normálérték felső határa (upper limit of normal).
- b Amennyiben a kortikoszteroidok ellenére 3-5 nap alatt nincs javulás, haladéktalanul kiegészítő immunszuppresszív terápiát kell kezdeni. A rendeződést követően (0. fokozat) a kortikoszteroid fokozatos leépítését kell elkezdeni, és legalább egy hónapon keresztül folytatni, mely után az IMFINZI adása újra elkezdhető, klinikai mérlegelést követően.
- c Végleg abba kell hagyni az IMFINZI adását, amennyiben a mellékhatás 30 napon belül nem rendeződik \leq 1-es fokozatúvá, vagy amennyiben légzési elégtelenség tünetei mutatkoznak.
- d Myasthenia gravis esetén, amennyiben izomgyengeség vagy légzési elégtelenség tünetei alakulnak ki, az IMFINZI alkalmazását végleg abba kell hagyni.

A gyanított immunmediált mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb etiológiák kizárása érdekében. Ha állapotromlás következik be, vagy nincs javulás, a kortikoszteroidok adagjának növelése, és/vagy kiegészítő, szisztémásan adott immunszuppresszánsok alkalmazása mérlegelendő. Legalább 1. fokozatúvá történő javuláskor a kortikoszteroid fokozatos leépítését kell elkezdeni, és legalább 1 hónapig kell azt folytatni. A kezelés felfüggesztése után 12 héten belül az IMFINZI adása újra elkezdhető, ha a mellékhatások \leq 1. fokozatúvá javultak, és a kortikoszteroid dózisa napi \leq 10 mg prednizonra vagy azzal egyenértékűre lett csökkentve. Az IMFINZI adását végleg abba kell hagyni ismétlődő 3. vagy 4. fokozatú (súlyos vagy életveszélyes) immunmediált mellékhatások esetén.

Nem immunmediált mellékhatások esetén 2. vagy 3. fokozatú mellékhatásoknál mérlegelendő az IMFINZI felfüggesztése, amíg \leq 1 fokozatúvá vagy a kezelés előtt észlelt fokozatúvá nem javulnak. Az IMFINZI-t abba kell hagyni 4. fokozatú mellékhatások esetén (kivéve a 4. fokozatú laboratóriumi eltéréseket, melyeknél a döntést az abbahagyásról a kísérő klinikai panaszok/tünetek és klinikai megítélés alapján kell meghozni).

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az IMFINZI biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

Az idős betegeknél (\geq 65 éves) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.1 pont). A 75 éves és idősebb betegeknél kapcsolatos adatok korlátozottak.

Vesekárosodás

Az enyhén vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél az IMFINZI dózis módosítása nem javasolt. A súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegektől származó adatok korlátozottak. A májműködésnek a durvalumab kiürülésében való kis mértékű részvétele miatt a beszűkült májműködésű betegeknél az IMFINZI dózis módosítása nem javasolt, mivel az expozícióban nem várható különbség (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

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

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

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási tétel számát egyértelműen dokumentálni kell.

Immunmediált pneumonitis

Az IMFINZI-t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség fordult elő.

Irradiációs pneumonitist gyakran figyeltek meg a tüdő sugárkezelését kapó betegeknél, és a pneumonitis és az irradiációs pneumonitis klinikai megjelenése nagyon hasonló. A PACIFIC vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik 1-42 nappal a vizsgálat elkezdése előtt befejezték az egyidejűleg alkalmazott, legalább 2 ciklus kemo-irradiációs kezelést, pneumonitis vagy irradiációs pneumonitis fordult elő 161 (33,9%) betegnél az IMFINZI-vel kezelt csoportban, és 58 (24,8%) betegnél a placebo-csoportban, köztük 3. fokozatú (3,4% vs 3,0%) és 5. fokozatú (1,1% vs 1,7%) is (lásd 4.8 pont).

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

Immunmediált hepatitis

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

Immunmediált colitis

Az IMFINZI-t kapó betegeknél a szisztémás kortikoszteroidok alkalmazásának igényével és nyilvánvaló alternatív etiológia hiányával definiált immunmediált colitis vagy diarrhoea fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a colitis vagy a hasmenés okozta panaszokat és tüneteket, és ezeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált endokrin betegségek

Immunmediált hypothyreosis, hyperthyreosis és thyroiditis

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

Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség

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

Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus

Az IMFINZI-t kapó betegeknél immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell az 1-es típusú diabetes mellitusra utaló klinikai panaszokat és tüneteket. Tünetekkel járó 1-es típusú diabetes mellitus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus

Az IMFINZI-t kapó betegeknél immunmediált hypophysitis vagy hypopituitarismus fordult elő (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hypophysitisre vagy hypopituitarismusra utaló klinikai panaszokat és tüneteket. Tünetekkel járó hypophysitis vagy hypopituitarismus esetén a betegeket a 4.2 pontban javasoltak szerint kell kezelni.

Immunmediált nephritis

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

Immunmediált bőrkiütés

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

Egyéb immunmediált mellékhatások

Az IMFINZI hatásmechanizmusára való tekintettel egyéb, potenciális immunmediált mellékhatások jelentkezhetnek. Az IMFINZI-monoterápiával kezelt betegeknél a következő immunrendszeri mellékhatásokat észlelték: myasthenia gravis, myocarditis, myositis, polymyositis, meningitis, encephalitis, Guillain–Barré-szindróma és immun thrombocytopenia. A klinikai vizsgálati programban résztvevő betegeknél pancreatitis eseteket jelentettek. A betegeknél figyelni kell a jelek és tünetek megjelenésére, és ezeket a 4.2 pontban az egyéb immunmediált mellékhatásokra javasoltak szerint kell kezelni.

Infúzióval összefüggő reakciók

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

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

Az alábbi betegeket kizárták a klinikai vizsgálatból: akinek az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kiindulási teljesítmény pontszáma ≥ 2 ; aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegségben szenvedett a vizsgálat megkezdése előtti 2 évben; az anamnézisében immundeficiencia szerepel; az anamnézisében súlyos immunmediált mellékhatások szerepelnek; szisztémás immunszuppressziós kezelést igénylő betegségben szenved, kivéve a szisztémás kortikoszteroidok fiziológiás dózisát (\leq napi 10 mg prednizon vagy azzal ekvivalens); nem ellenőrzött, interkurrens betegségekben szenved; aktív tuberculosis vagy hepatitis B- vagy C- vagy HIV-fertőzésben szenved, vagy az IMFINZI elkezdése előtti 30 napban vagy elkezdés után élő, attenuált kórokozót tartalmazó

vakcinát kapott. Adatok hiányában a durvalumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban. Az IMFINZI-vel egyidejű profilaktikus koponyabesugárzás (PCI, prophylactic cranial irradiation) biztonságossága kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetében nem ismert.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

Formális farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat nem végeztek a durvalumabbal. Mivel a durvalumab elsődleges eliminációs útvonala a reticuloendothelialis rendszeren vagy a célpont mediálta eloszláson keresztüli fehérje katabolizmus, ezért nem várhatók metabolikus gyógyszerkölsönhatások. A CASPIAN vizsgálatban értékelték a durvalumab és a kemoterápia közötti farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatásokat, és arra a következtetésre jutottak, hogy a durvalumabbal történő egyidejű kezelés nem befolyásolta az etopozid, a karboplatin és a ciszplatin farmakokinetikáját. Továbbá a populációs farmakokinetikai analízis alapján az egyidejűleg alkalmazott kemoterápia nem befolyásolta jelentősen a durvalumab farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az IMFINZI biztonságossága monoterápiaként 3006, különböző tumorban szenvedő beteg összesített adatain alapul. Az IMFINZI-t 2 hetenkénti 10 mg/ttkg-os vagy 4 hetenkénti 20 mg/ttkg-os dózisban alkalmazták. A leggyakoribb (>10%) mellékhatások közé tartoztak a köhögés/productív köhögés (21,5%), hasmenés (16,3%), bőrkiütés (16,0%), láz (13,8%), felső légúti fertőzések (13,5%), hasi fájdalom (12,7%), pruritus (10,8%) és a hypothyreosis (10,1%).

Az IMFINZI kemoterápiával kombinált alkalmazásának biztonságossága 265, kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg adatain alapszik. Az IMFINZI-t 3 hetenkénti, 1500 mg-os dózisban alkalmazták kemoterápiával kombinálva, majd monoterápiaként 4 hetente. A leggyakoribb (>20%) mellékhatások a neutropenia (48,7%), anaemia (38,5%), hányinger (33,6%), fáradtságérzet (32,1%), alopecia (31,3%), thrombocytopenia (21,1%) és leukopenia (20,0%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat a CASPIAN vizsgálatból a monoterápiás biztonsági adatállományban lévő, valamint a kemoterápiával kombinált IMFINZI-vel kezelt betegeknek jelentkező mellékhatások incidenciáját sorolja fel. A gyógyszer okozta mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáiként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek megadásra. Minden egyes gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória meghatározása az alábbi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat Az IMFINZI monoterápiát és az IMFINZI kemoterápiával kombinált kezelését kapó betegeknek jelentkező mellékhatások

	IMFINZI-monoterápia			Kemoterápiával kombinált IMFINZI		
	Bármilyen fokozatú (%)		3-4 fokozatú (%)	Bármilyen fokozatú (%)		3-4 fokozatú (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések						
Felső légúti fertőzések ^a	Nagyon gyakori	13,5	0,2	Gyakori	9,1	0,4
Pneumonia ^{b,c}	Gyakori	8,9	3,5	Gyakori	5,7	1,9
Oral candidiasis	Gyakori	2,1	0	Nem gyakori	0,8	0
Fogászati és orális légútrészfertőzések ^d	Gyakori	1,7	<0,1	Gyakori	1,1	0
Influenza	Gyakori	1,6	<0,1	Nem gyakori	0,4	0
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek						
Neutropenia ^e				Nagyon gyakori	48,7	29,1
Anaemia				Nagyon gyakori	38,5	9,1
Thrombocytopenia ^f				Nagyon gyakori	21,1	6,8
Leukopenia ^g				Nagyon gyakori	20,0	7,9
Lázás neutropenia				Gyakori	6,4	5,3
Pancytopenia				Gyakori	3,0	1,5

	IMFINZI-monoterápia			Kemoterápiával kombinált IMFINZI		
	Bármilyen fokozatú (%)		3-4 fokozatú (%)	Bármilyen fokozatú (%)		3-4 fokozatú (%)
Immun thrombocytopenia	Ritka	<0,1	<0,1			
Endokrin betegségek						
Hypothyreosis ^h	Nagyon gyakori	10,1	0,2	Gyakori	9,4	0
Hyperthyreosis ⁱ	Gyakori	4,6	0	Gyakori	9,8	0
Thyroiditis ^j	Nem gyakori	0,8	<0,1	Gyakori	1,5	0
Mellékvesekéreg- elégtelenség	Nem gyakori	0,6	<0,1	Gyakori	1,1	0
1-es típusú diabetes mellitus	Ritka	<0,1	<0,1	Nem gyakori	0,8	0,8
Hypophysitis/ Hypopituitarismus	Ritka	<0,1	<0,1			
Diabetes insipidus	Ritka	<0,1	<0,1			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek						
Csökkent étvágy				Nagyon gyakori	18,1	0,8
Idegrendszeri betegségek						
Myasthenia gravis	Ritka ^k					
Nem fertőző encephalitis ^l	Nem ismert					
Meningitis ^m	Ritka	<0,1	<0,1			
Guillain-Barré- szindróma	Nem ismert					
Szívbetegségek						
Myocarditis	Ritka	<0,1	<0,1			
Légzőszervi, mellkasi és mediastinalis betegségek						
Köhögés/Produktív köhögés ^l	Nagyon gyakori	21,5	0,4	Nagyon gyakori	14,7	0,8
Pneumonitis ^b	Gyakori	3,8	0,9	Gyakori	2,6	0,8
Dysphonia	Gyakori	3,1	<0,1	Nem gyakori	0,8	0
Interstitialis tüdőbetegség	Nem gyakori	0,6	0,1	Nem gyakori	0,8	0
Emésztőrendszeri betegségek						
Hasmenés	Nagyon gyakori	16,3	0,6	Gyakori	9,8	1,1
Hasi fájdalom ⁿ	Nagyon gyakori	12,7	1,8	Gyakori	8,7	0,4
Colitis ^o	Nem gyakori	0,9	0,3	Nem gyakori	0,8	0
Hányinger				Nagyon gyakori	33,6	0,4
Székrekedés				Nagyon gyakori	16,6	0,8
Hányás				Nagyon gyakori	14,7	0
Stomatitis ^p				Gyakori	6,0	0,4
Máj- és epebetegségek						
Emelkedett glutamát- oxálacetát- transzaminázszint vagy emelkedett glutamát-piruvát- transzaminázszint ^q	Gyakori	8,1	2,3	Gyakori	8,7	1,9
Hepatitis ^{r,t}	Nem gyakori	0,8	0,4	Gyakori	1,9	1,1
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei						

	IMFINZI-monoterápia			Kemoterápiával kombinált IMFINZI		
	Bármilyen fokozatú (%)		3-4 fokozatú (%)	Bármilyen fokozatú (%)		3-4 fokozatú (%)
Bőrkiütés ^s	Nagyon gyakori	16,0	0,6	Gyakori	9,4	0
Pruritus ^t	Nagyon gyakori	10,8	<0,1	Gyakori	7,5	0
Éjszakai verejtékezés	Gyakori	1,6	<0,1	Nem gyakori	0,4	0
Dermatitis	Nem gyakori	0,7	<0,1	Gyakori	1,5	0
Alopecia				Nagyon gyakori	31,3	1,1
Pemphigoid ^u	Ritka	<0,1	0			
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei						
Myalgia	Gyakori	5,9	<0,1	Gyakori	3,4	0
Myositis	Nem gyakori	0,2	<0,1			
Polymyositis	Ritka ^v					
Vese- és húgyúti betegségek						
Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	3,5	<0,1	Gyakori	1,9	0
Dysuria	Gyakori	1,3	0	Gyakori	1,9	0
Nephritis ^w	Nem gyakori	0,3	<0,1			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók						
Láz	Nagyon gyakori	13,8	0,3	Gyakori	8,3	0
Perifériás oedema ^x	Gyakori	9,7	0,3	Gyakori	6,4	0,8
Fáradtságérzet ^y				Nagyon gyakori	32,1	3,4
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények						
Infúzióval összefüggő reakció ^z	Gyakori	1,6	0,2	Gyakori	1,9	0,4

^a beleértve: laryngitis, nasopharyngitis, peritonsillaris abscessus, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheobronchitis és felső légúti fertőzés.

^b beleértve: tüdőfertőzés, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, adenovirus pneumonia, bakteriális pneumonia, cytomegalovírus pneumonia, haemophilus pneumonia, pneumococcus pneumonia, streptococcus pneumonia, candida pneumonia és legionella pneumonia.

^c beleértve: fatális kimenetel.

^d beleértve: gingivitis, orális fertőzés, periodontitis, dentalis pulpitis, fogtályog és fogfertőzés.

^e beleértve: neutropenia és csökkent neutrophilszám.

^f beleértve: thrombocytopenia és a vérlemezkeszám csökkenése.

^g beleértve: leukopenia és a fehérvérsejtek számának csökkenése.

^h beleértve: autoimmun hypothyreosis, hypothyreosis.

ⁱ beleértve: hyperthyreosis és Basedow-kór.

^j beleértve: autoimmun thyroiditis, thyroiditis és szubakut thyroiditis.

^k az AstraZeneca által szponzorált klinikai vizsgálatokból származó, az összevont adatbázison kívüli jelentett gyakoriság ritka, > 2. fokozatú esemény nélkül.

^l beleértve: autoimmun encephalitis, encephalitis.

^m beleértve: meningitis és nem fertőző meningitis.

ⁿ beleértve: hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és deréktáji fájdalom.

^o beleértve: colitis, enteritis, enterocolitis és proctitis.

^pbeleértve: stomatitis és szájnyálkahártya-gyulladás.

^q beleértve: emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, emelkedett májenzimszint és emelkedett transzaminázszint.

^r beleértve: hepatitis, autoimmun hepatitis, toxikus hepatitis, hepatocellularis károsodás, akut hepatitis, hepatotoxicitás és immunmediált hepatitis.

- ^s beleértve: erythematosus bőrkiütés, generalizált bőrkiütés, macularis bőrkiütés, maculo-papularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, pustularis bőrkiütés, erythema, ekcéma és bőrkiütés.
- ^t beleértve: generalizált pruritus és pruritus.
- ^u beleértve: pemphigoid, bullousus dermatitis és pemphigus. A befejezett és a folyamatban lévő vizsgálatokból jelentett gyakorisága nem gyakori.
- ^v polymyositis (fatális) jelentkezett egy IMFINZI-vel kezelt betegnél, melyet egy folyamatban lévő, szponzorált, az egyesített adatbázison kívüli klinikai vizsgálatban alkalmaztak: minden fokozat esetén ritka, 3., 4. vagy 5. fokozatban ritka.
- ^w beleértve: autoimmun nephritis, tubulointerstitialis nephritis, nephritis, glomerulonephritis és membranous glomerulonephritis.
- ^x beleértve: perifériás ödéma és perifériás duzzanat.
- ^y beleértve: fáradtságérzet és asthenia.
- ^z beleértve: infúzióval összefüggő reakció és az adagolás napján vagy 1 nappal az adagolás után megjelenő urticaria.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az IMFINZI a leggyakrabban immunmediált mellékhatásokkal társul. Ezek többsége, köztük a súlyos reakciók is a megfelelő gyógyszeres kezelés elkezdése vagy az IMFINZI elhagyása után megszűntek. Az alábbi, immunmediált mellékhatásokra vonatkozó adatok 3006 beteg kombinált biztonságossági adatbázisának adatait tükrözik, mely tartalmazza a PACIFIC vizsgálatot és további vizsgálatokat, melyeket különböző szolid tumorokban szenvedő betegekkel végeztek, olyan javallatokra, melyekre a durvalumab nem engedélyezett. Az IMFINZI-t az összes vizsgálatban 2 hetenkénti 10 mg/ttkg-os, 4 hetenkénti 20 mg/ttkg-os, vagy 3 vagy 4 hetenkénti 1500 mg-os dózisban alkalmazták. Az IMFINZI kemoterápiával kombinált alkalmazása esetén jelentkező jelentős mellékhatásokra vonatkozó információk akkor kerülnek bemutatásra, ha klinikailag releváns különbségek mutatkoztak az IMFINZI-monoterápiához képest. Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.4 pontban kerültek leírásra.

Immunmediált pneumonitis

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában (n = 3066, többféle tumortípus), immunmediált pneumonitis 107 (3,6%) betegnél fordult elő, beleértve 3. fokozatút is 23 (0,8%) betegnél, 4. fokozatút kettő (< 0,1%) betegnél, és 5. fokozatút is hat (0,2%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 57 nap volt (tartomány: 2-785 nap). A 107 beteg közül hatvannégy kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), kettő beteg infliximabot is kapott, valamint 1 beteg kapott ciklosporint. Az IMFINZI adását 38 betegnél hagyták abba. A betegség 58 betegnél múlt el.

Az immunmediált pneumonitis gyakrabban fordult elő a PACIFIC vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik az egyidejű kemo-irradiációs kezelést a vizsgálat elkezdése előtt 1-42 nappal fejezték be (10,7%), mint a kombinált biztonságossági adatbázis egyéb betegeinél (2,2%).

A PACIFIC vizsgálatban (n = 475 az IMFINZI-karon és n = 234 a placebokaron) immunmediált pneumonitis 51 (10,7%) betegnél fordult elő az IMFINZI-vel kezelt csoportban, és 16 (6,8%) betegnél a placebo-csoportban, beleértve 3. fokozatút is nyolc (1,7%) betegnél az IMFINZI-t, illetve hat (2,6%) betegnél a placebót, és 5. fokozatút is (fatális) négy (0,8%) betegnél az IMFINZI-t, illetve három (1,3%) betegnél a placebót kapóknál. A megjelenésig eltelt medián időtartam az IMFINZI-vel kezelt csoportban 53 nap volt (tartomány: 1-341 nap), míg a placebo csoportban 55,5 nap (tartomány: 0-231 nap). Az IMFINZI-vel kezelt csoportban az 51 beteg közül 44 kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat, beleértve 28 olyan beteget, akik nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést kaptak (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), és két olyan beteget is, akik infliximabot is kaptak. A placebo-csoportban a 16 beteg közül 11 kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat, beleértve kilenc olyan beteget is, akik nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést kaptak (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). A betegség 27 betegnél szűnt meg az IMFINZI-vel kezelt csoportban, illetve hatnál a placebo-csoportban.

Immunmediált hepatitis

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában immunmediált hepatitis 36 (1,2%) betegnél fordult elő, beleértve 3. fokozatút 19 (0,6%) betegnél, 4. fokozatút 1 (<0,1%) betegnél és 5. fokozatút is (fatális) 2 (<0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 67 nap volt (tartomány: 7-333 nap). A 36 beteg közül 25 kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Kettő beteg mikofenolát-kezelést is kapott. Az IMFINZI adását 7 betegnél hagyták abba. A betegség 22 betegnél múlt el.

Immunmediált colitis

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában immunmediált colitis vagy hasmenés 52 (1,7%) betegnél fordult elő, beleértve 3. fokozatút 9 (0,3%) betegnél, és 4. fokozatút is kettő (< 0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 73 nap volt (tartomány: 1-394 nap). Az 52 beteg közül harmincnégy kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Egy beteg infliximab, egy másik beteg pedig mikofenolát-kezelést is kapott. Az IMFINZI adását 9 betegnél hagyták abba. A betegség 39 betegnél múlt el.

Immunmediált endokrin betegségek

Immunmediált hypothyreosis

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában immunmediált hypothyreosis 222 (7,4%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú is 4 (0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 85 nap volt (tartomány: 1-562 nap). A 222 beteg közül 218 beteg kapott hormonpótló kezelést, és 5 beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű) az immunmediált hypothyreosis miatt, amit hormonpótló kezelés követett. Egyetlen beteg esetében sem kellett megszakítani az IMFINZI-kezelést immunmediált hypothyreosis miatt.

Immunmediált hyperthyreosis

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában immunmediált hyperthyreosis 43 (1,4%) betegnél fordult elő, és nem voltak 3. vagy 4. fokozatú esetek. A megjelenésig eltelt medián időtartam 43 nap volt (tartomány: 1-196 nap). A 43 beteg közül 39 kapott gyógyszeres kezelést (tiamazol, karbimazol, propiltiouracil, perklorát, kalciumcsatorna-blokkoló, vagy béta-blokkoló), 11 beteg kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat, és a 11 beteg közül 4 kapott nagy dózisú, szisztémás kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Egy betegnél abba kellett hagyni az IMFINZI-kezelést hyperthyreosis miatt. A betegség 35 betegnél múlt el. Tizennyolc betegnél tapasztaltak hypothyreosist a hyperthyreosist követően.

Immunmediált thyroiditis

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában immunmediált thyroiditis 11 (0,4%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú 2 (< 0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 41 nap volt (tartomány: 14-106 nap). A 11 beteg közül 9 beteg kapott hormonpótló kezelést, és egy beteg kapott nagy dózisú kortikoszteroidokat (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), amit hormonpótló kezelés követett. Egy betegnél abba kellett hagyni az IMFINZI-kezelést immunmediált thyroiditis miatt. Két betegnél tapasztaltak hypothyreosist a thyroiditist követően.

Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség 12 (0,4%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú is 3 (<0,1%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 145,5 nap volt (tartomány: 20-547 nap). Mind a 12 beteg kapott szisztémásan adott kortikoszteroidokat; a 12 beteg közül 4 kapott nagy dózisú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Immunmediált mellékvesekéreg-elégtelenség miatt egyetlen betegnél sem hagyták abba a kezelést. A betegség 3 betegnél múlt el.

Immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában, immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus 1 (<0,1%) betegnél fordult elő (3. fokozatú). A megjelenésig eltelt időtartam 43 nap

volt. A beteg endokrin kezelést kapott, és immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus miatt nem folytatta az IMFINZI-terápiát. A mellékhatás megszűnt a betegnél.

Immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus

Az IMFINZI-monoterápia mellett a kombinált biztonságossági adatbázisban immunmediált hypophysitis/hypopituitarismus 2 (< 0,1%) betegnél (3. fokozatú) fordult elő. A megjelenésig eltelt időtartam 44 és 50 nap volt. Mindkét beteg kapott nagy dóziszú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), egy beteg pedig immunmediált hypophysitis/hypopituitarizmus következtében abbahagyta az IMFINZI-terápiát.

Immunmediált nephritis

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában immunmediált nephritis 9 (0,3%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú is 2 betegnél (< 0,1%). A megjelenésig eltelt medián időtartam 87 nap volt (tartomány: 29-393 nap). Hat beteg (0,2%) nagy dóziszú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű), egy beteg pedig mikofenolátot is kapott. Az IMFINZI-t 5 betegnél hagyták abba. A betegség 6 betegnél múlt el.

Immunmediált bőrkiütés

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában immunmediált bőrkiütés vagy dermatitis (beleértve a pemphigoidot) 45 (1,5%) betegnél fordult elő, köztük 3. fokozatú is 12 (0,4%) betegnél. A megjelenésig eltelt medián időtartam 41 nap volt (tartomány: 4-333 nap). A 45 beteg közül 20 kapott nagy dóziszú kortikoszteroid-kezelést (naponta legalább 40 mg prednizon vagy azzal egyenértékű). Az IMFINZI adását 3 betegnél hagyták abba. A betegség 31 betegnél múlt el.

Infúzióval összefüggő reakciók

Az IMFINZI-monoterápia kombinált biztonságossági adatbázisában infúzióval összefüggő reakciók 49 (1,6%) betegnél fordultak elő, köztük 3. fokozatú is 5 (0,2%) betegnél. Nem volt 4. vagy 5. fokozatú esemény.

Laboratóriumi eltérések

A durvalumab-monoterápiával kezelt betegeknek azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási értékhez képest a laboratóriumi eltérések 3. vagy 4. fokozatú romlását észlelték, az alábbi volt: 2,4%-nál glutamát-piruvát-transzaminázszint emelkedése, 3,6%-nál glutamát-oxálacetát-transzaminázszint emelkedése, 0,5%-nál emelkedett kreatininszint a vérben, 5,7%-nál amilázszint emelkedése és 5,6%-nál lipázszint emelkedése. Azon betegek aránya, akiknél a kiindulási értékhez képest a TSH eltérést mutatott, a következő volt: \leq normál érték felső határa (ULN) bármely fokozatig $>$ ULN 18,8% volt, akiknél pedig a kiindulási értékhez képest a TSH változás \geq normál érték alsó határa (LLN) bármely fokozatig $<$ LLN 18,1% volt.

A kemoterápiával kombinált durvalumab-kezelést kapó betegek esetén azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási értékhez képest a laboratóriumi eltérések 3. vagy 4. fokozatú romlását észlelték, az alábbi volt: 4,9%-nál glutamát-piruvát-transzaminázszint emelkedése, 4,6%-nál glutamát-oxálacetát-transzaminázszint emelkedése, 3,4%-nál emelkedett kreatininszint a vérben, 4,8%-nál amilázszint emelkedése és 8,1%-nál lipázszint emelkedése. Azon betegek aránya, akik a kiindulási értékhez képest TSH változást tapasztaltak a következő volt: \leq ULN bármely fokozatig $>$ ULN 17,7%, valamint akiknél a TSH változás a kiindulási értékhez képest \geq LLN bármely fokozatig $<$ LLN 31,3% volt.

Immunogenitás

A monoterápiaként alkalmazott IMFINZI immunogenitása 2280 beteg összevont adatain alapszik, akik 2 hetente 10 mg/ttkg IMFINZI-kezelést kaptak, vagy 4 hetente 20 mg/ttkg-ot monoterápiaként, és alkalmasak voltak a gyógyszerellenes antitest (ADA, anti-drug antibody) jelenlétének vizsgálatára. Hatvankilenc beteg (3,0%) eredménye lett pozitív a kezelés során kialakuló ADA-ra. A durvalumab elleni neutralizáló antitesteket (*neutralizing antibodies* - nAbs) a betegek 0,5%-ánál (12/2280) mutattak ki. A gyógyszerellenes antitestek jelenlétének nem volt klinikailag jelentős hatása a

biztonságosságra. A gyógyszerellenes antitestek hatékonyságra gyakorolt befolyásának meghatározásához nincs elegendő számú beteg. Populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint az ADA-pozitív betegeknek kissé alacsonyabb expozíció várható, azonban a farmakokinetikai expozíció csökkenés a szokványos beteghez képest kevesebb, mint 30%, és nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

A CASPIAN vizsgálatban a 3 hetente 1500 mg, kemoterápiával kombinált IMFINZI-vel kezelt 201 betegből, akik alkalmasak voltak a gyógyszerellenes antitestek (anti-drug antibodies – ADAs) jelenlétének vizsgálatára, egyetlen beteg esetében sem (0%) lett a kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitestek teszteredménye pozitív. A kezelés során felmerülő gyógyszerellenes antitest (ADA, anti-drug antibody) farmakokinetikára gyakorolt hatása, valamint a durvalumab klinikai biztonságossága és hatásossága nem volt értékelhető, mivel egyetlen betegminta sem lett pozitív kezelés során felmerülő durvalumab gyógyszerellenes antitestre.

Idősek

Általánosságban az idős (≥ 65 év) és fiatalabb betegek között nem jelentettek a biztonságosságban megmutatkozó különbségeket. A 75 éves vagy idősebb, nem kissejtes tüdőcarcinómában (NSCLC) és kiterjedt stádiumú kissejtes tüdőrákban (ES-SCLC) szenvedő betegektől származó adatok korlátozottak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, Postafiók 450, H-1372 Budapest, honlap: www.ogyei.gov.hu.

4.9 Túlادagolás

A durvalumab túlادagolására vonatkozóan nincs információ. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi panaszt és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek ATC kód: L01XC28

Hatásmechanizmus

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

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

NSCLC – PACIFIC vizsgálat

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

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

A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei megfelelő egyensúlyban voltak a két vizsgálati kar között. A teljes vizsgálati populáció kiindulási demográfiai jellemzői az alábbiak voltak: férfi (70%), életkor ≥ 65 év (45%), életkor ≥ 75 év (8%), fehér bőrű (69%), ázsiai (27%), egyéb (4%), aktuálisan dohányzó (16%), korábban dohányzó (75%), soha nem dohányzó (9%), ECOG teljesítmény státusz 0 (49%), ECOG-teljesítmény státusz 1 (51%). A betegség jellemző tulajdonságai az alábbiak voltak: IIIA stádium (53%), IIIB stádium (45%), laphám szövettani alcsoport (46%), nem laphám (54%). A 451 PD-L1 expresszáló beteg közül 67%-nál TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] és 33%-nál TC < 1% volt.

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

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

A 4 éves utánkövetési vizsgálat során, amelyben a medián követési idő 34,2 hónap volt, az IMFINZI továbbra is jobb OS-t és PFS-t mutatott a placebohoz képest. Az elsődleges elemzés és az utánkövetési vizsgálat OS és PFS eredményeit a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat: A PACIFIC vizsgálat hatásossági eredményei

	Elsődleges elemzés ^a		4 éves utánkövetési vizsgálat ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Halálozás száma (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	247 (51,9%)	149 (62,9%)
Medián (hónap) (95%-os CI)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,4; 52,6)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (95%-os CI)	0,68 (0,53, 0,87)		0,71 (0,57; 0,88)	
2-oldali p-érték	0,00251			
OS a 24.hónapban (%) (95%-os 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-érték	0,005			
OS a 48. hónapban (%) (95%-os CI)			49,6% (44,9%; 54,1%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
PFS				
Események száma (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	266 (55,9%)	174 (73,4%)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	17,2 (12,3; 23,8)	5,6 (4,6; 7,7)
HR (95%-os CI)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,44; 0,67)	
p-érték	p < 0,0001			
PFS a 12. hónapban (%) (95%-os CI)	55,9% (51,0%, 60,4%)	35,3% (29,0%, 41,7%)	55,3% (50,5%; 59,8%)	34,4% (28,2%; 40,7%)
PFS a 18. hónapban (%) (95%-os CI)	44,2% (37,7%, 50,5%)	27,0% (19,9%, 34,5%)	49,2% (44,3%; 53,8%)	27,3% (21,4%; 33,5%)
PFS a 48. hónapban (%) (95%-os CI)			35,3% (30,3%; 40,4%)	19,5% (14,1%; 25,7%)
PFS2^c				
Medián PFS2 (hónap) (95%-os CI)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)		
HR (95%-os CI)	0,58 (0,46, 0,73)			
p-érték	p < 0,0001			

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

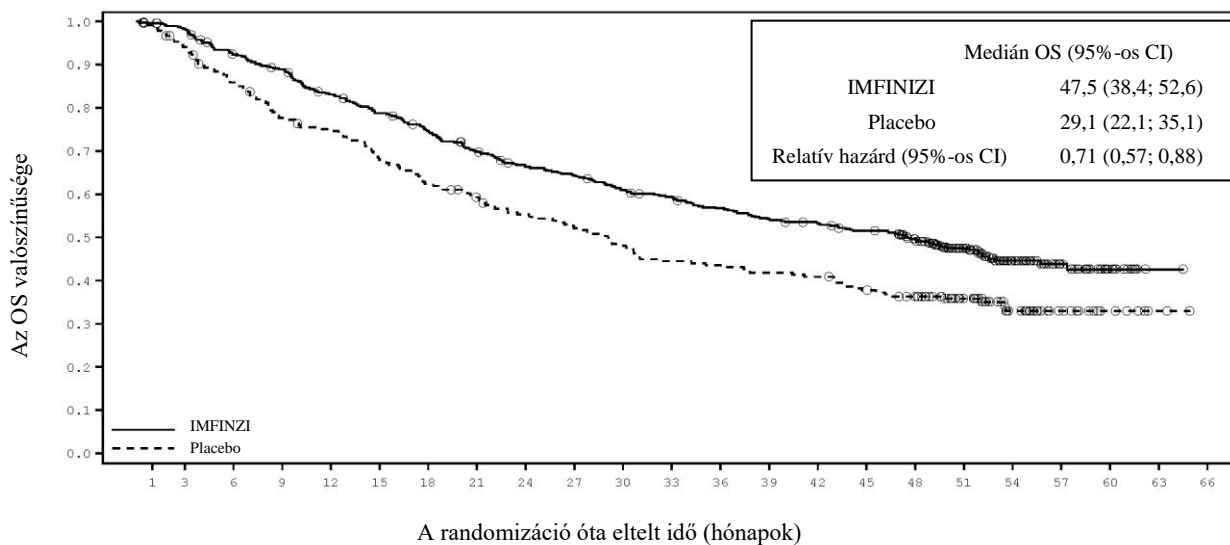
^b Az utánkövetési OS és PFS vizsgálat adatai 2020. március 20-ai adat lezárásig.

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

NR: Nem került elérésre

A 4 éves utánkövetési vizsgálat OS és PFS Kaplan–Meier-féle görbéi az 1. és 2. ábrán láthatóak.

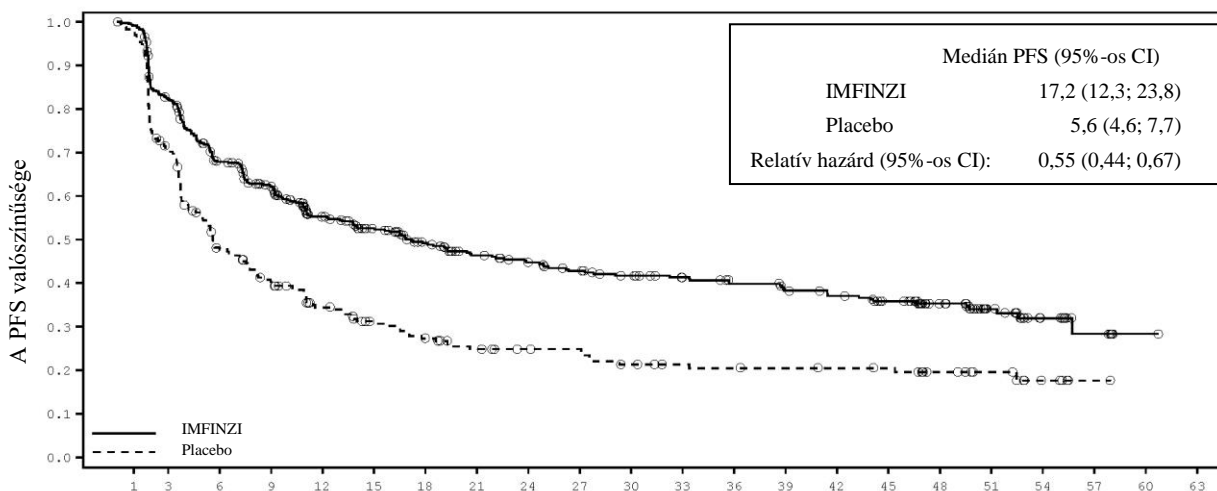
1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje



Kockázatnak kitett betegek száma

Hónap	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	299	290	274	265	252	241	235	225	195	138	75	36	15	2	0
Placebo	237	220	199	179	171	156	143	133	123	116	107	99	97	93	91	83	75	53	29	15	7	2	0

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



A kockázatnak kitett betegek száma

Hónap	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
IMFINZI	476	377	301	266	213	189	165	146	136	127	119	110	103	97	92	80	59	37	18	8	1	0
Placebo	237	163	105	86	67	55	47	40	36	35	29	26	25	24	23	22	16	11	5	1	0	0

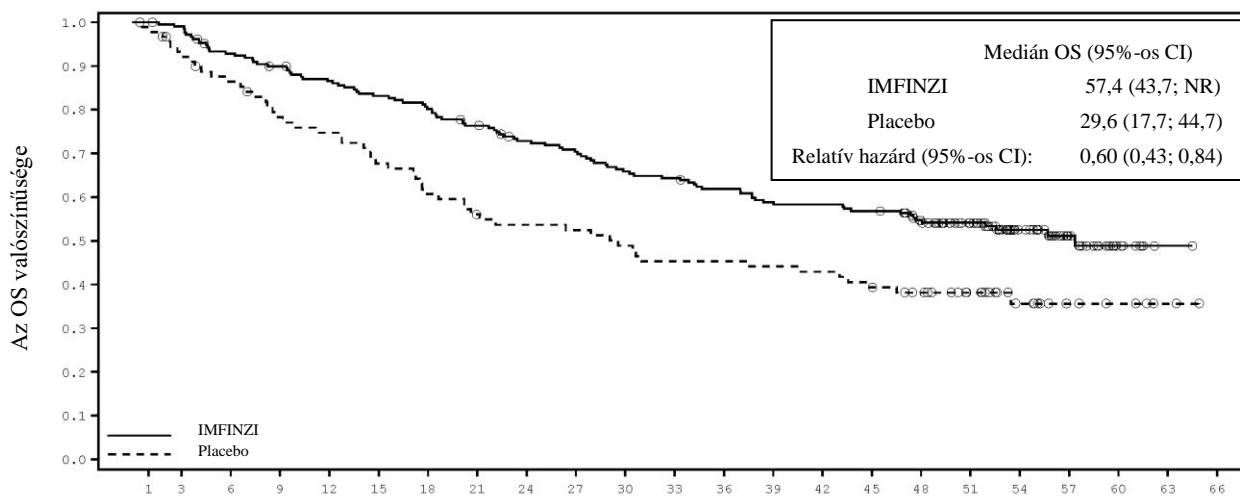
Az IMFINZI-t kapó betegeknél a progressziómentes túlélésben és a teljes túlélésben a placebót kapókhöz képest megmutatkozó kedvező hatás következetesen megfigyelhető volt az összes elemzett, előre meghatározott alcsoportban, beleértve az etnikai hovatartozást, az életkort, a nemi hovatartozást, a dohányzásra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

Post-hoc alcsoport elemzés PD-L1-expresszió szerint

További alcsoport elemzéseket végeztek, hogy a hatásosság a tumor PD-L1-expressziója alapján értékeljék ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$), valamint azoknál a betegeknél, akiknek PD-L1 státusza nem

volt meghatározható (PD-L1 ismeretlen). A 4 éves utánkövetési vizsgálat PFS és OS eredményeket a 3., 4., 5. és 6. ábrák összegzik.

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

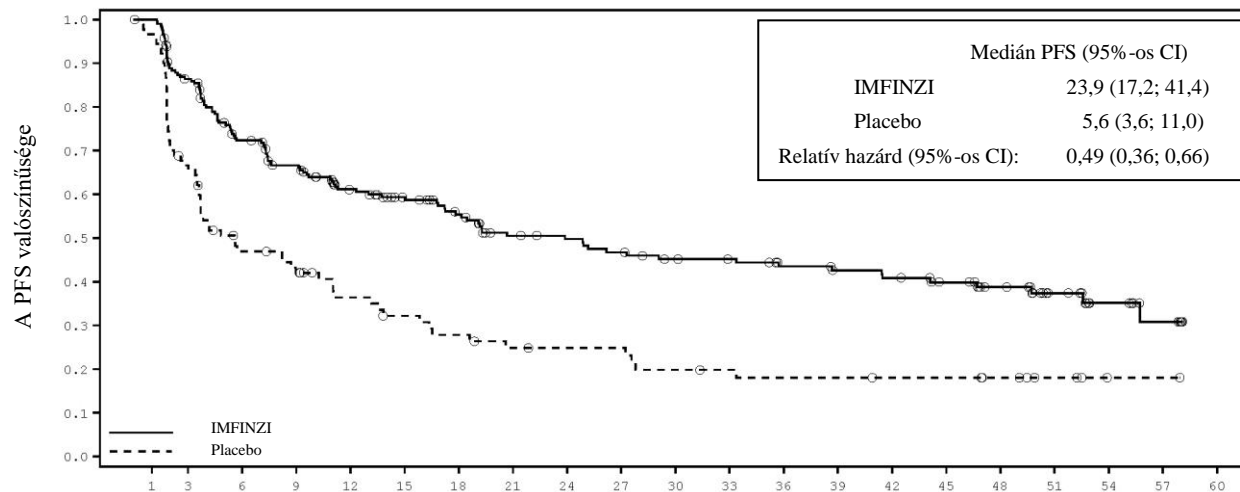


A kockázatnak kitett betegek száma

A randomizáció óta eltelt idő (hónapok)

Hónap	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	123	117	116	113	99	75	45	24	9	1	0
Placebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	29	22	13	7	5	2	0

4. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéje PD-L1 szerint, TC \geq 1%

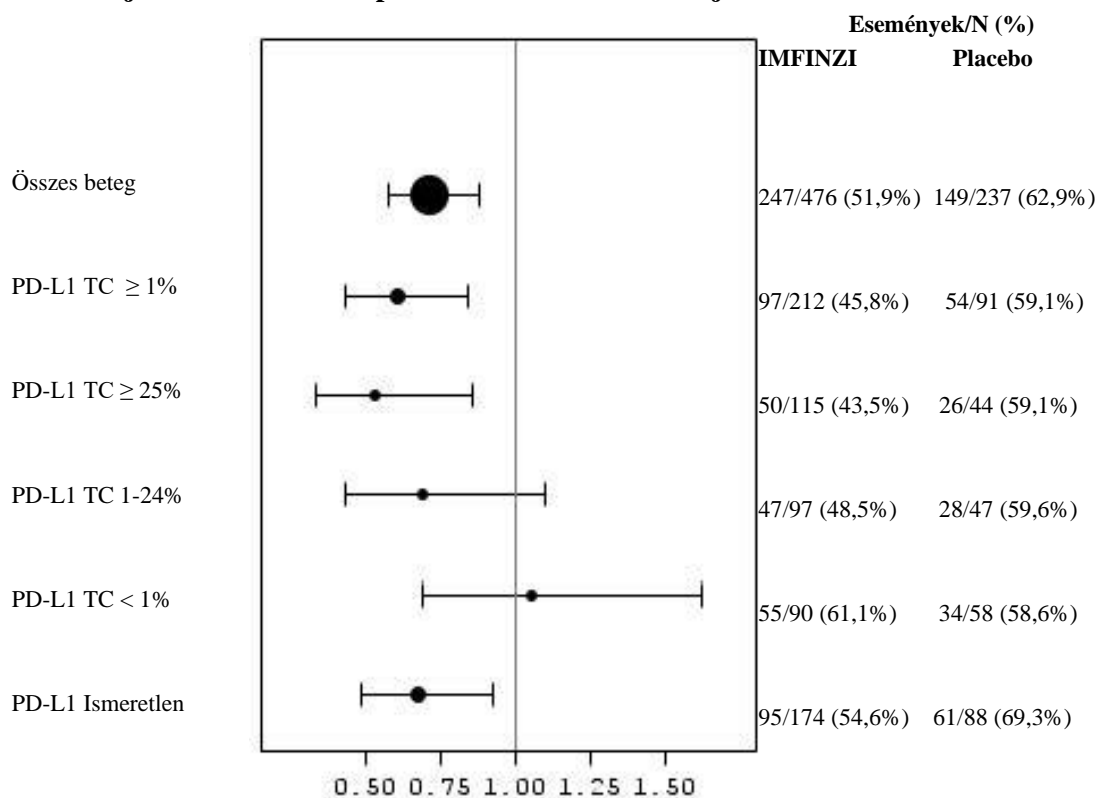


A kockázatnak kitett betegek száma

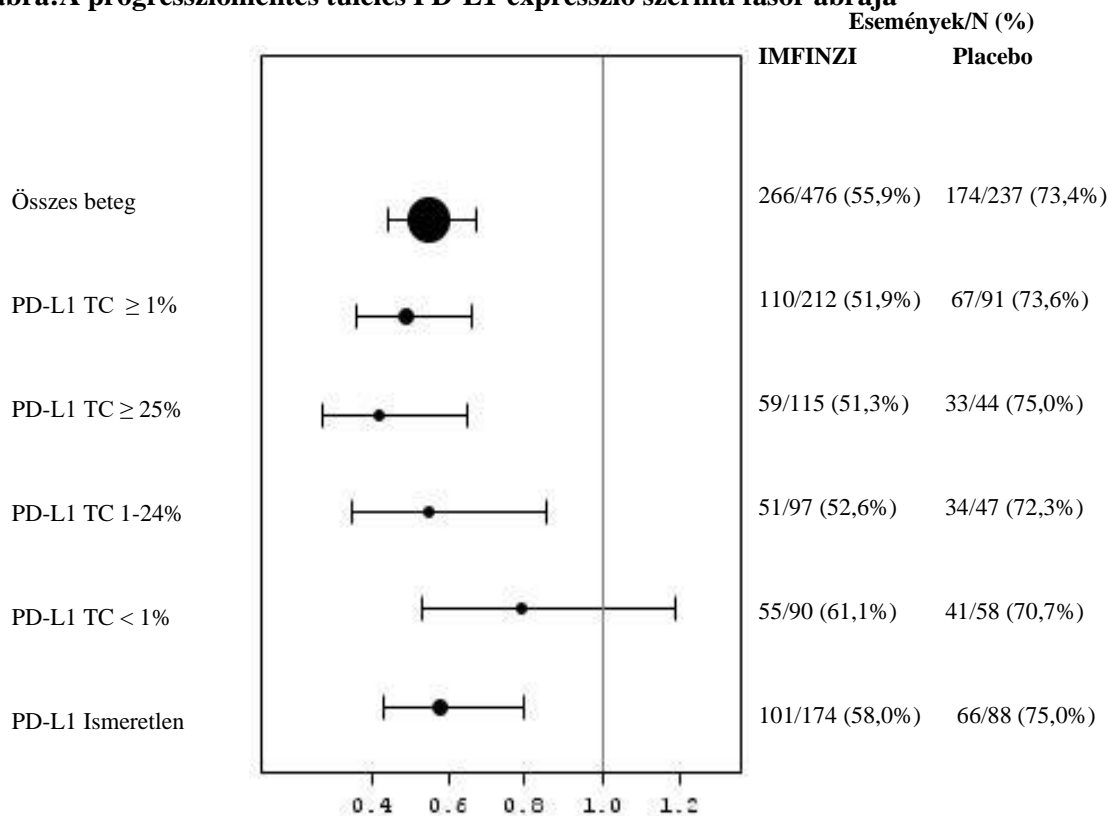
A randomizáció óta eltelt idő (hónapok)

Hónap	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
IMFINZI	212	175	142	126	105	94	82	69	66	62	57	55	50	47	45	40	30	20	12	7	0
Placebo	91	59	39	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	7	4	1	1	0

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



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



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

Beteg által jelentett eredmények

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

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

SCLC – CASPIAN vizsgálat

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

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

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

- 1. kar: 1500 mg IMFINZI + 75 mg tremelimumab + etopozid és karboplatin vagy ciszplatin
- 2. kar: 1500 mg IMFINZI + etopozid és karboplatin vagy ciszplatin
- 3. kar: Karboplatin (AUC 5 vagy 6 mg/ml/perc) vagy ciszplatin (75-80 mg/m²) az 1. napon, és etopozid (80-100 mg/m²) intravénásan minden egyes 21 napos ciklus 1., 2. és 3. napján a 4. és 6. ciklusok között.

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

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

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

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

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

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

A tervezett utánkövetési elemzés során (medián: 25,1 hónap) az IMFINZI + etopozid + platina (2. kar) kezelés továbbra is javulást mutatott az etopozid + platina (3. kar) kezeléssel szemben a teljes túlélésben (OS). A tervezett utánkövetési elemzésből származó OS, PFS, ORR és a kezelésre adott válasz időtartama (DoR, Duration of Response) eredményeinek összefoglalása az 5. táblázatban található; az OS-re és a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbék a 7 és a 8. ábrákon láthatóak.

5. táblázat A CASPIAN vizsgálat hatásossági eredményei^a

	2. kar: IMFINZI + etopozid és karboplatin vagy ciszplatint (n=268)	3. kar: etopozid + karboplatin vagy ciszplatint (n=269)
OS		
Halálozások száma (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Medián OS (hónap) (95%-os CI)	12,9 (11,3–14,7)	10,5 (9,3–11,2)
HR (95%-os CI) ^b	0,75 (0,625–0,910)	
p-érték ^c	0,0032	
OS a 18. hónapban (%) (95%-os CI)	32,0 (26,5–37,7)	24,8 (19,7–30,1)
PFS		
Események száma (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	5,1 (4,7–6,2)	5,4 (4,8–6,2)
HR (95%-os CI) ^b	0,80 (0,665–0,959)	

PFS a 6. hónapban (%) (95%-os CI)	45,4 (39,3–51,3)	45,8 (39,5–51,9)
PFS a 12. hónapban (%) (95%-os CI)	17,9 (13,5–22,8)	5,3 (2,9–8,8)
ORR, n (%) (95%-os CI)^d	182 (67,9) (62,0–73,5)	156 (58,0) (51,8–64,0)
Teljes válasz n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Részleges válasz n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Medián DoR (hónap) (95%-os CI)^{d,e}	5,1 (4,9–5,3)	5,1 (4,8–5,3)

^a Utánkövetési OS, PFS, ORR és DoR elemzés az adatgyűjtés lezárásakor, 2020 január 27.-én.

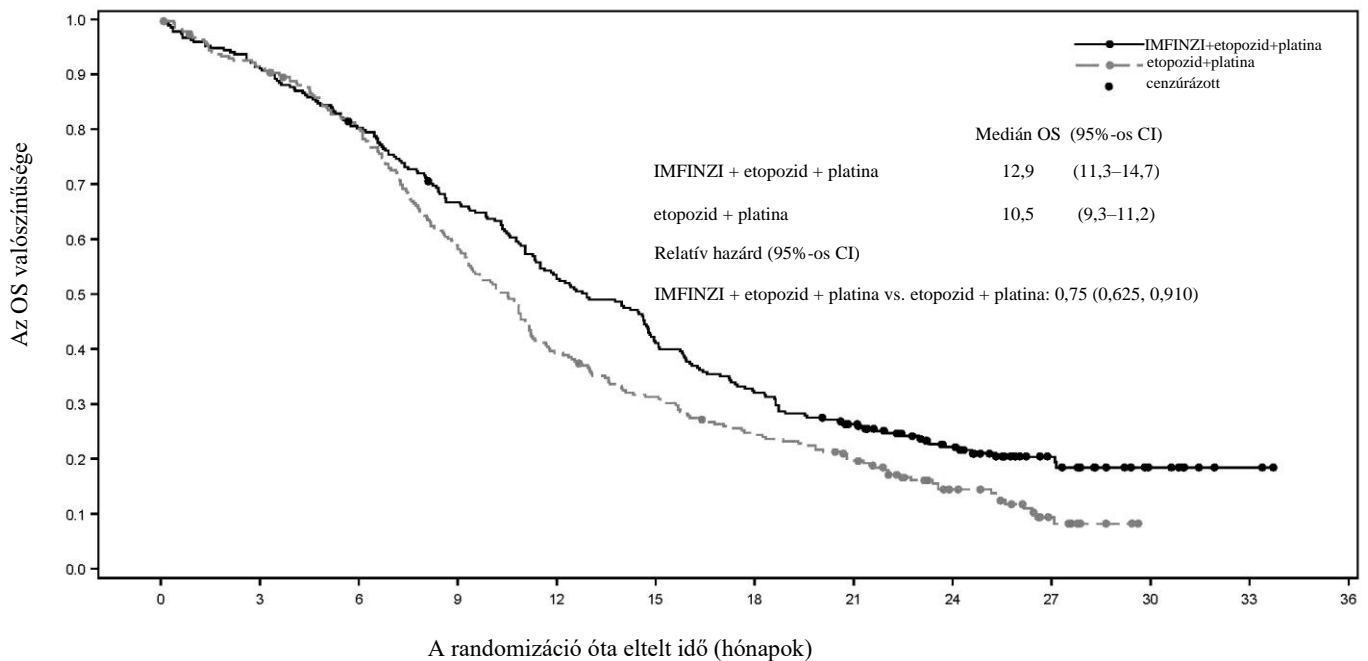
^b Az elemzés stratifikált log-rang-próba alkalmazásával történt, korrigálva a tervezett platinaterápiához az 1. ciklusban (karboplatin vagy ciszplatin), az asszociációs megközelítés rang-próbáit alkalmazva.

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

^d Megerősített objektív válasz.

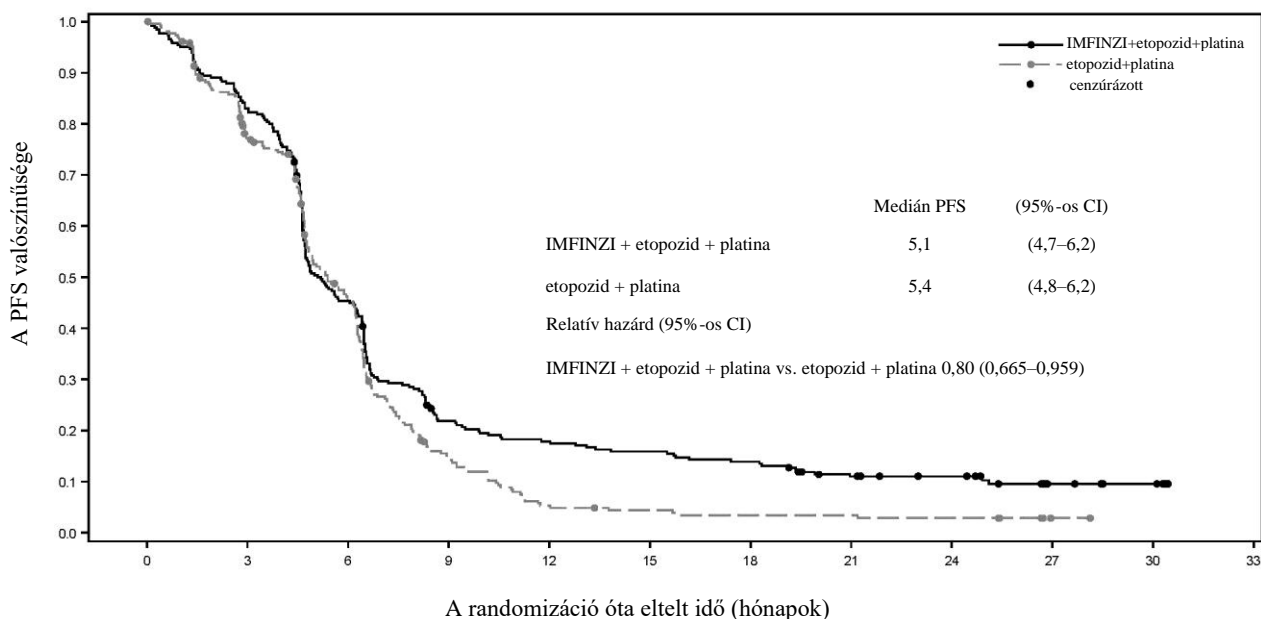
^e Post-hoc analízis.

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



A kockázatnak kitett betegek száma	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFINZI + etopozid + platina	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
etopozid + platina	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0

8. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje



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

Alcsoport elemzés:

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a durvalumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a malignus tumorok (kivéve központi idegrendszeri tumorok, haemopoeticus és lymphoid szövet eredetű daganatok kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A durvalumab farmakokinetikája (PK) mind az IMFINZI-monoterápiára, mind a kemoterápiával történő együttes használatra nézve értékelésre került.

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

között. A durvalumab elsődleges eliminációs útvonala a reticuloendothelialis rendszeren vagy a célpont mediálta eloszláson keresztüli fehérje katabolizmus.

Különleges betegcsoportok

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

Vesekárosodás

Az enyhe (kreatinin-clearance (CrCL) 60–89 ml/perc) és a közepesen súlyos mértékben károsodott veseműködésnek (kreatinin-clearance (CrCL) 30–59 ml) nem volt klinikailag jelentős hatása a durvalumab farmakokinetikájára. A súlyosan károsodott veseműködésnek (CrCL 15–29 ml/perc) a durvalumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert.

Májkárosodás

Az enyhén károsodott májműködésű (bilirubin \leq ULN és a GOT $>$ ULN vagy a bilirubin $> 1,0$ – $1,5 \times$ ULN és bármilyen GOT-érték) nem volt klinikailag jelentős hatása a durvalumab farmakokinetikájára. A közepes mértékben beszűkült májműködésnek (bilirubin $> 1,5$ – $3 \times$ ULN és bármilyen GOT-érték) vagy a súlyos mértékben beszűkült májműködésnek (bilirubin $> 3,0 \times$ ULN és bármilyen GOT-érték) a durvalumab farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert, viszont mivel az IgG monoklonális antitestek elsősorban nem a májon keresztül választódnak ki, a májfunkcióban bekövetkező változás várhatóan nem befolyásolja a durvalumab expozícióját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás és mutagenitás

A durvalumab karcinogén és genotoxikus potenciálját nem értékelték.

Reprodukciós toxicitás

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígított oldat

Ha nem kerül azonnal felhasználásra, felhasználásra kész állapotban az IMFINZI kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C-on legfeljebb 24 órán át vagy legfeljebb 25°C-os szobahőmérsékleten 12 órán át bizonyított, az injekciós üveg megszúrásától a beadás megkezdéséig számítva.

6.4 Különleges tárolási előírások

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

Nem fagyasztható!

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszérélese

2,4 ml koncentrátum egy elasztomer zárással és szürke, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, I. típusú üveg injekciós üvegben, ami 120 mg durvalumabot tartalmaz. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszérélese.

10 ml koncentrátum egy elasztomer zárással és fehér, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, I. típusú üveg injekciós üvegben, ami 500 mg durvalumabot tartalmaz. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszérélese.

Nem feltétlenül mindegyik kiszérélese kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Az oldat elkészítése

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

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

Alkalmazás

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021.02.11.

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