



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov durvalumaba



KAJ JE DURVALUMAB IN KDAJ SE UPORABLJA?

Durvalumab je selektivno humano monoklonsko protitelo, ki se z visoko specifično afiniteto veže na ligand programirane celične smrti (PD-L1) in s tem prepreči vezavo na njegov receptor (PD-1 receptor) in CD-80, kar T-celicam omogoča prepoznavo ter uničenje tumorskih celic. Durvalumab se uporablja kot zaporedno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih bolezen ni napredovala po obsevanju in kemoterapiji na osnovi platine.

Durvalumab se uporablja v intravenski infuziji, ki traja 60 minut, na vsaka dva tedna. Priporočeni odmerek durvalumaba je 10 mg/kg.

KATERI SO NEŽELENI UČINKI, POVEZANI Z ZDRAVLJENJEM Z DURVALUMABOM?

Imunsko pogojeni neželeni učinki

Mehanizem nastanka imunsko pogojenih neželenih učinkov (ipSU) ni povsem razjasnjen. Inhibitorji imunskih točk delujejo prek CTLA-4 in PD-1/PD-L1 signalne poti, kar lahko pri posameznikih zavre »speče« limfocite, usmerjene proti lastnim antigenom različnih tkiv. Vnetna reakcija, ki je posledica aktivacije limfocitov T, lahko prizadane vsa tkiva, zakaj obstajajo predilekcijska mesta posameznih učinkovin, pa še ni razjasnjeno. Imunsko pogojeni neželeni učinki so sicer redki, vendar je treba nanje pomisliti in jih ustrezno obravnavati.

Z infuzijo povezane reakcije

Z infuzijo povezane reakcije se lahko pojavijo med aplikacijo durvalumaba ali takoj po njej in se lahko pokažejo z mrzlico, tresavico, povišano telesno temperaturo, srbečico, izpuščajem, rdečino obraza, dispnejo, omotico, otekanjem v obraz itd. V primeru blage, z infuzijo povezane reakcije, se upočasnijo oz. začasno ustavi aplikacijo durvalumaba, v primeru hude ali življenjsko ogrožujoče reakcije pa se zdravljenje z durvalumabom trajno prekine.



IMUNSKO POGOJENI PNEVMONITISI

- Simptomi in znaki: suh kašelj, dispneja ob naporu, bolečina v prsih, vročina, fini inspiratorni poki, tahipneja, radiografske spremembe (na RTG PC ali CT prsnega koša) ...
- Diferencialna diagnoza: pljučnica, poslabšanje KOPB, kongestivno srčno popuščanje, postiradiacijski pnevmonitis, progres tumorja ...
- **V odsotnosti jasne alternativne diagnoze se takšni dogodki obravnavajo kot imunsko pogojeni pnevmonitis.**

Obravnavna imunsko pogojenega pnevmonitisa

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
	<p>Pnevmonitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blag ali asimptomatski. • Klinične ali diagnostične ugotovitve. 	<p>Pnevmonitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmeren. • Potrebna minimalna, lokalna, neinvazivna intervencija. • Omejena zahtevnejša vsakodnevna opravila. 	<p>Pnevmonitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hud ali klinično pomemben zaplet, ne življenjsko ogrožajoč. • Indicirana hospitalizacija, potreba po kisiku. • Omejujoča pri osebni negi. 	<p>Pnevmonitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorno ogrožajoče stanje. • Indicirana urgentna intervencija.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja.	Zadržanje zdravljenja do $G \leq 1$.	Trajna prekinitev imunoterapije.	
Zdravljenje/kortikosteroidi		<ul style="list-style-type: none"> • Nadzor simptomov vsakodnevno oz. razmislek o hospitalizaciji. • Uvedba kortikosteroidov: metilprednizolon 0,5–1,5 mg/kg/dan. • Če ni izboljšanja v 3–5 dneh, razmislek o dodatnih diagnostičnih preiskavah in nato ukrepaj kot pri G3/4. 	<ul style="list-style-type: none"> • Takoj uvedba metilprednizolona 1–4 mg/kg/dan intravensko. • Podporna terapija glede na klinično sliko (dodatek kisika). • Če ni izboljšanja v 3–5 dneh kljub iv metilprednizolonu, razmisli o dodatnih diagnostičnih preiskavah in takoj začetek imunosupresivne terapije, kot npr. TNF inhibitorjev (infliximab 5 mg/kg na vsaka 2 tedna). Previdno: Izključiti možnost sepse oz. sledi priporočilom specialista. 	



IMUNSKO POGOJENI KOLITISI/DIAREJE:

- Simptomi in znaki: Bolečine v trebuhu, krči (kolitis); sprememba v frekvenci iztrebljanja (diareje); primes sluzi, krvi v blatu, inkontinenca; simptomi in znaki perforacije črevesa (sepsa, peritonealno draženje, ileus) ...
- Diferencialna diagnoza: Infekcijska etiologija/porušeno ravnotežje črevesne flore (po atb th, Clostridium dif, paraziti), akutni abdomen, progres bolezni ...
- POZOR: Previdnost pri uporabi analgetikov zaradi možnosti prekritja simptomov perforacije oz. peritonitisa.

Obravnavna imunsko pogojenega kolitisa/diareje

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
	<ul style="list-style-type: none"> • Diareja: < 4x/dan. • Kolitis: asimptomatski. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diareja: 4–6x/dan; iv nadomeščanje < 24 ur; ni omejitev dnevnih aktivnosti. • Kolitis: krvavo blato; bolečine v trebuhu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diareja: ≥ 7x/dan, inkontinenca; iv nadomeščanje > 24 ur, omejitev aktivnosti. • Kolitis: peritonealno draženje, hude bolečine, nujen poseg. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diareja/Kolitis: življenjsko ogrožajoče stanje.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja.	Zadržanje zdravljenja do $G \leq 1$.	Trajna prekinitev imunoterapije.	
Zdravljenje/kortikosteroidi		<ul style="list-style-type: none"> • Simptomatski ukrepi (hidracija, loperamid). • Uvedba kortikosteroidov: metilprednizolon 0,5–1,5 mg/kg/dan. • Če ni izboljšanja v 3–5 dneh, razmislek o dodatnih diagnostičnih preiskavah ter nato ukrepi kot pri G3/4. 	<ul style="list-style-type: none"> • Takoj uvedba metilprednizolona 2–4 mg/kg/dan intravensko. • Podporna terapija glede na klinično sliko (hidracija, nadomeščanje elektrolitov ...). • Če ni izboljšanja v 3–5 dneh, kljub iv metilprednizolonu, razmisli o dodatnih diagnostičnih preiskavah in takoj začetek imunosupresivne terapije (infliximab 5 mg/kg, na vsaka 2 tedna). Previdno: Izključi možnost perforacije črevesa, sepse, hepatitis, TBC. 	

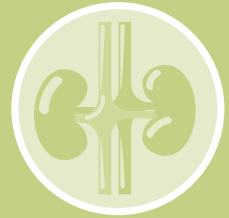


IMUNSKO POGOJENI HEPATITISI

- Simptomi in znaki: zlatenica (koža, beločnici), slabost, bruhanje, bolečine v predelu desne strani trebuha, omotica, temen urin, inapetenca ...
- Diferencialna diagnoza: hepatitisi druge etiologije (virusni, medikamentozni), jetrne metastaze ...
- POZOR: **Infliximab je kontraindiciran pri imunsko pogojenem hepatitisu.**

Obravnavna imunsko pogojenega hepatitisa

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
	Hepatitis: • ALT ali AST > ZRV in ≤ 3x ZRV in/ali CB > ZRV in ≤ 1,5x ZRV.	Hepatitis: • ALT ali AST > 3–5x ZRV in/ali CB > 1,5–3x ZRV.	Hepatitis: • ALT ali AST > 5x ZRV in < 20 ZRV in/ali CB > 3–10x ZRV.	Hepatitis: • ALT ali AST > 20x ZRV in/ali CB > 10x ZRV.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja.	Zadržanje zdravljenja do G ≤ 1.	ALT ali AST < 8x ZRV in in/ali CB < 5x ZRV – Zadržanje zdravljenja do G ≤ 1. Ostali G3/4 - Trajna prekinitiv imunoterapije.	
Zdravljenje/ kortikosteroidi	Spremljanje	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jetrnih testov na 1–2dni. • Če G2 hepatitis vztraja (> 3–5 dni), uvedba kortikosteroidov: metilprednizolon 0,5–1,5 mg/kg/dan. • Če ni izboljšanja v 3–5 dneh, razmislek o dodatnih diagnostičnih preiskavah in nato ukrepi kot pri G3/4. 	<ul style="list-style-type: none"> • Takoj uvedba metilprednizolona 1–4 mg/kg/dan intravensko. • Če ni izboljšanja v 3–5 dneh, kljub iv metilprednizolonu, takoj začetek imunosupresivne terapije (npr. mikofenolat mofetil). • Pozor: Infliximab je kontraindiciran pri imunsko pogojenem hepatitisu. 	



IMUNSKO POGOJENI NEFRITISI/LEDVIČNA OKVARA

- Simptomi in znaki: zmanjšana količina urina, hematurija, otekanje gležnjev, inapetenca ...
- Diferencialna diagnoza: okužbe sečil, medikamentozna okvara ledvic, progres bolezni ...

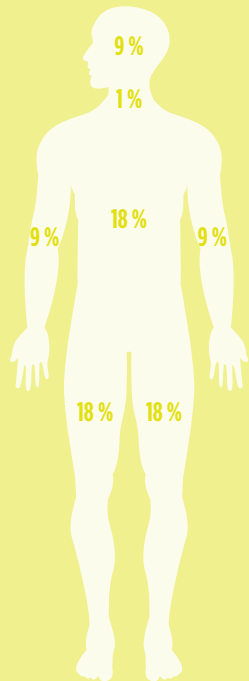
Obravnava imunsko pogojenega nefritisa

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
	<p>Nefritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blag ali asimptomatski. • Serumski kreatinin > 1–1,5x IV oz. > ZRV – 1,5x ZRV. 	<p>Nefritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmeren ali potrebna minimalna, neinvazivna intervencija. • Serumski kreatinin > 1,5–3x IV oz. > 1,5–3x ZRV. 	<p>Nefritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hud ali klinično pomemben zaplet, ne življenjsko ogrožajoč. • Serumski kreatinin > 3–6x IV oz. > 3–6x ZRV. 	<p>Nefritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Življenjsko ogrožajoče stanje. • Indicirana urgentna intervencija. • Serumski kreatinin > 6x ZRV.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja.	Zadržanje zdravljenja do $G \leq 1$.	Trajna prekinitiv imunoterapije.	
Zdravljenje/kortikosteroidi		<ul style="list-style-type: none"> • Simptomatski ukrepi (hidracija, nadomeščanje elektrolitov, diuretiki). • Če G2 nefritis vztraja (> 3–5 dni), uvedba kortikosteroidov: metilprednizolon 0,5–1,5 mg/kg/dan. • Če še vedno ni izboljšanja v 3–5 dneh, razmislite o dodatnih diagnostičnih preiskavah in nato ukrepi kot pri G3/4. 	<ul style="list-style-type: none"> • Takoj uvedba metilprednizolon 0,5–1,5 mg/kg/dan po ali iv. • Če ni izboljšanja v 3–5 dneh, razmislite o dodatnih diagnostičnih preiskavah in začete metilprednizolona 2–4 mg/kg/dan, intravensko. 	

ZRV – zgornja referenčna vrednost • IV – izhodiščna vrednost

IMUNSKO POGOJENI KOŽNI NEŽELENI UČINKI

- Simptomi in znaki: asimptomatski izpuščaj (makulopapulozni, bulozni, erythema multiforme, akneiformni, ulcerozni ...), srbečica, eritem, vitiligo ...
- Diferencialna diagnoza: kontaktni dermatitis (omejen na mesto kontakta), izpuščaji zaradi zdravil/hrane, virusne okužbe, vaskulitisi, zajedavci (skabies, pršica) ...



Obravnavna imunsko pogojenih kožnih neželenih učinkov

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
	Izpuščaj/dermatitis: <ul style="list-style-type: none">• Prizadete < 10 % površine kože.	Izpuščaj/dermatitis: <ul style="list-style-type: none">• Prizadete 10–30 % površine kože.	Izpuščaj/dermatitis: <ul style="list-style-type: none">• Prizadete > 30 % površine kože.	Izpuščaj/dermatitis: <ul style="list-style-type: none">• Prizadete > 30 % površine kože.• Življenjsko ogrožajoče stanje.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja.	Razmisli o zadržanju zdravljenja do $G \leq 1$.	Zadržanje zdravljenja do $G \leq 1$.	Trajna prekinitvev imunoterapije.
Zdravljenje/kortikosteroidi	Ev. topikalni kortikosteroidi.	<ul style="list-style-type: none">• Simptomatski ukrepi (antihistaminiki, topikalna sredstva, ev. topikalni kortikosteroidi).• Če po 3–5 dneh ni izboljšanja, razmislek o uvedbi kortikosteroidov: metilprednizolon 0,5–1,5 mg/kg/dan• Razmislek o biopsiji kože, če spremembe vztrajajo > 14 dni.	<ul style="list-style-type: none">• Takoj uvedba metilprednizolona 1–4 mg/kg/dan po ali iv.• Razmislek o biopsiji kože, če je klinično pomembno.	



IMUNSKO POGOJENE ENDOKRINOPATIJE

(hiper/hipotiroidizem, sladkorna bolezen tipa 1, hipofizitis, hipopituitarizem, adrenalna odpoved)

- Simptomi in znaki: glavobol, huda utrujenost, spremembe apetita, občutenja žeje, nehoteno hujšanje/pridobivanje na teži, omotičnost, sinkope, živčnost, nespečnost, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtje ...
- Diferencialna diagnoza: metastaze v CŽS, krvavitve, meningitis ...

Obravnava imunsko pogojene hipotiroze/sladkorne bolezni tipa I:

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
	Hipotiroza/sladkorna bolezen tipa I: <ul style="list-style-type: none">• Asimptomatska.• Laboratorijska najdba.	Hipotiroza/sladkorna bolezen tipa I: <ul style="list-style-type: none">• Simptomatska, potrebno zdravljenje.	Hipotiroza/sladkorna bolezen tipa I: <ul style="list-style-type: none">• Hudi simptomi.• Omejena zmožnost vsakdanjih opravil.• Potrebna hospitalizacija.	Hipotiroza/sladkorna bolezen tipa I: <ul style="list-style-type: none">• Življenjsko ogrožajoče stanje.• Potrebni nujni ukrepi.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja.	Nadaljevanje zdravljenja.	Nadaljevanje zdravljenja.	Nadaljevanje zdravljenja.
Zdravljenje/kortikosteroidi	• Hormonsko zdravljenje glede na klinično/laboratorijsko sliko.	• Hormonsko zdravljenje glede na klinično/laboratorijsko sliko. • Kortikosteroidi NISO potrebni!	• Hormonsko zdravljenje glede na klinično/laboratorijsko sliko. • Kortikosteroidi NISO potrebni!	
	• Napotitev k tirologu/diabetologu.			

Obravnava imunsko pogojene adrenalne insuficience/hipopituitarizma:

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalna insuficienca/hipopituitarizem. • Asimptomatska. • Laboratorijska najdba. 	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalna insuficienca/hipopituitarizem. • Simptomatska, potrebno zdravljenje. 	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalna insuficienca/hipopituitarizem. • Hudi simptomi. • Omejena zmogžnost vsakdanjih opravil. • Potrebna hospitalizacija. 	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalna insuficienca/hipopituitarizem. • Življenjsko ogrožajoče stanje. • Potrebni nujni ukrepi.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja	Zadržanje zdravljenja do klinično stabilnega stanja	Zadržanje zdravljenja do klinično stabilnega stanja	
Zdravljenje/kortikosteroidi	• Hormonsko zdravljenje glede na klinično/laboratorijsko sliko.	• Hormonsko zdravljenje glede na klinično/laboratorijsko sliko in uvedba kortikosteroidov: metilprednizolon 0,5–1,5 mg/kg/dan (za nekaj dni).	• Nadomestno hormonsko zdravljenje glede na klinično/laboratorijsko sliko in uvedba kortikosteroidov: metilprednizon 1–2 mg/kg/dan iv. • Simptomatski ukrepi glede na klinično sliko (hidracija ...).	



IMUNSKO POGOJENI NEVROLOŠKI NEŽELENI UČINKI

(limbični encefalitis, avtonomne nevropatije)

- Simptomi in znaki: glavobol, slabost, vrtoglavica, motnje spomina, zmedenost, motnje vida, vedenjske spremembe, težave s požiranjem, potenje ...
- Diferencialna diagnoza: progres bolezni, okužbe, metabolni sindromi ...

Obravnava imunske pogojene nevrotoksičnosti

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
Nevrotoksičnost (limbični encefalitis, avtonmne nevropatije)	<ul style="list-style-type: none">• Asimptomatska.• Naključna radiološka/laboratorijska najdba.	<ul style="list-style-type: none">• Simptomatska, potrebno zdravljenje.	<ul style="list-style-type: none">• Hudi simptomi.• Omejena zmožnost vsakdanjih opravil.• Potrebna hospitalizacija.	<ul style="list-style-type: none">• Življenjsko ogrožajoče stanje.• Potrebni nujni ukrepi.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja.	Zadržanje zdravljenja do $G \leq 1$.	Zadržanje zdravljenja do $G \leq 1$ (trajna prekinitiv zdravljenja, če ne pride do izboljšanja do $G \leq 1$ v 30 dneh).	Trajna prekinitiv zdravljenja.
Zdravljenje/kortikosteroidi		<ul style="list-style-type: none">• Podporna terapija (gabapentin, duloksetin) za senzorične nevropatije/nevropatsko bolečino.• Takoj uvedba kortikosteroidov: metilprednizolon 0,5–1,5 mg/kg/dan.• Če ni izboljšanja v 3–5 dneh kljub iv kortikosteroidu, razmislite o dodatnih diagnostičnih preiskavah in začetek zdravljenja z imunosupresivi (iv imunoglobulini).	<ul style="list-style-type: none">• Takojšnja uvedba metilprednizolona 1–2 mg/kg/dan iv.• Če ni izboljšanja v 3–5 dneh kljub iv kortikosteroidu, razmislite o dodatnih diagnostičnih preiskavah in začetek zdravljenja z imunosupresivi (iv imunoglobulini).	



IMUNSKO POGOJENI NEVROLOŠKI NEŽELENI UČINKI

(Miastenija gravis, Guillain-Barrejev sindrom ...)

- Simptomi in znaki: utrujenost, mišična oslabeledost (rok/nog/oči), mišični krči, motnje vida, parestezije, hipestezije, oteženo dihanje, požiranje ...
- Diferencialna diagnoza: progres bolezni, okužbe, metabolni sindromi ...

Obravnavna perifernih nevromotoričnih sindromov

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
Periferni nevromotorični sindromi (miastenija gravis, Guillain-Barrejev sindrom)	<ul style="list-style-type: none"> • Asimptomatska. • Naključna radiološka/laboratorijska najdba. 	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomatska, potrebno zdravljenje. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hudi simptomi. • Omejena zmoglost vsakdanjih opravil. • Potrebna hospitalizacija. 	<ul style="list-style-type: none"> • Življenjsko ogrožajoče stanje. • Potrebni nujni ukrepi.
Odmerjanje durvalumaba	Nadaljevanje zdravljenja.	Zadržanje zdravljenja do $G \leq 1$ (trajna prekinitvev zdravljenja, če ne pride do izboljšanja do $G \leq 1$ v 30 dneh, ali v primeru respiratorne insuficience).	Zadržanje zdravljenja do $G \leq 1$ (trajna prekinitvev zdravljenja, če ne pride do izboljšanja do $G \leq 1$ v 30 dneh, ali v primeru respiratorne insuficience).	Trajna prekinitvev zdravljenja.
Zdravljenje/kortikosteroidi		<ul style="list-style-type: none"> • Podporna terapija (gabapentin, duloksetin) za senzorične nevropatije/nevropatsko bolečino. • MIASTENIJA GRAVIS: uvedba kortikosteroidov pod nadzorom nevrologa. • Ob intoleranci na kortikosteroide plazmafereza ali iv imunoglobulini. • Uvedba acetilholinesteraznih inhibitorjev. • Guillain-Barrejev sindrom: kortikosteroidi NISO učinkoviti, uvedba iv imunoglobulinov in plazmafereza. 	<ul style="list-style-type: none"> • MIASTENIJA GRAVIS: uvedba kortikosteroidov pod nadzorom nevrologa. • Ob intoleranci na kortikosteroide plazmafereza ali iv imunoglobulini. • Uvedba acetilholinesteraznih inhibitorjev. • Guillain-Barrejev sindrom: kortikosteroidi NISO učinkoviti, uvedba iv imunoglobulinov in plazmafereza. 	



IMUNSKO POGOJENI MIOKARDITIS

- Simptomi in znaki: novo nastala bolečina v prsih ali nenadno poslabšanje le te, aritmija, dispneja, periferni edemi ...
- Diferencialna diagnoza: pljučna embolija, akutni miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje, maligni perikardialni izliv, okužbe, progres bolezni ...

Obravnavna imunsko pogojenega miokarditisa

Definicija	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4
	<ul style="list-style-type: none">Asimptomatski (laboratorijska ali slikovno diagnostična najdba).	<ul style="list-style-type: none">Simptomi ob blagi do zmerni aktivnosti ali naporu.	<ul style="list-style-type: none">Huda oblika, simptomi v mirovanju ali minimalni aktivnosti/naporu.	<ul style="list-style-type: none">Življenjsko ogrožajoče stanje.
Odmerjanje durvalumaba	Zadržanje zdravljenja do G 0.	Zadržanje zdravljenja do G 0, razmislek o nadaljevanju, če je hitro izboljšanje.	Trajna prekinitvev imunoterapije.	Trajna prekinitvev imunoterapije.
Zdravljenje/kortikosteroidi	<ul style="list-style-type: none">Spremljanje laboratorijskih/slikovnih parametrov (proBNP, srčnomišičnih encimov, UZ srca) ...Premislek o uvedbi kortikosteroidov v primeru suma na miokarditis.	<ul style="list-style-type: none">Hospitalizacija, spremljanje laboratorijskih/slikovnih parametrov, simptomatski ukrepi.Takojšnja uvedba metilprednizolona 2-4 mg/kg/dan iv.Če ni izboljšanja v 3-5 dneh, kljub iv metilprednizolonu, razmisli o dodatnih diagnostičnih preiskavah in takoj začetek imunosupresivne terapije (infliximab 5mg/kg na vsaka 2 tedna). <p>Previdno: Izključi možnost sepse.</p>		

OBVLADOVANJE IMUNSKO POGOJENIH NEŽELENIH UČINKOV DURVALUMABA

Avtor: Staša Jelerčič, dr. med.

Recenzent: mag. Mojca Unk, dr. med.

Oblikovanje: Barbara Bogataj Kokalj

Izdal: Onkološki inštitut Ljubljana

Tisk: Grafika Gracer d.o.o., Celje

Izdajo omogočila: AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji,
Verovškova 55, Ljubljana

Naklada: 160 izvodov

Leto izida: 2018

INT/2018/1

Vir: Dokumentacija za Program sočutne uporabe zdravila durvalumab kot zaporednega zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč, pri katerih bolezen ni napredovala po obsevanju in kemoterapiji na osnovi platine, november 2017

