

Враховуючи особливості законодавства з реєстрації лікарських засобів в Україні, затверджені Міністерством охорони здоров'я України інструкції для медичного застосування лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, можуть дещо відрізнятися від чинних інструкцій до застосування лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС.

Якщо Вам стало відомо про виникнення побічної реакції у Вас або близької людини, або про випадок відсутності ефекту від будь-якого з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це до ТОВ «АстраЗенека Україна» у один із наведених нижче способів. Це можливо здійснити за телефоном: +38 050 382 99 89 або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/ampform.html> (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»).

In reliance on the effective medicines' authorization legislation in Ukraine, the instructions for medical use approved by the Ministry of Health of Ukraine for the authorized medicines might be partially different from the valid instructions for medical use of medicines authorized in the EU.

If you or your relative have experienced an adverse reaction or absence of the effect on any of AstraZeneca's products, please notify AstraZeneca Ukraine LLC in one of the following ways. This is possible by phone: +38 050 382 99 89 or by e-mail PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Also, you can tell us this information at: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca - champion/en/en/amp-form.html> (select a language and an option "report an adverse reaction").

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**21.04.2026 № 523**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/18578/01/01**

## **ІНСТРУКЦІЯ** **для медичного застосування лікарського засобу**

### **ІМФІНЗІ** **(IMFINZI®)**

#### **Склад:**

діюча речовина: дурвалумаб;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 50 мг дурвалумабу;

1 флакон з 2,4 мл концентрату для розчину для інфузій містить 120 мг дурвалумабу;

1 флакон з 10 мл концентрату для розчину для інфузій містить 500 мг дурвалумабу;

допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат,  $\alpha, \alpha$ -трегалози дигідрат, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** розчин від прозорого до опалесцентного, від безбарвного до світло-жовтого кольору, вільний або практично вільний від видимих часток.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла та кон'югати антитіл з лікарськими засобами. Інгібітори PD-1 / PD-L1 (білок програмованої клітинної загибелі 1 / ліганд загибелі 1). Код АТХ L01F F03.

## **Фармакологічні властивості**

### **Фармакодинаміка**

#### **Механізми дії**

Експресія ліганду запрограмованої смерті клітин 1-го типу (PD-L1) індукується запальними сигналами (наприклад гамма-інтерферонами) та може відбуватися як на пухлинних клітинах, так і на пухлиноасоційованих імунних клітинах із мікрооточення пухлини. PD-L1 блокує функції й активацію Т-клітин за рахунок взаємодії з рецепторами PD-1 і CD80 (B7.1). Зв'язуючись з цими рецепторами, PD-L1 зменшує цитотоксичну активність Т-клітин, проліферацію та вироблення цитокінів.

Дурвалумаб — це людський імуноглобулін G1 каппа (IgG1K), моноклональне антитіло, яке зв'язується з PD-L1 і блокує взаємодію PD-L1 з PD-1 або CD80 (B7.1). Блокада взаємодій PD-L1/PD-1 і PD-L1/CD80 припиняє пригнічення імунних реакцій і при цьому не індукує антитілозалежну клітиноопосередковану цитотоксичність.

Блокада дурвалумабом PD-L1 призводила до посилення активації Т-клітин у дослідженнях *in vitro*, а також зменшувала розміри пухлини в мишей із пересадженою від людини пухлиною та на моделях із імуноклітинними ксенотрансплантатами.

Значення AUC,  $C_{\text{trough}}$  та  $C_{\text{max}}$  у рівноважному стані в пацієнтів, яким вводили 1500 мг кожні 4 тижні, були відповідно на 6 % вище, 19 % нижче та 55 % вище, ніж відповідні показники в пацієнтів, яким вводили 10 мг/кг кожні 2 тижні. З огляду на моделювання даних фармакокінетики та впливу на безпеку немає прогнозованих клінічно значущих відмінностей в ефективності та безпеці при застосуванні доз 1500 мг кожні 4 тижні та 10 мг/кг кожні 2 тижні в пацієнтів із масою тіла > 30 кг, які хворіють на НДРЛ.

#### **Клінічні дослідження**

##### ***Недрібноклітинний рак легень (НДРЛ)***

##### ***Неoad'ювантна та ад'ювантна терапія резектабельного недрібноклітинного раку (дослідження AEGEAN)***

Ефективність Імфінзі в комбінації з неoad'ювантною хімієтерапією з подальшим хірургічним втручанням та продовженням монотерапії Імфінзі в ад'ювантному режимі досліджували в рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні AEGEAN (NCT03800134) за участю 802 пацієнтів з раніше не лікованим та резектабельним плоскоклітинним або неплоскоклітинним НДРЛ (стадія ІА–ІІБ [згідно із системою класифікації злоякісних пухлин Американського об'єднаного комітету з вивчення раку (American Joint Committee on Cancer (AJCC)), 8-ме видання]). Пацієнтів включали в дослідження незалежно від експресії PD-L1 в пухлині. Пацієнти, які відповідали критеріям, не повинні були отримувати попередню імуноопосередковану терапію, мали функціональний статус за шкалою ВООЗ / Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1, а також принаймні одне вогнище ураження за критеріями RECIST 1.1.

Пацієнти з активним або раніше задокументованим аутоімунним захворюванням або ті, кому раніше застосовували будь-які імуносупресивні препарати протягом 14 днів після введення першої дози лікарського засобу Імфінзі, не відповідали критеріям участі в дослідженні. Вибіркою пацієнтів для аналізу ефективності була популяція mITT [модифікована популяція всіх рандомізованих пацієнтів, яким призначили лікування], що виключає пацієнтів з відомими мутаціями гена EGFR або реаранжуваннями гена ALK.

Перехресна зміна лікування між групами дослідження не дозволялася. Рандомізація була стратифікована за стадією захворювання (ІІ стадія проти ІІІ стадії) та за статусом експресії PD-L1 (пухлинні клітини (tumor cells (TC)) < 1 % проти TC ≥ 1 %). Пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 1:1 до однієї з таких груп лікування:

- Група 1. Неoad'ювантна терапія Імфінзі у дозі 1500 мг 1 раз на 3 тижні до 4 циклів у комбінації:
  - при плоскоклітинній пухлині за даними гістології – з карбоплатином АУС 6 та паклітакселом 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день кожного 3-тижневого циклу АБО з цисплатином 75 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день та гемцитабіном 1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день та на 8-й день кожного 3-тижневого циклу протягом 4 циклів;

– при неплоскоклітинній пухлині за даними гістології – з пеметрекседом 500 мг/м<sup>2</sup> і цисплатиною 75 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день кожного 3-тижневого циклу протягом 4 циклів АБО з пеметрекседом 500 мг/м<sup>2</sup> і карбоплатиною АUC 5 у 1-й день кожного 3-тижневого циклу протягом 4 циклів.

Надалі проводять монотерапію Імфінзі у дозі 1500 мг протягом 12 циклів після хірургічного втручання в ад'ювантному режимі.

- Група 2. Неоад'ювантна терапія плацебо в комбінації з 4 циклами хіміотерапії (див. вище) перед хірургічним втручанням.

Надалі застосовують плацебо протягом 12 циклів після хірургічного втручання.

Усі досліджувані лікарські засоби вводили шляхом внутрішньовенної інфузії. У разі поганої переносимості пацієнтів, які відповідали критеріям участі в дослідженні, переводили з цисплатину на карбоплатин у будь-який момент під час дослідження. Пацієнтам із супутніми захворюваннями або непереносимістю цисплатину за рішенням дослідників можна було призначати карбоплатин АUC 5, починаючи з циклу 1.

Лікування Імфінзі або плацебо тривало до завершення лікування, прогресування захворювання, яке унеможливило проведення радикального хірургічного втручання, неможливості проведення радикального хірургічного втручання, рецидиву захворювання під час етапу ад'ювантної терапії або розвитку неприйнятної токсичності. Оцінку пухлини за критеріями RECIST 1.1 проводили на вихідному рівні та після завершення етапу неоад'ювантної терапії (до хірургічного втручання). Оцінку пухлини проводили через 5 тижнів після хірургічного втручання, до початку ад'ювантної терапії та кожні 12 тижнів до 48-го тижня, кожні 24 тижні протягом приблизно 4 років, а потім кожні 48 тижнів до прогресування захворювання, відкликання згоди або смерті.

Дослідження не мало на меті визначити вплив лікарського засобу Імфінзі під час кожного етапу (неоад'ювантної або ад'ювантної терапії).

Основними показниками ефективності дослідження були повна патологічна відповідь (пПВ) та виживаність без подій (ВБП) за даними незалежної центральної оцінки в сліпому режимі (НЦОСР). Додатковими показниками ефективності були основна патологічна відповідь (ОПВ) за даними НЦОСР, виживаність без ознак захворювання (ВБОЗ) за даними НЦОСР та загальна виживаність (ЗВ).

Демографічні показники пацієнтів та вихідні характеристики захворювання були такими: чоловіча стать (72 %); медіанний вік 65 років (діапазон: від 30 до 88); вік ≥ 65 років (52 %); функціональний статус (ФС) за шкалою ВООЗ/ECOG 0 (68 %), ФС за шкалою ВООЗ/ECOG 1 (32 %); європеїдна раса (54 %), монголоїдна раса (41 %), негроїдна раса або афроамериканці (0,9 %), американські індіанці або корінні жителі Аляски (1,4 %), інша раса (2,6 %); не латиноамериканці та іспаномовні (84 %); курці нині або в минулому (86 %); плоскоклітинний рак (49 %) та неплоскоклітинний рак (51 %); стадія II (28 %), стадія III (71 %); статус експресії PD-L1 TC ≥ 1 % (67 %), статус експресії PD-L1 TC < 1 % (33 %).

У популяції mITT 78 % пацієнтів групи 1 пройшли радикальне хірургічне втручання порівняно з 77 % пацієнтів групи 2.

Дослідження продемонструвало статистично значуще покращення показників ВБП та пПВ (див. таблицю 1 та рисунок 1) у групі застосування Імфінзі в комбінації з хіміотерапією порівняно з групою плацебо в комбінації з хіміотерапією.

Таблиця 1

Результати ефективності, отримані в дослідженні AEGEAN (популяція mITT [модифікована популяція всіх рандомізованих пацієнтів, яким призначили лікування])

| Показник               | Імфінзі 1500 мг кожні 3 тижні з хіміотерапією / Імфінзі (N = 366) | Плацебо з хіміотерапією / плацебо (N = 374) |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ВБП*                   |                                                                   |                                             |
| Кількість подій, n (%) | 98 (27)                                                           | 138 (37)                                    |

| Показник                                           | Імфінзі 1500 мг кожні 3 тижні з хіміотерапією / Імфінзі (N = 366) | Плацебо з хіміотерапією / плацебо (N = 374) |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Медіана ВБП (95 % ДІ), (місяців)                   | НД [не досягнуто] (31,9, НД)                                      | 25,9 (18,9; НД)                             |
| Відношення ризиків (95 % ДІ)                       | 0,68 (0,53; 0,88)                                                 |                                             |
| 2-бічне р-значення <sup>†,§</sup>                  | 0,0039                                                            |                                             |
| Повна патологічна відповідь (пПВ) <sup>*,‡,§</sup> |                                                                   |                                             |
| Кількість пацієнтів з відповіддю                   | 63                                                                | 16                                          |
| Частота пПВ, % (95 % ДІ)                           | 17,2 (13,5; 21,5)                                                 | 4,3 (2,5; 6,8)                              |
| р-значення                                         | < 0,0001                                                          |                                             |
| Різниця в пропорціях, % (95 % ДІ) <sup>¥</sup>     | 13,0 (8,7; 17,6)                                                  |                                             |

\* Результати ґрунтуються на запланованому проміжному аналізі ВБП та кінцевому аналізі пПВ (дата припинення збору даних (ДПЗД): 10 листопада 2022 р.), які відбулися через 46,3 місяця після початку дослідження.

<sup>†</sup> Порівняно з 2-бічною межею р-значення 0,00989.

<sup>‡</sup> На основі заздалегідь визначеного проміжного аналізу пПВ (ДПЗД: 14 січня 2022 р.), n = 402, частота пПВ була статистично значущою (p = 0,000036) порівняно з рівнем значущості 0,0082 %.

<sup>§</sup> 2-бічне р-значення для пПВ було розраховане на основі стратифікованого критерію Кохрана — Мантеля — Хензеля. 2-бічне р-значення для ВБП було розраховане на основі стратифікованого логрангового критерію. Фактори стратифікації включають PD-L1 та стадію захворювання.

<sup>¥</sup> Довірчий інтервал для різниці між пропорціями був розрахований на основі стратифікованого методу Мітінена та Нурмінена.

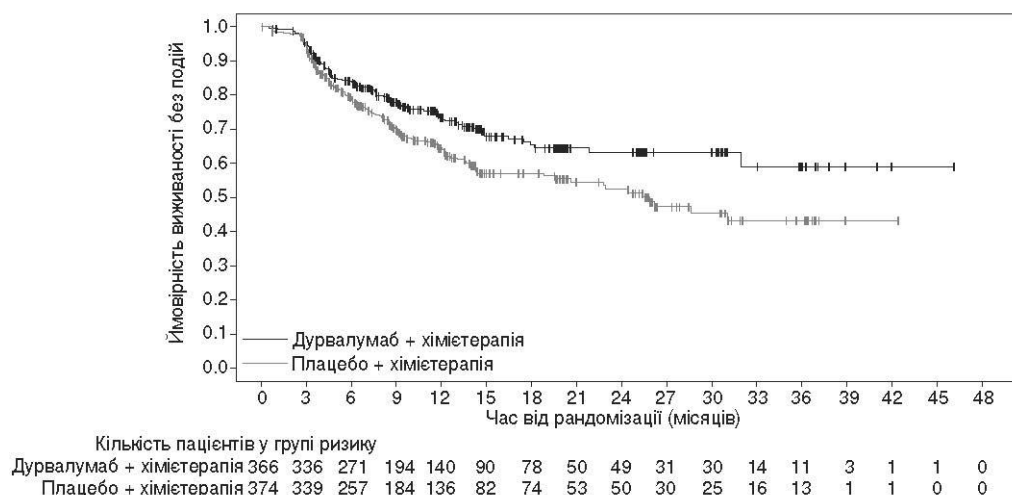


Рис. 1. Крива Каплана — Мейєра для ВБП

При проміжному аналізі дослідження продемонструвало статистично значущу різницю в частоті ОПВ (34 % проти 14 %; p < 0,0001). На момент проведення заздалегідь визначених проміжних аналізів загальна виживаність (ЗВ) не була формально перевірена на статистичну значущість.

#### Нерезектабельний НДРЛ III стадії (PACIFIC)

Ефективність Імфінзі оцінювали в дослідженні PACIFIC (NCT02125461) – багатоцентровому, рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із нерезектабельним НДРЛ III стадії, які завершили щонайменше 2 цикли конкурентної платиновмісної хіміотерапії та дефінітивної променевої терапії в межах 42 днів до початку застосування досліджуваного лікарського засобу та мали 0 або 1 бал за шкалою ВООЗ для оцінки загального стану. У це дослідження не включали пацієнтів із

прогресуванням захворювання після конкурентної хіміопроменевої терапії, з активним або задокументованим перенесеним протягом 2 років перед початком дослідження аутоімунним захворюванням або із захворюваннями, які потребували терапії системними імуносупресорами. Перед рандомізацією пацієнтів стратифікували за статтю, віком (< 65 років і ≥ 65 років) і анамнезом куріння (курці та некурці). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання або лікарського засобу Імфінзі в дозі 10 мг/кг, або плацебо внутрішньовенно кожні 2 тижні протягом 12 місяців або до появи ознак неприйнятної токсичності чи підтвердження прогресування захворювання за критеріями RECIST 1.1. Стан пухлини оцінювали кожні 8 тижнів. Основними показниками ефективності були: виживаність без прогресування (ВБП), оцінена BICR за критеріями RECIST 1.1, та загальна виживаність (ЗВ). Додатковими показниками ефективності були ЗЧВ і ТВ, оцінені BICR.

Всього було рандомізовано 713 пацієнтів: 476 — у групу Імфінзі та 237 — у групу плацебо. Характеристики вибірки пацієнтів були такими: середній вік — 64 роки (діапазон від 23 до 90 років); 70 % — чоловіки; 69 % — представники європеїдної раси, 27 % — азіати; 16 % — активні курці, 75 % — колишні курці, 9 % — ніколи не курили; 51 % мали 1 бал за шкалою ВООЗ для оцінки загального стану; 53 % мали стадію ІІА, а 45 % — стадію ІІВ; 46 % — плоскоклітинний і 54 % — неплоскоклітинний рак. Усі пацієнти пройшли дефінітивну променевою терапію згідно з протоколом, 92 % з них отримали загальну дозу опромінення від 54 до 66 Гр; 99 % пацієнтів паралельно отримували хіміотерапію на основі препаратів платини (55 % на основі цисплатину, 42 % на основі карбоплатину, а 2 % змінили цисплатин на карбоплатин).

Попередньо встановлений проміжний аналіз ЗВ, що охоплював 299 подій (61 % від усієї запланованої кількості подій), продемонстрував статистично значуще покращення ЗВ у пацієнтів, рандомізованих у групу Імфінзі, в порівнянні з групою плацебо. Попередньо встановлений проміжний аналіз ВБП, що охоплював 371 подію (81 % від усієї запланованої кількості подій), продемонстрував статистично значуще покращення ВБП у пацієнтів, рандомізованих у групу Імфінзі, в порівнянні з групою плацебо. У таблиці 2 і на рисунку 2 узагальнено результати ефективності, отримані в дослідженні PACIFIC.

Таблиця 2

Результати ефективності, отримані в дослідженні PACIFIC

| Кінцева точка                                                                 | Імфінзі (N = 476)* | Плацебо (N = 237)* |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Загальна виживаність (ЗВ) <sup>†</sup>                                        |                    |                    |
| Кількість смертей                                                             | 183 (38 %)         | 116 (49 %)         |
| Медіана, місяці (95 % ДІ)                                                     | NR<br>(34,7–NR)    | 28,7<br>(22,9–NR)  |
| Відношення ризиків (95 % ДІ) <sup>‡</sup>                                     | 0,68 (0,53–0,87)   |                    |
| p-значення <sup>‡,§</sup>                                                     | 0,0025             |                    |
| Виживаність без прогресування (ВБП) <sup>¶,‡</sup>                            |                    |                    |
| Кількість (%) пацієнтів, у яких було зареєстровано прогресування захворювання | 214 (45%)          | 157 (66%)          |
| Медіана, місяці (95 % ДІ)                                                     | 16,8 (13,0–18,1)   | 5,6 (4,6–7,8)      |
| Відношення ризиків (95 % ДІ) <sup>‡,‡</sup> <sup>p</sup>                      | 0,52 (0,42–0,65)   |                    |
| p-значення <sup>‡,‡</sup> <sup>β</sup>                                        | < 0,0001           |                    |

\* У вибірці з усіх пацієнтів, що потребували лікування (ІТТ), у 7 % учасників із групи Імфінзі та в 10 % учасників із групи плацебо BICR не виявили проявів захворювання згідно з критеріями RECIST 1.1.

<sup>†</sup> Показники ЗВ базуються на результатах проміжного аналізу ЗВ, проведеного після того, як протягом 46 місяців від початку дослідження було зареєстровано 299 смертей пацієнтів.

<sup>‡</sup> Двостороннє р-значення було розраховано на основі логарифмічного рангового критерію, стратифікованого за статтю, віком і анамнезом куріння пацієнта.

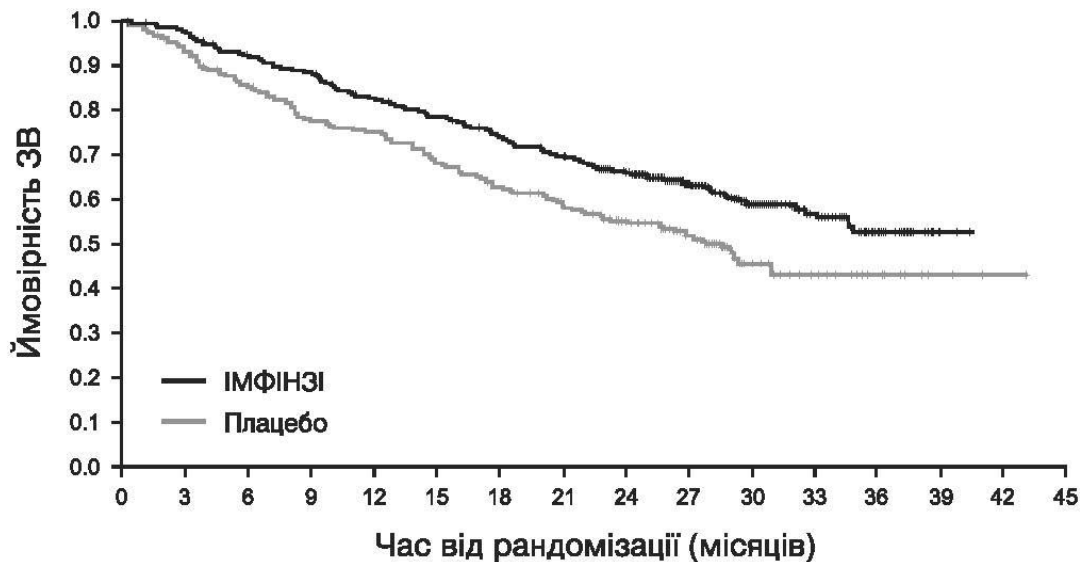
<sup>§</sup> У порівнянні зі встановленим для проміжного аналізу значенням  $\alpha = 0,00274$  (функція витрат Лана – ДеМетса наближається до граничних критеріїв О’Браєна — Флемінга).

<sup>¶</sup> За оцінкою BICR, згідно з критеріями RECIST 1.1.

# Показники ВВП базуються на результатах проміжного аналізу ВВП, проведеного після того, як протягом 33 місяців від початку дослідження було зареєстровано 371 випадок прогресування захворювання або смерті.

<sup>b</sup> Оцінка розподілу методом Пайка.

<sup>b</sup> У порівнянні зі встановленим для проміжного аналізу значенням  $\alpha = 0,011035$  (функція витрат Лана – ДеМетса наближається до граничних критеріїв О’Брасна — Флемінга).



Кількість пацієнтів у групі ризику

| Місяць  | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18  | 21  | 24  | 27  | 30  | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| Імфінзі | 476 | 464 | 431 | 415 | 385 | 364 | 343 | 319 | 274 | 210 | 115 | 57 | 23 | 2  | 0  | 0  |
| Плацебо | 237 | 220 | 198 | 178 | 170 | 155 | 141 | 130 | 117 | 78  | 42  | 21 | 9  | 3  | 1  | 0  |

Рис. 2. Криві загальної виживаності пацієнтів у дослідженні PACIFIC, отримані методом Каплана — Мейєра

#### Дрібноклітинний рак легень (ДРЛ)

Ефективність застосування лікарського засобу Імфінзі в комбінації з етопозидом та карбоплатином або цисплатином у пацієнтів із поширеним ДРЛ (пДРЛ), які раніше не отримували лікування, оцінювали під час рандомізованого, багатоцентрового, контрольованого за активним лікарським засобом, відкритого дослідження CASPIAN (NCT03043872). Відбору підлягали пацієнти, які мали 0 або 1 бал за шкалою ВООЗ для оцінки загального стану та підходили для отримання хіміотерапії препаратами платини як терапії першої лінії при лікуванні ДРЛ. У дослідження включали пацієнтів з асимптоматичними або пролікованими метастазами в головному мозку. Препарат платини дослідник обирав на свій розсуд, беручи до уваги розрахований кліренс креатиніну. У дослідження не включалися пацієнти, які раніше отримували променеву терапію пухлин органів грудної клітки; мали в анамнезі активний первинний імунodefіцит, аутоімунні захворювання, в тому числі паранеопластичний синдром, активні або перенесені задокументовані аутоімунні або запальні захворювання; отримували системні імуносупресори в 14-денний період до введення першої дози досліджуваного лікарського засобу, за винятком фізіологічної дози системних кортикостероїдів.

Рандомізацію стратифікували за запланованим препаратом платини в 1-му циклі лікування (карбоплатин або цисплатин).

Для оцінки ефективності при пДРЛ порівнювали такі схеми лікування:

- Імфінзі у дозі 1500 мг та, за вибором дослідника, карбоплатин (AUC 5 чи 6 мг/мл/хв) або цисплатин (75–80 мг/м<sup>2</sup>) у день 1, а також етопозид (80–100 мг/м<sup>2</sup>) внутрішньовенно у дні 1, 2 та 3 кожного 21-денного циклу протягом 4 циклів, після чого вводили Імфінзі в дозі

1500 мг кожні 4 тижні до прогресування захворювання чи появи неприйнятних проявів токсичності або,

- за вибором дослідника, карбоплатин (AUC 5 або 6 мг/мл/хв) або цисплатин (75–80 мг/м<sup>2</sup>) у день 1, а також етопозид (80–100 мг/м<sup>2</sup>) внутрішньовенно у дні 1, 2 та 3 кожного 21-денного циклу протягом 6 циклів. Після завершення хімієтерапії на розсуд дослідника застосовували профілактичне опромінення черепа (prophylactic cranial irradiation (PCI)).

Застосування лікарського засобу Імфінзі як монотерапії дозволялося й після прогресування захворювання, якщо клінічний стан був стабільним і пацієнт, на думку дослідника, отримував від цього клінічну користь.

Основним критерієм ефективності був показник загальної виживаності (ЗВ) при застосуванні лікарського засобу Імфінзі в комбінації з хімієтерапією порівняно з таким при застосуванні лише хімієтерапії. Додатковими критеріями ефективності були оцінювані дослідником показники виживаності без прогресування (ВБП) та частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ) згідно з Критеріями оцінки відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) 1.1.

Характеристики вибірки пацієнтів були такими: середній вік — 63 роки (діапазон: 28–82); 40 % — вік  $\geq$  65 років; 70 % — чоловіки; 84 % — представники європеїдної раси, 15 % — монголоїдної та 0,9 % — негроїдної; 65 % — 1 бал за шкалою ВООЗ / ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group — Східна спільна онкологічна група) для оцінки загального стану; 93 % — колишні/активні курці. На вихідному рівні 90 % пацієнтів мали захворювання IV стадії, а 10 % — мали метастази в головному мозку. Загалом 25 % пацієнтів отримували цисплатин, а 74 % — карбоплатин. Із групи застосування лише хімієтерапії 57 % пацієнтів пройшли 6 циклів хімієтерапії, а 8 % пацієнтів перенесли PCI.

Дані щодо ЗВ наведено в таблиці 3 та на рисунку 3.

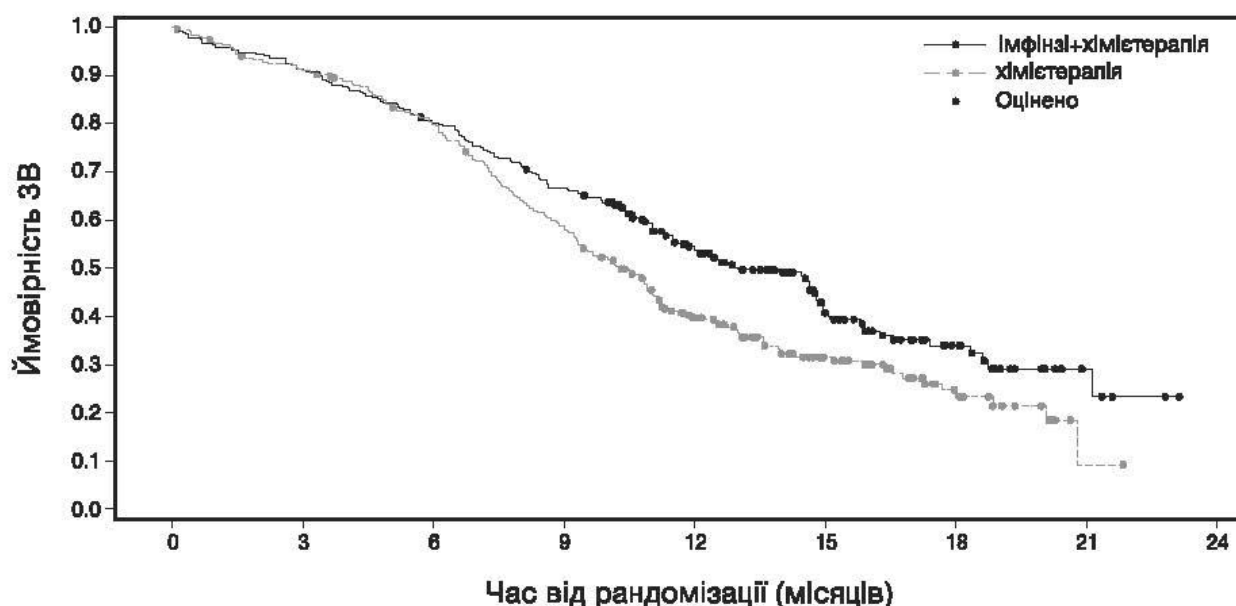
Таблиця 3

Дані щодо ЗВ в дослідженні CASPIAN

| Кінцева точка                                | Імфінзі плюс<br>етопозид та<br>карбоплатин<br>або цисплатин<br>(n = 268) | Етопозид та<br>карбоплатин<br>або цисплатин<br>(n = 269) |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Загальна виживаність (ЗВ)                    |                                                                          |                                                          |
| Кількість смертей (%) <sup>*</sup>           | 155 (58)                                                                 | 181 (67)                                                 |
| Медіана ЗВ (місяці)<br>(95 % ДІ)             | 13,0<br>(11,5–14,8)                                                      | 10,3<br>(9,3–11,2)                                       |
| Відношення ризиків (95 %<br>ДІ) <sup>†</sup> | 0,73 (0,59–0,91)                                                         |                                                          |
| p-значення <sup>*</sup>                      | 0,0047                                                                   |                                                          |

<sup>\*</sup> На момент планового проміжного аналізу було зареєстровано 336 явищ ЗВ (79 % від усієї запланованої кількості явищ), а граничне значення для декларування ефективності (0,0178) було встановлено на підставі альфа-витратної функції Лана – ДеМетса з граничними критеріями О'Браєна — Флемінга.

<sup>†</sup> Аналіз проводили за допомогою стратифікованого логрангового критерію з поправкою на заплановану терапію препаратами платини в 1-му циклі (карбоплатин або цисплатин), а також із застосуванням коефіцієнта рангової кореляції.



| Кількість пацієнтів у групі ризику | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15 | 18 | 21 | 24 |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Імфінзі + хіміотерапія             | 268 | 244 | 214 | 177 | 116 | 57 | 25 | 5  | 0  |
| хіміотерапія                       | 269 | 242 | 209 | 153 | 82  | 44 | 17 | 1  | 0  |

Рис. 3. Криві загальної виживаності пацієнтів у дослідженні CASPIAN, отримані методом Каплана — Мейєра

При оцінюванні ВБП дослідником (96 % від усієї запланованої кількості явищ) відношення ризиків (ВР) становило 0,78 (95 % ДІ: 0,65–0,94), медіана ВБП — 5,1 місяця (95 % ДІ: 4,7–6,2) у групі застосування Імфінзі в комбінації з хіміотерапією та 5,4 місяця (95 % ДІ: 4,8–6,2) в групі застосування лише хіміотерапії. Оцінювана дослідником підтверджена ЧОВ становила 68 % (95 % ДІ: 62–73 %) у групі застосування Імфінзі в комбінації з хіміотерапією та 58 % (95 % ДІ: 52–63 %) в групі застосування лише хіміотерапії.

В дослідницькому підгруповому аналізі ЗВ залежно від запланованої хіміотерапії препаратами платини, застосованої в 1-му циклі, ВР становив 0,70 (95 % ДІ 0,55–0,89) у пацієнтів, які отримували карбоплатин, та 0,88 (95 % ДІ 0,55–1,41) у пацієнтів, які отримували цисплатин.

#### Рак жовчовивідних шляхів (РЖШ)

Ефективність лікарського засобу Імфінзі в комбінації з гемцитабіном і цисплатином у пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним РЖШ вивчалася в рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні TORAZ-1 (NCT03875235), до якого було включено 685 пацієнтів з гістологічно підтвердженим місцевопоширеним, нерезектабельним або метастатичним РЖШ, які раніше не отримували системної терапії. Критеріям включення у дослідження відповідали пацієнти з рецидивом захворювання через > 6 місяців після хірургічного втручання та/або завершення ад'ювантної терапії. Пацієнти мали функціональний статус за шкалою ECOG 0 та 1 і принаймні одне цільове вогнище за Критеріями відповіді солідних пухлин на лікування (RECIST) 1.1. У дослідження не включалися пацієнти з: ампулярною карциномою; активними або раніше документованими аутоімунними чи запальними захворюваннями; ВІЛ-інфекцією або активними інфекціями, включно з туберкульозом чи гепатитом С; поточним або попереднім застосуванням імуносупресивних препаратів протягом 14 днів до введення першої дози Імфінзі.

Рандомізація була стратифікована за статусом захворювання (рецидивний у порівнянні з початково нерезектабельним) та локалізацією первинної пухлини (внутрішньопечінкова холангіокарцинома [ВПХК] у порівнянні з позапечінковою холангіокарциномою [ППХК] і у

порівнянні з раком жовчного міхура [РЖМ]). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 та отримували:

- Імфінзі 1500 мг у день 1 + гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> та цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> у дні 1 та 8 кожного 21-денного циклу — до 8 циклів з наступним застосуванням Імфінзі 1500 мг кожні 4 тижні або
- плацебо у день 1 + гемцитабін 1000 мг/м<sup>2</sup> та цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> у дні 1 та 8 кожного 21-денного циклу — до 8 циклів, потім плацебо кожні 4 тижні.

Терапію лікарським засобом Імфінзі або застосування плацебо продовжували до прогресування захворювання або появи неприйнятних проявів токсичності. Лікування після прогресування захворювання дозволялося, якщо клінічний стан був стабільним і пацієнт, на думку дослідника, отримував від цього клінічну користь.

Основним показником ефективності була загальна виживаність (ЗВ). Додатковими критеріями ефективності були: виживаність без прогресії (ВБП) за оцінкою дослідника, частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) та тривалість відповіді (ТВ). Оцінку пухлини проводили кожні 6 тижнів протягом перших 24 тижнів після дати рандомізації, а потім кожні 8 тижнів до підтвердження об'єктивного прогресування захворювання.

Характеристика досліджуваної популяції була такою: 50 % становили чоловіки, середній вік 64 роки (діапазон 20–85 років), 47 % були віком від 65 років; 56 % становили представники монголоїдної раси, 37 % — європеїдної, 2 % — негроїдної або афроамериканці, 0,1 % — американські індіанці чи корінні жителі Аляски та 4 % — інші; 51 % пацієнтів мав функціональний статус за шкалою ECOG 1; первинна локалізація пухлини: ВПХК — 56 %, ППХК — 18 % та РЖМ — 25 %; у 20 % пацієнтів був рецидив захворювання; 86 % пацієнтів мали метастатичне, а 14 % — місцевопоширене захворювання.

На момент проведення попередньо запланованого проміжного аналізу було продемонстровано статистично значуще покращення показників ЗВ та ВБП у пацієнтів, рандомізованих у групу застосування Імфінзі у комбінації з хіміотерапією, у порівнянні з пацієнтами групи застосування плацебо в комбінації з хіміотерапією. У таблиці 4 узагальнено результати ефективності, отримані в дослідженні TOPAZ-1.

Таблиця 4

Результати ефективності, отримані в дослідженні TOPAZ-1

| Кінцева точка                                                                 | Імфінзі у комбінації з гемцитабіном та цисплатином (n = 341) | Плацебо у комбінації з гемцитабіном та цисплатином (n = 344) |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Загальна виживаність (ЗВ)                                                     |                                                              |                                                              |
| Кількість смертей (%)                                                         | 198 (58)                                                     | 226 (66)                                                     |
| Медіана ЗВ, місяців (95 % ДІ)*                                                | 12,8 (11,1–14)                                               | 11,5 (10,1–12,5)                                             |
| Відношення ризиків (95 % ДІ) <sup>†</sup>                                     | 0,80 (0,66–0,97)                                             |                                                              |
| р-значення <sup>‡</sup>                                                       | 0,021                                                        |                                                              |
| Вживаність без прогресування (ВБП)                                            |                                                              |                                                              |
| Кількість пацієнтів, у яких було зареєстровано прогресування захворювання (%) | 276 (81)                                                     | 297 (86)                                                     |
| Медіана, місяців (95 % ДІ)*                                                   | 72 (6,7–7,4)                                                 | 5,7 (5,6–6,7)                                                |
| Відношення ризиків (95 % ДІ) <sup>†</sup>                                     | 0,75 (0,63–0,89)                                             |                                                              |
| р-значення <sup>§</sup>                                                       | 0,001                                                        |                                                              |

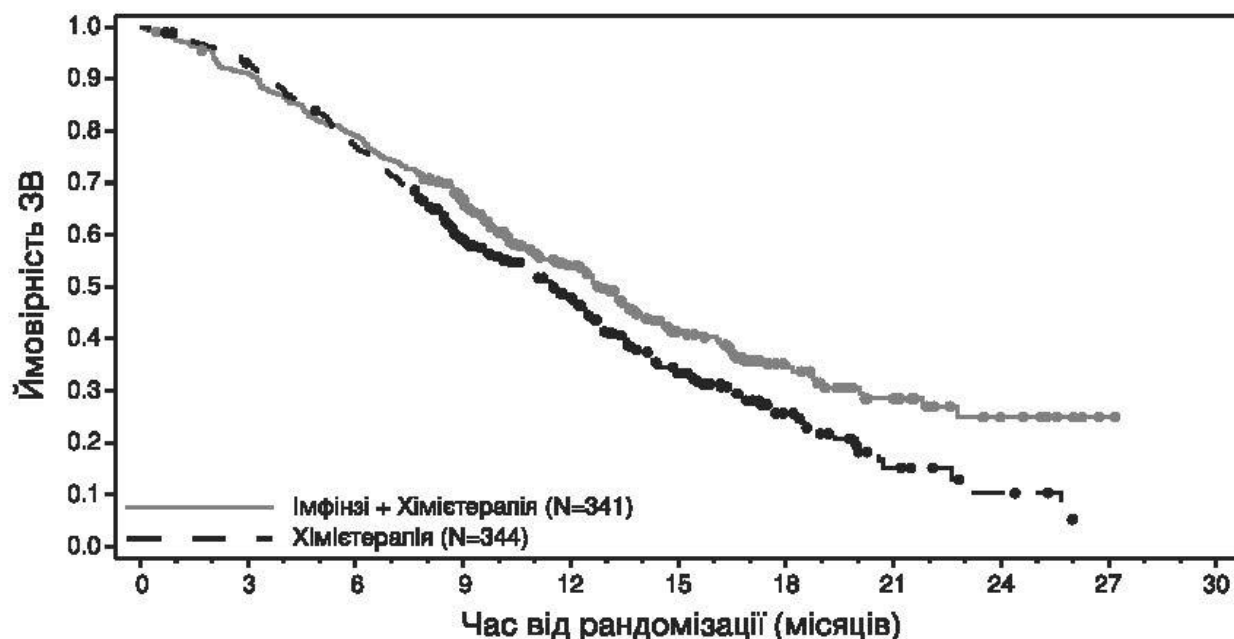
\* Медіана, розрахована за методом Каплана — Мейера, з 95 % ДІ, отриманим за методом Брукмейєра — Кроулі.

<sup>†</sup> На основі моделі пропорційних ризиків Кокса, стратифікованої за статусом захворювання та локалізації первинної пухлини.

<sup>‡</sup> Двостороннє р-значення було розраховано на основі логарифмічного рангового критерію, стратифікованого в порівнянні з межею рівня значущості альфа 0,030.

§ Двостороннє р-значення було розраховано на основі логарифмічного рангового критерію, стратифікованого в порівнянні з межею рівня значущості альфа 0,048.

Оцінювана дослідником ЧОВ становила 27 % (95 % ДІ: 22–32 %) у групі застосування Імфінзі в комбінації з хіміотерапією та 19 % (95 % ДІ: 15–23 %) в групі застосування лише хіміотерапії.



| Кількість пацієнтів в групі ризику |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Імфінзі +<br>хіміотерапія          | 341 | 331 | 324 | 309 | 294 | 278 | 268 | 252 | 238 | 208 | 174 | 151 | 135 | 118 | 93 |
| Імфінзі +<br>хіміотерапія          | 79  | 74  | 57  | 49  | 39  | 29  | 24  | 15  | 12  | 9   | 8   | 4   | 1   | 0   |    |
| хіміотерапія                       | 344 | 337 | 329 | 317 | 299 | 283 | 261 | 242 | 220 | 183 | 159 | 143 | 125 | 97  | 78 |
| хіміотерапія                       | 65  | 52  | 40  | 29  | 21  | 15  | 10  | 8   | 4   | 4   | 3   | 0   | 0   | 0   |    |

Рис. 4. Крива Каплана — Мейєра для ЗВ у дослідженні TOPAZ-1

#### Фармакокінетика

Фармакокінетику (ФК) дурвалумабу як монопрепарату вивчали у пацієнтів, яким застосовували дози від 0,1 мг/кг (що становить 0,01 від затвердженої рекомендованої дози) до 20 мг/кг (що в 2 рази більше від затвердженої рекомендованої дози), а лікарський засіб вводили один раз кожні два, три або чотири тижні.

Фармакокінетична концентрація лікарського засобу в плазмі крові збільшувалася більш ніж пропорційно дозі при введенні доз < 3 мг/кг (що становить 0,3 від затвердженої рекомендованої дози) і пропорційно дозі при введенні доз ≥ 3 мг/кг кожні два тижні. Рівноважна концентрація досягалася приблизно через 16 тижнів.

Фармакокінетика дурвалумабу є аналогічною при оцінці під час застосування лікарського засобу і як монотерапії, і в комбінації з хіміотерапією.

#### Розподіл

Середнє геометричне (% коефіцієнт варіації [CV %]) значення об'єму розподілу в рівноважному стані було 5,6 л (18 %).

#### Виведення

Кліренс дурвалумабу з часом зменшується, його середнє максимальне зниження (CV %) в порівнянні з вихідними значеннями становить приблизно 23 % (57 %), що призводить до середнього геометричного (CV %) кліренсу в рівноважному стані (CL<sub>ss</sub>) 8,2 мл/год (39 %) на 365-й день терапії; зниження CL<sub>ss</sub> не вважається клінічно значущим. Середнє геометричне (CV %) кінцевого періоду напіввиведення з урахуванням вихідних показників кліренсу становило приблизно 18 (24 %) днів.

### Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів

Не було виявлено клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці дурвалумабу залежно від віку (19–96 років), маси тіла (31–149 кг), статі, расової приналежності (між представниками єропеоїдної, негроїдної, монголоїдної раси, корінними жителями Гавайських островів, тихоокеанських островів або американськими індіанцями), концентрації альбуміну (4–57 г/л), концентрації лактатдегідрогенази (18–15,800 Од/л), концентрації креатиніну, концентрації розчинного PD-L1 (67–3,470 пг/мл), типу пухлини (НДРЛ, ДРЛ та РЖШ), порушення функції органів різних ступенів, включно з нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну (КК) від 30 до 89 мл/хв), печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (білірубін  $\leq 3 \times$  ВМН (верхня межа норми) та за будь-якої активності АСТ (аспартатамінотрансфераза)), або функціонального статусу за шкалою ECOG / BOOЗ. Вплив ниркової недостатності тяжкого ступеня (КК 15–29 мл/хв) або печінкової недостатності тяжкого ступеня (концентрація білірубіну  $> 3 \times$  ВМН за будь-якої активності АСТ) на фармакокінетику дурвалумабу невідомий.

### **Клінічні характеристики**

#### ***Показання***

#### **Недрібноклітинний рак легень**

- Лікарський засіб Імфінзі у комбінації з хіміотерапією, що включає препарати платини, як неoad'ювантна терапія з подальшим застосуванням лікарського засобу Імфінзі як монотерапії в ад'ювантному режимі після хірургічного втручання показаний для лікування дорослих пацієнтів з резектабельним (пухлини розміром  $\geq 4$  см та/або ураження лімфатичних вузлів) недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) та відсутністю відомих мутацій гена рецептора епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor (EGFR)) або реаранжувань гена кінази анапластичної лімфоми (anaplastic lymphoma kinase (ALK)).
- Імфінзі показаний для лікування пацієнтів із нерезектабельним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) III стадії, якщо хвороба не прогресувала після проведення конкурентної хіміотерапії із застосуванням препаратів платини та променевої терапії.

#### **Дрібноклітинний рак легень**

Імфінзі у комбінації з етопозидом і карбоплатином або цисплатином показаний як перша лінія терапії поширеного дрібноклітинного раку легень (пДРЛ) у дорослих пацієнтів.

#### **Рак жовчовивідних шляхів**

Імфінзі у комбінації з гемцитабіном та цисплатином показаний для лікування дорослих пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним раком жовчовивідних шляхів (РЖШ).

### ***Протипоказання***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***

Застосування системних кортикостероїдів чи імуносупресорів перед початком лікування дурвалумабом, за винятком фізіологічних доз системних кортикостероїдів ( $\leq 10$  мг/добу преднізолону чи інших кортикостероїдів), не рекомендується через потенційний вплив на фармакодинамічну активність та ефективність дурвалумабу. Проте системні кортикостероїди чи інші імуносупресори можна застосовувати після початку терапії дурвалумабом для лікування імуноопосередкованих побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»). Офіційні фармакокінетичні дослідження лікарських взаємодій дурвалумабу не проводилися. Оскільки основний шлях виведення дурвалумабу полягає у катаболізмі білка у ретикулоендотеліальній системі чи мішенеопосередкованому розподілі, лікарські взаємодії не очікуються під час метаболізму лікарського засобу.

### ***Особливості застосування***

#### **Імуноопосередковані побічні реакції**

Імфінзі — це моноклональне антитіло, що належить до класу лікарських засобів, які зв'язуються з рецепторами запрограмованої смерті-1 (PD-1) чи з лігандом PD-1 (PD-L1), блокуючи шлях PD-1/PD-L1, таким чином усуваючи пригнічення імунної відповіді, що потенційно порушує периферичну толерантність та індукує імуноопосередковані побічні реакції. До важливих імуноопосередкованих побічних реакцій, перелічених у розділі «Особливості застосування», можуть бути внесені не всі можливі тяжкі та летальні імуноопосередковані побічні реакції.

Імуноопосередковані побічні реакції, зокрема тяжкі або летальні, можуть розвиватися в будь-якій системі органів чи тканині. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати в будь-який час з моменту початку лікування блокуючими антитілами до PD-1/PD-L1. Хоча зазвичай імуноопосередковані побічні реакції проявляються під час лікування блокуючими антитілами до PD-1/PD-L1, ці побічні реакції також можуть виникати після припинення застосування блокуючих антитіл до PD-1/PD-L1.

Раннє виявлення та лікування імуноопосередкованих побічних реакцій вкрай важливе для гарантування безпечного використання блокуючих антитіл до PD-1/PD-L1. Необхідний ретельний моніторинг симптомів та ознак, що можуть бути клінічними проявами імуноопосередкованих побічних реакцій. Слід оцінювати рівні печінкових ферментів, креатиніну та функцію щитовидної залози на вихідному рівні та періодично протягом лікування. Якщо є підозра на розвиток імуноопосередкованої побічної реакції, потрібно розпочати належне обстеження пацієнта, щоб виключити альтернативну причину, зокрема інфекцію. Необхідно своєчасно призначити лікування та у разі необхідності – консультації спеціалістів.

Тимчасово призупиняють або повністю припиняють застосовувати Імфінзі залежно від тяжкості побічної реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Загалом, якщо необхідно призупинити чи припинити терапію лікарським засобом Імфінзі, призначають системні кортикостероїди (1–2 мг/кг/добу преднізолону чи його еквівалента) до зменшення тяжкості проявів до 1 чи легшого ступеня тяжкості, після чого починають поступове зниження дози стероїду, яке продовжують принаймні протягом 1 місяця. Розглядають питання про призначення інших системних імуносупресорів пацієнтам, у яких імуноопосередковані побічні реакції не контролюються кортикостероїдами.

Клінічні рекомендації стосовно лікування побічних реакцій, що проявляються токсичністю, коли не обов'язково призначати системні стероїди (наприклад, ендокринопатії та дерматологічні реакції), обговорюються нижче.

#### Імуноопосередкований пневмоніт

Лікарський засіб Імфінзі може спричинити імуноопосередкований пневмоніт. Частота розвитку пневмоніту вища в пацієнтів, які попередньо отримували променеву терапію грудної клітки.

#### *Пацієнти, які нещодавно не отримували променеву терапію*

У пацієнтів, які отримували лікарський засіб Імфінзі в клінічних випробуваннях, де загалом не використовували променеву терапію безпосередньо перед початком терапії Імфінзі, частота розвитку імуноопосередкованого пневмоніту становила 2,4 % (34/1414), включно з летальними побічними реакціями (< 0,1 %) та побічними реакціями 3–4 ступеня тяжкості (0,4 %). Побічні реакції минули в 15 з 28 пацієнтів і спричинили повну відміну лікарського засобу в 5 пацієнтів. Призначення системних кортикостероїдів потребували 19 пацієнтів (19/34) із пневмонітом, які не отримували хімієпроменеву терапію перед початком лікування Імфінзі.

#### *Пацієнти, які отримували променеву терапію нещодавно*

Частота розвитку пневмоніту (включно з променевим пневмонітом) у пацієнтів з нерезектабельним НДРЛ III стадії після дефінітивної хімієпроменевої терапії упродовж 42 днів перед початком лікування Імфінзі в дослідженні PACIFIC становила 18,3 % (87/475) у пацієнтів, які отримували Імфінзі, та 12,8 % (30/234) у пацієнтів, які отримували плацебо. У пацієнтів, які отримали Імфінзі (475), 1,1 % побічних реакцій були летальними і 2,7 % були побічними реакціями 3 ступеня тяжкості. Побічні реакції минули в 50 з 87 пацієнтів і спричинили повну відміну лікарського засобу в 27 пацієнтів.

Призначення системних кортикостероїдів потребували 64 пацієнти (64/87) із пневмонітом, які отримували хімієпроменеву терапію перед початком лікування Імфінзі, водночас 2 пацієнти потребували призначення інфліксимабу при застосуванні високих доз стероїдів.

Коли радикальну хімієпроменеву терапію не застосовували перед початком лікування Імфінзі, частота розвитку та ступінь тяжкості імуноопосередкованого пневмоніту були подібними у пацієнтів із різноманітними видами раку в об'єднаній вибірці даних, яким Імфінзі призначали як монотерапію, та у пацієнтів із пДРЛ чи РЖШ при застосуванні у комбінації з хімієтерапією.

#### Імуноопосередкований коліт

Лікарський засіб Імфінзі може спричинити імуноопосередкований коліт, що часто асоціюється з діареєю. Про цитомегаловірусну (ЦМВ) інфекцію / реактивацію повідомляли в пацієнтів із імуноопосередкованим колітом, рефрактерним до лікуванням кортикостероїдами. У разі коліту, рефрактерного до лікуванням кортикостероїдами, варто розглянути питання про повторне обстеження інфекціоністом для виключення альтернативних причин.

Імуноопосередкований коліт виникав у 2 % (37/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі, включно з побічними реакціями 4 (< 0,1 %) та 3 (0,4 %) ступеня тяжкості. Побічні реакції минули в 27 з 37 пацієнтів і спричинили повну відміну лікарського засобу в 8 пацієнтів. Всі пацієнти з імуноопосередкованим колітом потребували призначення системних кортикостероїдів, водночас 2 пацієнти (2/37) потребували призначення інших імуносупресорів (наприклад інфліксимабу, мікофенолату).

#### Імуноопосередкований гепатит

Лікарський засіб Імфінзі може спричинити імуноопосередкований гепатит.

Імуноопосередкований гепатит виникав у 2,8 % (52/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі, включно з летальними побічними реакціями (0,2 %), побічними реакціями 4 ступеня (0,3 %) та 3 ступеня тяжкості (1,4 %). Побічні реакції минули в 21 з 52 пацієнтів і спричинили повну відміну лікарського засобу Імфінзі в 6 пацієнтів. Призначення системних кортикостероїдів потребували всі пацієнти з імуноопосередкованим гепатитом, водночас 2 пацієнти (2/52) потребували призначення мікофенолату при високих дозах стероїдів.

#### Імуноопосередковані ендокринопатії

##### *Наднирковозалозна недостатність*

Імфінзі може спричинити первинну чи вторинну недостатність кори надниркових залоз. У разі наднирковозалозної недостатності 2 ступеня чи вище потрібно розпочинати симптоматичну терапію, включно з замісною гормональною терапією, якщо до цього є клінічні показання. Тимчасово призупиняють або повністю припиняють застосовувати Імфінзі залежно від тяжкості побічної реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Імуноопосередкована наднирковозалозна недостатність виникала у 0,5 % (9/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі, включно з побічними реакціями 3 ступеня тяжкості (< 0,1 %). Наднирковозалозна недостатність минула у 1 з 9 пацієнтів і не спричинила повної відміни Імфінзі в жодного пацієнта. Всі пацієнти з недостатністю кори надниркових залоз потребували призначення системних кортикостероїдів. З них більшість продовжувала отримувати системні кортикостероїди.

##### *Гіпофізит*

Імфінзі може спричинити імуноопосередкований гіпофізит. Гіпофізит може проявлятися асоційованою з мас-ефектом у порожнині черепа гострою симптоматикою, як-от головним болем, фотофобією чи випадінням полів зору. Гіпофізит може бути причиною гіпопітуїтаризму. Призначають симптоматичну терапію, включно з замісною гормональною терапією, якщо до цього є клінічні показання. Тимчасово призупиняють або повністю припиняють застосовувати Імфінзі залежно від тяжкості побічної реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гіпофізит/гіпопітуїтаризм 3 ступеня виникав у < 0,1 % (1/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі. Цим пацієнтам призначали системні кортикостероїди. Це явище не спричиняло повної відміни Імфінзі.

##### *Порушення функції щитовидної залози*

Імфінзі може спричинити імуноопосередковані порушення функції щитовидної залози. Тиреоїдит може маніфестувати з ендокринопатією чи без неї. Гіпотиреоз може розвиватися після гіпертиреозу. Призначають замісну гормональну терапію у разі гіпотиреозу чи

розпочинають медикаментозну терапію гіпертиреозу, якщо до цього є клінічні показання. Тимчасово призупиняють або припиняють застосовувати Імфінзі залежно від тяжкості побічної реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Тиреоїдит.* Імуноопосередкований тиреоїдит виникав у 0,5 % (9/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі, включаючи побічні реакції 3 ступеня тяжкості (< 0,1 %).

Побічні реакції минули в 4 із 9 пацієнтів і спричинили повну відміну лікарського засобу у 1 пацієнта. Призначення системних кортикостероїдів потребували 3 пацієнти (3/9) із імуноопосередкованим тиреоїдитом, водночас 8 пацієнтів (8/9) потребували ендокринної терапії.

*Гіпертиреоз.* Імуноопосередкований гіпертиреоз виникав у 2,1 % (39/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі. Реакції минули у 30 з 39 пацієнтів та не призводили до відміни Імфінзі в жодного пацієнта. Призначення системних кортикостероїдів потребували 9 пацієнтів (9/39) із імуноопосередкованим гіпертиреозом, водночас 35 пацієнтів (35/39) потребували ендокринної терапії.

*Гіпотиреоз.* Імуноопосередкований гіпотиреоз виникав у 8,3 % (156/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі, включно з побічними реакціями 3 ступеня тяжкості (< 0,1 %). Побічні реакції минули у 31 з 156 пацієнтів та не призводили до відміни Імфінзі в жодного пацієнта. Призначення системних кортикостероїдів потребували 11 пацієнтів (11/156), і більшість пацієнтів (152/156) потребували тривалої замісної терапії тиреоїдним гормоном.

*Цукровий діабет 1 типу*

*Цукровий діабет 1 типу, що може проявлятися діабетичним кетоацидозом*

Необхідно контролювати стан пацієнтів для виявлення ознак гіперглікемії чи інших симптомів цукрового діабету. При наявності клінічних показань слід розпочати лікування інсуліном. Тимчасово призупиняють чи повністю припиняють лікування Імфінзі залежно від ступеня тяжкості симптомів цукрового діабету (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Імуноопосередкований цукровий діабет 1 типу третього ступеня тяжкості виникав у < 0,1 % (1/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі. Цей пацієнт потребував тривалої інсулінотерапії, а прийом лікарського засобу Імфінзі повністю припинили. Ще у двох пацієнтів (0,1 %, 2/1889) спостерігалася гіперглікемія, що потребувала інсулінотерапії та тривала в період звітування.

Імуноопосередкований нефрит із порушенням функції нирок

Лікарський засіб Імфінзі може спричинити імуноопосередкований нефрит.

Імуноопосередкований нефрит виникав у 0,5 % (10/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі, включно з побічними реакціями 3 ступеня тяжкості (< 0,1 %). Побічні реакції минули в 5 із 10 пацієнтів і спричинили повну відміну лікарського засобу в 3 пацієнтів. Всі пацієнти з імуноопосередкованим нефритом потребували призначення системних кортикостероїдів.

Імуноопосередковані дерматологічні реакції

Лікарський засіб Імфінзі може спричинити імуноопосередковані висипання чи дерматит (включаючи пемфігоїд). У пацієнтів, які отримували блокуючі антитіла до PD-1/L-1, повідомлялося про появу ексfolіативного дерматиту, включно з синдромом Стівенса — Джонсона (ССД), медикаментозною реакцією з еозинофілією та системними проявами (МРЕСП) та токсичним епідермальним некролізом (ТЕН). Топічні пом'якшувальні засоби та/або топічні кортикостероїди можуть бути прийнятними для лікування неексfolіативних висипань легкого чи помірного ступеня. Тимчасово призупиняють або повністю припиняють застосовувати Імфінзі залежно від тяжкості побічної реакції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Імуноопосередковані висипання чи дерматит виникали у 1,8 % (34/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі, включно з побічними реакціями 3 ступеня тяжкості (0,4 %). Побічні реакції минули в 19 із 34 пацієнтів і спричинили повну відміну лікарського засобу в 2 пацієнтів. Усі пацієнти з імуноопосередкованими висипаннями чи дерматитом потребували призначення системних кортикостероїдів.

Інші імуноопосередковані побічні реакції

Перелічені нижче клінічно значущі імуноопосередковані побічні реакції виникали з частотою менше 1 % у пацієнтів, які отримували Імфінзі, чи про них повідомляли у разі застосування інших блокуючих антитіл до PD-1/PD-L1.

*З боку серцево-судинної системи:* міокардит, перикардит, васкуліт.

*З боку нервової системи:* менінгіт, енцефаліт, мієліт та демієлінізація, міастенічний синдром / міастенія гравіс (включно з загостреннями), поперечний мієліт, синдром Гієна – Барре, парез нервів, аутоімунна нейропатія.

*З боку органів зору:* увеїт, ірит та інші токсичні прояви у вигляді запалення структур ока. Деякі випадки можуть бути пов'язані з відшаруванням сітківки. Може виникати порушення зору різного ступеня тяжкості, включно зі сліпотою. Якщо в поєднанні з іншими імуніопосередкованими побічними реакціями виникне увеїт, варто провести диференційну діагностику синдрому, подібного до синдрому Фогта – Коянагі – Харада, оскільки може виникнути потреба в лікуванні системними стероїдами для зменшення ризику необоротної втрати зору.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* панкреатит, включно з підвищенням рівня амілази та ліпази в сироватці крові, гастрит, дуоденіт.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* міозит/поліміозит, рабдоміоліз та пов'язані з цим наслідки, включно з нирковою недостатністю, артрит, ревматична поліміалгія.

*З боку ендокринної системи:* гіпопаратиреоз.

*Інше (з боку системи крові/ імунної системи):* гемолітична анемія, апластична анемія, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, синдром системної запальної відповіді (лімфаденіт Кікучі), саркоїдоз, імунна тромбоцитопенія, відторгнення трансплантата солідного органа, відторгнення іншого трансплантата (включаючи трансплантат рогівки).

#### Інфузійні реакції

Лікарський засіб Імфінзі може спричиняти тяжкі або небезпечні для життя інфузійні реакції. Слід контролювати появу симптомів інфузійних реакцій. Необхідно тимчасово призупинити, зменшити швидкість введення або повністю припинити застосування Імфінзі залежно від ступеня тяжкості побічної реакції (див. розділ «Спосіб застосування і дози»). При появі інфузійних реакцій 1-го або 2-го ступеня тяжкості потрібно розглянути можливість проведення медикаментозної підготовки пацієнта з подальшим введенням дози Імфінзі.

Імуніопосередковані реакції виникали у 2,2 % (42/1889) пацієнтів, які отримували Імфінзі, включно з побічними реакціями 3 ступеня тяжкості (0,3 %).

#### Ускладнення алогенної ТГСК після лікування Імфінзі

У пацієнтів, яким проводять алогенну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) до чи після лікування блокуючими антитілами до PD-1/L-1, можуть розвиватися серйозні ускладнення, зокрема летальні. Ускладнення, пов'язані з трансплантатом, об'єднують надгостру реакцію «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ), гостру РТПХ, хронічну РТПХ, венооклюзивне захворювання (ВОЗ) печінки після кондиціонування зниженої інтенсивності, а також фебрильний синдром, що потребує терапії стероїдами (без виявленого інфекційного збудника). Ці ускладнення можуть виникати попри проміжну терапію між блокатором PD-1/L-1 та алогенною ТГСК.

Потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта для виявлення ознак ускладнень, пов'язаних із трансплантатом, та негайно втрутитися у цей процес. Необхідно врахувати користь та ризик лікування блокуючими антитілами до PD-1/L-1 до чи після алогенної ТГСК.

#### Ембріофетальна токсичність

З огляду на механізм дії та дані досліджень на тваринах, лікарський засіб Імфінзі може шкідливо впливати на розвиток плода, якщо вагітна жінка буде його застосовувати. У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах введення дурвалумабу яванським макакам від початку органогенезу до пологів включно призводило до збільшення частоти передчасних пологів, загибелі плода та смерті недоношених новонароджених. Обов'язково повідомте вагітним щодо потенційного ризику для плода. Жінкам репродуктивного віку рекомендується використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування Імфінзі та принаймні протягом 3 місяців після отримання останньої дози цього лікарського засобу (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Пацієнти літнього віку

Із 476 пацієнтів, які отримували лікування лікарським засобом Імфінзі в дослідженні PACIFIC, 45 % були віком  $\geq 65$  років, а 7,6 % —  $\geq 75$  років. Загалом, не було виявлено відмінностей у безпеці чи ефективності терапії між пацієнтами віком  $\geq 65$  років і молодшими пацієнтами. У

дослідженні PACIFIC не було достатньої кількості пацієнтів віком  $\geq 75$  років, щоб можна було оцінити, чи по-іншому вони відповідають на терапію в порівнянні з молодшими пацієнтами. У пацієнтів із пДРЛ, які отримували лікарський засіб Імфінзі в комбінації з хімієтерапією, безпека та ефективність були подібними як для пацієнтів віком до 65 років, так і для пацієнтів віком понад 65 років. Серед 265 пацієнтів із пДРЛ 101 (38 %) пацієнт був віком понад 65 років, а 19 (7,2 %) пацієнтів були віком понад 75 років.

Із 338 пацієнтів із РЖШ, які отримували лікарський засіб Імфінзі в комбінації з хімієтерапією у дослідженні TOPAZ-1, 158 (47 %) пацієнтів були віком понад 65 років, а 38 (11 %) пацієнтів — віком понад 75 років. Загальних відмінностей у безпеці чи ефективності лікарського засобу Імфінзі між пацієнтами віком понад 65 років і молодшими дорослими пацієнтами не спостерігалось.

## ***Застосування у період вагітності або годування груддю***

### **Вагітність**

#### ***Короткий опис ризику***

З огляду на механізм дії та дані досліджень на тваринах, лікарський засіб Імфінзі може шкідливо впливати на розвиток плода, якщо його буде застосовано вагітній жінці (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Дані про застосування лікарського засобу Імфінзі вагітним жінкам відсутні.

У дослідженнях репродуктивної функції на тваринах введення дурвалумабу вагітним яванським макакам від моменту підтвердження вагітності до пологів включно при концентраціях в плазмі крові, що були приблизно в 6–20 разів вищими, ніж при введенні рекомендованої клінічної дози 10 мг/кг (визначалися за площею під фармакокінетичною кривою, що описує залежність «концентрація — час» (AUC)), призводило до збільшення частоти передчасних пологів, загибелі плода та смерті недоношених новонароджених (див. підпункт «Дані досліджень на тваринах»). Відомо, що людський імуноглобулін G1 (IgG1) проходить плацентарний бар'єр, тому дурвалумаб може потрапляти від вагітної до плода, що розвивається. Слід обов'язково повідомити вагітних жінок про потенційні ризики для плода.

У загальній популяції США при клінічно підтверджених вагітностях прогнозований ризик виникнення тяжких вроджених вад розвитку та викиднів становить 2–4 % і 15–20 % відповідно.

### **Дані**

#### ***Дані досліджень на тваринах***

Як повідомляється в публікаціях, сигнальний шлях PD-1/PD-L1 відіграє головну роль у збереженні вагітності, оскільки підтримує імунологічну толерантність вагітної до плода. У мишей на алогенних моделях вагітності було показано, що порушення сигнального шляху PD-L1 призводить до збільшення частоти загибелі плода. Вплив дурвалумабу на пренатальний і постнатальний розвиток оцінювали в дослідженнях репродуктивної функції на яванських макаках. Дурвалумаб вводили від моменту підтвердження вагітності до пологів включно, при цьому концентрації препарату в плазмі крові були приблизно в 6–20 разів вищими, ніж при введенні клінічної дози 10 мг/кг (визначалися за площею під фармакокінетичною кривою, що описує залежність «концентрація — час» (AUC)). Введення дурвалумабу призводило до передчасних пологів, втрати плода (аборт і мертвонародження) та збільшення смертності новонароджених. Дурвалумаб виявлявся в плазмі крові немовлят у 1-й день післяпологового періоду, а це означає, що дурвалумаб може проходити крізь плаценту. Зважаючи на механізм дії препарату, вплив дурвалумабу на плід може збільшувати ризик розвитку імуноопосередкованих розладів або порушувати нормальну імунну відповідь і спричиняти імуноопосередковані розлади, які відмічалися в мишей із заблокованими генами синтезу PD-1.

#### ***Жінки, які годують груддю***

#### **Короткий опис ризику**

Дотепер немає інформації про наявність дурвалумабу в грудному молоці людини, про його вплив на немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, або про вплив на вироблення молока. Людські IgG1 виділяються в грудне молоко людини. Дурвалумаб виявлявся в молоці

яванських макак, що годували груддю, та був пов'язаний із передчасною смертю новонароджених (див. підпункт «Дані»).

Через потенційний ризик виникнення побічних реакцій у немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, жінкам слід поради не годувати груддю під час терапії Імфінзі та принаймні протягом 3 місяців після отримання останньої дози цього лікарського засобу.

#### Дані

У яванських макак, які годували груддю, після введення дурвалумабу від моменту підтвердження вагітності до пологів включно, його концентрація в грудному молоці становила 0,15 % від концентрації в плазмі крові матері; при цьому концентрації препарату в плазмі були приблизно в 6–20 разів вищими, ніж при введенні рекомендованої клінічної дози 10 мг/кг (за AUC). Введення дурвалумабу призводило до передчасної смерті новонароджених.

#### Чоловіки та жінки репродуктивного віку

Лікарський засіб Імфінзі може шкідливо впливати на розвиток плода, якщо вагітна жінка буде його застосовувати (див. розділ «Вагітність»).

#### Тест на вагітність

Перед початком лікування лікарським засобом Імфінзі необхідно перевірити статус вагітності у жінок репродуктивного віку.

#### Контрацепція

##### *Жінки*

Жінкам репродуктивного віку рекомендується використовувати ефективні методи контрацепції під час терапії Імфінзі та принаймні протягом 3 місяців після отримання останньої дози цього лікарського засобу.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами***

З огляду на фармакодинамічні властивості, малоімовірно, що дурвалумаб вплине на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Однак у разі виникнення побічних реакцій, що впливають на здатність до концентрації та на швидкість реакції, пацієнтам слід поради дотримуватися обережності під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

#### ***Спосіб застосування та дози***

Лікарський засіб Імфінзі вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин після розведення.

#### Рекомендовані дози для лікування у разі неoad'ювантної та ад'ювантної терапії резектабельного недрібноклітинного раку

Пацієнти з масою тіла  $\geq 30$  кг

Неoad'ювантна терапія: Імфінзі 1500 мг у комбінації з хіміотерапією\* кожні 3 тижні до 4 циклів перед хірургічним втручанням; ад'ювантна терапія: Імфінзі 1500 мг як монотерапія кожні 4 тижні до 12 циклів після хірургічного втручання.

Пацієнти з масою тіла  $< 30$  кг

Неoad'ювантна терапія: Імфінзі 20 мг/кг кожні 3 тижні в комбінації з хіміотерапією\* до 4 циклів до хірургічного втручання; ад'ювантна терапія: Імфінзі 20 мг/кг кожні 4 тижні до 12 циклів як монотерапія після хірургічного втручання.

Лікарський засіб застосовують до прогресування захворювання, що унеможливило радикальне хірургічне втручання, рецидиву, розвитку неприйнятної токсичності або максимум 12 циклів після хірургічного втручання.

#### Рекомендовані дози для лікування нерезектабельного НДРЛ III стадії

Пацієнти з масою тіла 30 кг та більше: 10 мг/кг кожні 2 тижні чи 1500 мг кожні 4 тижні.

Пацієнти з масою тіла менше 30 кг: 10 мг/кг кожні 2 тижні.

Лікарський засіб застосовують до прогресування захворювання, появи неприйнятних проявів токсичності або протягом максимум 12 місяців.

#### Рекомендовані дози для лікування пДРЛ

Пацієнти з масою тіла 30 кг та більше: 1500 мг у комбінації з хіміотерапією\* кожні 3 тижні (21 день) протягом 4 циклів, далі — 1500 мг кожні 4 тижні як монотерапія.

Пацієнти з масою тіла менше 30 кг: 20 мг/кг у комбінації з хіміотерапією\* кожні 3 тижні (21 день) протягом 4 циклів, далі — 10 мг/кг кожні 2 тижні як монотерапія.

#### Рак жовчовивідних шляхів (РЖШ)

Пацієнти з масою тіла 30 кг та більше: 1500 мг у комбінації з хіміотерапією\* кожні 3 тижні (21 день) протягом 8 циклів, далі — 1500 мг кожні 4 тижні як монотерапія.

Пацієнти з масою тіла менше ніж 30 кг: 20 мг/кг у комбінації з хіміотерапією\* кожні 3 тижні (21 день) протягом 8 циклів, далі — 20 мг/кг кожні 4 тижні як монотерапія.

Лікування необхідно продовжувати до прогресування захворювання або до появи неприйнятних проявів токсичності.

\* Лікарський засіб Імфінзі вводять перед хіміотерапією в той самий день. Дані щодо рекомендованого дозування лікарського засобу, що застосовується у комбінації з лікарським засобом Імфінзі, див. у відповідній інструкції для медичного застосування.

#### Коригування дози при виникненні побічних реакцій

Не рекомендується знижувати дозу лікарського засобу.

Загалом припиняють лікування Імфінзі в разі тяжких (3 ступеня) імуноопосередкованих побічних реакцій. Повністю припиняють лікування Імфінзі через загрозові для життя (4 ступеня) імуноопосередковані побічні реакції, рецидивуючі тяжкі (3 ступеня) імуноопосередковані реакції, що потребують системного імуносупресивного лікування, чи у разі неможливості знизити дозу кортикостероїду до рівня 10 мг на добу або менше (преднізолону або його еквівалента) протягом 12 тижнів з моменту початку терапії кортикостероїдами.

Коригування дози Імфінзі у зв'язку з розвитком побічних реакцій, що потребують лікування, яке відрізняється від лікування в цих загальних клінічних рекомендаціях, описано в таблиці 5.

Таблиця 5

#### Рекомендовані коригування дози при виникненні побічних реакцій

| Побічна реакція                                                                     | Ступінь тяжкості*                                                                                                                                                                                                         | Коригування дози                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Імуноопосередковані побічні реакції</b> (див. розділ «Особливості застосування») |                                                                                                                                                                                                                           |                                     |
| Пневмоніт                                                                           | 2 ступінь                                                                                                                                                                                                                 | Призупинення лікування <sup>†</sup> |
|                                                                                     | 3 або 4 ступінь                                                                                                                                                                                                           | Повне припинення лікування          |
| Коліт                                                                               | 2 чи 3 ступінь                                                                                                                                                                                                            | Призупинення лікування <sup>†</sup> |
|                                                                                     | 4 ступінь                                                                                                                                                                                                                 | Повне припинення лікування          |
|                                                                                     | Підвищення рівня АЛТ чи АСТ від більше ніж 3 до 8 разів від ВМН чи підвищення рівня загального білірубину від більше ніж 1,5 до 3 разів від ВМН                                                                           | Призупинення лікування <sup>†</sup> |
| Гепатит без ураження печінки пухлиною                                               | Підвищення рівня АЛТ чи АСТ більше ніж у 8 разів від ВМН чи підвищення рівня загального білірубину більше ніж у 3 рази від ВМН                                                                                            | Повне припинення лікування          |
| Гепатит з ураженням печінки пухлиною <sup>‡</sup>                                   | Рівень АСТ чи АЛТ від більше ніж 1 до 3 разів вищий від ВМН на вихідному рівні та підвищується від більше ніж 5 до 10 разів від ВМН або рівень АСТ чи АЛТ від більше ніж 3 до 5 разів вищий від ВМН на вихідному рівні та | Призупинення лікування <sup>†</sup> |

|                                                            |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | підвищується від більше ніж 8 до 10 разів від ВМН                                                                               |                                                                                                                                                             |
|                                                            | Підвищення рівня АЛТ чи АСТ більше ніж у 10 разів від ВМН чи підвищення рівня загального білірубіну більше ніж у 3 рази від ВМН | Повне припинення лікування                                                                                                                                  |
| Ендокринопатії                                             | 3 або 4 ступінь                                                                                                                 | Призупинення застосування лікарського засобу до стабілізації клінічного стану чи повне припинення лікування лікарським засобом залежно від ступеня тяжкості |
| Нефрит із порушенням функції нирок                         | Підвищення рівня креатиніну в крові 2 або 3 ступеня                                                                             | Призупинення лікування <sup>†</sup>                                                                                                                         |
|                                                            | Підвищення рівня креатиніну в крові 4 ступеня                                                                                   | Повне припинення лікування                                                                                                                                  |
| Ексфоліативна дерматологічна патологія                     | Підозра на ССД, ТЕН чи МРЕСП                                                                                                    | Призупинення лікування <sup>†</sup>                                                                                                                         |
|                                                            | Підтверджений діагноз ССД, ТЕН чи МРЕСП                                                                                         | Повне припинення лікування                                                                                                                                  |
| Міокардит                                                  | 2, 3 або 4 ступінь                                                                                                              | Повне припинення лікування                                                                                                                                  |
| Неврологічна токсичність                                   | 2 ступінь                                                                                                                       | Призупинення лікування <sup>†</sup>                                                                                                                         |
|                                                            | 3 або 4 ступінь                                                                                                                 | Повне припинення лікування                                                                                                                                  |
| Імуноопосередкований поперечний мієліт                     | Будь-якого ступеня                                                                                                              | Повне припинення лікування                                                                                                                                  |
| <b>Інші побічні реакції</b>                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                             |
| Інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування») | 1 чи 2 ступінь                                                                                                                  | Призупинення введення або зменшення швидкості інфузії                                                                                                       |
|                                                            | 3 або 4 ступінь                                                                                                                 | Повне припинення лікування                                                                                                                                  |

АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ЛРЕСП — лікарський висип з еозинофілією та системними проявами; ССД — синдром Стівенса – Джонсона; ТЕН — токсичний епідермальний некроліз; ВМН — верхня межа норми

\* Загальні критерії термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ) Національного інституту онкології (NCI) США, версія 4.03.

<sup>†</sup> Повернення до лікування пацієнтів із повною чи частковою регресією (0—1 ступінь) після поступового зниження дози кортикостероїдів. Повне припинення терапії лікарським засобом, якщо не відбувається повна чи часткова регресія упродовж 12 тижнів з початку лікування стероїдами або неможливо знизити дозу преднізолону (або його еквівалента) до 10 мг на добу чи нижче упродовж 12 тижнів з початку лікування стероїдами.

<sup>‡</sup> Якщо рівень АСТ або АЛТ менше чи дорівнює ВМН на вихідному рівні у пацієнтів із ураженням печінки, потрібно призупинити чи повністю припинити лікування ІМФІНЗІ, спираючись на рекомендації стосовно гепатиту без ураження печінки.

## Приготування та введення розчину

### Приготування

- Перед введенням візуально перевірте лікарський засіб на наявність механічних включень і зміни кольору, якщо розчин і упаковка дозволяють це зробити. Утилізуйте флакон, якщо розчин мутний або змінив колір, або в ньому помітні видимі частки.
- Не струшуйте флакон.
- Наберіть із флакона(-ів) необхідний об'єм лікарського засобу Імфінзі та додайте його у ємність для внутрішньовенних інфузій, що містить 0,9 % розчин хлориду натрію або 5 %

розчин декстрази. Змішайте отриманий розведений розчин шляхом обережного перевертання ємності. Не струшуйте цей розчин. Остаточна концентрація розведеного розчину повинна бути від 1 мг/мл до 15 мг/мл.

- Утилізуйте частково використані або порожні флакони з-під лікарського засобу Імфінзі.

#### Зберігання розчину для інфузій

- Імфінзі не містить консервантів.
- Розчин для інфузій потрібно вводити відразу після приготування. Якщо розчин для інфузій не буде вводитися відразу та його потрібно зберігати, то загальний час від моменту приготування до завершення інфузії не повинен перевищувати:
  - 28 днів у разі зберігання у холодильнику при температурі від 2 до 8 °C;
  - 8 годин у разі зберігання при кімнатній температурі до 25 °C.
- Не заморожувати.
- Не струшувати.

#### Введення

Розчин для інфузій вводять внутрішньовенно протягом періоду понад 60 хвилин через інфузійну систему, що містить стерильний фільтр із діаметром пор 0,2 або 0,22 мкм для зв'язування низькомолекулярних білків.

Не можна вводити інші лікарські засоби через ту саму інфузійну систему.

#### *Діти*

Дотепер не встановлено безпеку й ефективність застосування Імфінзі дітям.

#### *Передозування*

Інформація про передозування лікарським засобом Імфінзі відсутня.

#### *Побічні реакції*

Наведені нижче побічні реакції детальніше описані в розділі «Особливості застосування» цієї інструкції для медичного застосування:

- Імуноопосередковані побічні реакції;
- Інфузійні реакції.

#### Досвід застосування в клінічних дослідженнях

Оскільки клінічні дослідження проводяться в різних умовах, то частоту побічних реакцій в клінічних дослідженнях конкретного лікарського засобу не можна безпосередньо порівняти з частотою виникнення побічних реакцій в клінічних дослідженнях інших лікарських засобів, тому отримані показники можуть не відображати реальну частоту побічних реакцій, що спостерігається в клінічній практиці.

Дані, описані в розділі «Особливості застосування», відображають застосування лікарського засобу Імфінзі 1889 пацієнтам в дослідженні PACIFIC (рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження, що включало 475 пацієнтів із НДРЛ III стадії), дослідженні Study 1108 (відкрите, неконтрольоване, багатокогортне дослідження, що включало 970 пацієнтів з розповсюдженими солідними пухлинами) та додатковому відкритому неконтрольованому дослідженні, що включало 444 пацієнти з метастатичним раком легень, для лікування якого дурвалумаб поки що не зареєстрований. У всіх цих дослідженнях лікарський засіб Імфінзі вводили в дозі 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні. Із 1889 пацієнтів 38 % лікувалися протягом  $\geq 6$  місяців, а 18 % — протягом  $\geq 12$  місяців. Дані також відображають застосування лікарського засобу Імфінзі в комбінації з хіміотерапією 265 пацієнтам у дослідженні CASPIAN (рандомізоване, відкрите дослідження за участю пацієнтів із пДРЛ), 338 пацієнтам у дослідженні TOPAZ-1 (рандомізоване, подвійно сліпе дослідження за участю пацієнтів з РЖШ). У дослідженнях CASPIAN та TOPAZ-1 лікарський засіб Імфінзі вводили в дозі 1500 мг кожні 3 або 4 тижні.

Дані, описані в цьому розділі, відображають застосування лікарського засобу Імфінзі пацієнтам із III стадією НДРЛ, які брали участь у дослідженні PACIFIC, пацієнтам із пДРЛ,

які брали участь у дослідженні CASPIAN, та пацієнтам із РЖШ, які брали участь у дослідженні TOPAZ-1.

#### Недрібноклітинний рак легень

*Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія резектабельного недрібноклітинного раку легень (дослідження AEGEAN)*

Безпеку застосування лікарського засобу Імфінзі в комбінації з неоад'ювантною платиновмісною хімієтерапією з подальшим хірургічним втручанням та продовженням монотерапії лікарським засобом Імфінзі в ад'ювантному режимі після хірургічного втручання вивчали в рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні AEGEAN за участю пацієнтів з резектабельним недрібноклітинним раком легень (стадія ПА–ПІВ [за системою класифікації злоякісних пухлин AJCC, 8-ме видання], плоскоклітинний або неплоскоклітинний рак легень), див. розділ «Фармакологічні властивості».

Дані з безпеки наявні для 799 пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хімієтерапією (n = 401) або плацебо в комбінації з хімієтерапією (n = 398).

Медіана тривалості застосування Імфінзі в дозі 1500 мг кожні 3 тижні під час етапу неоад'ювантної терапії становила 12 тижнів (діапазон: від 0 до 19 тижнів). Медіана тривалості застосування Імфінзі в дозі 1500 мг кожні 4 тижні під час етапу ад'ювантної терапії становила 37 тижнів (діапазон: від 4 до 67 тижнів). Медіана віку пацієнтів, які отримували Імфінзі, становила 65 років (діапазон: від 30 до 88 років), пацієнти віком від 65 років становили 52 %, віком від 75 років — 12 %; пацієнти чоловічої статі становили 65 %, представники європеїдної раси — 54 %, монголоїдної раси — 41 %, негроїдної раси — 1 %, інших рас — 3 %; латиноамериканці та іспаномовні пацієнти — 17 %.

Найчастішими побічними реакціями (що виникли у  $\geq 20$  % пацієнтів) були анемія, нудота, запор, втома, скелетно-м'язовий біль та висипання.

У таблиці 6 наведено побічні реакції, що виникли у  $\geq 10$  % пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хімієтерапією.

Таблиця 6

Побічні реакції, що виникли у  $\geq 10$  % пацієнтів, які брали участь у дослідженні AEGEAN

| Побічна реакція                                               | Імфінзі плюс хімієтерапія<br>N = 401 |                    | Плацебо плюс хімієтерапія<br>N = 398 |                    |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|
|                                                               | Будь-якого ступеня (%)               | 3–4-го ступеня (%) | Будь-якого ступеня (%)               | 3–4-го ступеня (%) |
| <b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>                       |                                      |                    |                                      |                    |
| Нудота                                                        | 25                                   | 0,2                | 29                                   | 0,3                |
| Запор                                                         | 25                                   | 0,2                | 21                                   | 0                  |
| Діарея*                                                       | 14                                   | 1,0                | 13                                   | 1,3                |
| Блювання                                                      | 11                                   | 0,7                | 11                                   | 1,0                |
| <b>Загальні розлади</b>                                       |                                      |                    |                                      |                    |
| Втома <sup>†</sup>                                            | 25                                   | 0                  | 25                                   | 1,5                |
| <b>З боку шкіри та підшкірної клітковини</b>                  |                                      |                    |                                      |                    |
| Висипання <sup>p</sup>                                        | 22                                   | 0,5                | 14                                   | 0,3                |
| Свербіж                                                       | 12                                   | 0,2                | 6                                    | 0                  |
| <b>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</b>    |                                      |                    |                                      |                    |
| М'язово-скелетний біль <sup>б</sup>                           | 24                                   | 1,0                | 29                                   | 0,5                |
| <b>З боку обміну речовин і харчування</b>                     |                                      |                    |                                      |                    |
| Зниження апетиту                                              | 18                                   | 0,2                | 18                                   | 0,3                |
| <b>З боку нервової системи</b>                                |                                      |                    |                                      |                    |
| Периферична нейропатія <sup>α</sup>                           | 16                                   | 0,5                | 22                                   | 0,8                |
| <b>З боку ендокринної системи</b>                             |                                      |                    |                                      |                    |
| Гіпотиреоз <sup>¶</sup>                                       | 11                                   | 0                  | 3,8                                  | 0                  |
| <b>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</b> |                                      |                    |                                      |                    |

| Побічна реакція              | Імфінзі плюс хіміотерапія<br>N = 401 |                    | Плацебо плюс хіміотерапія<br>N = 398 |                    |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|
|                              | Будь-якого ступеня (%)               | 3–4-го ступеня (%) | Будь-якого ступеня (%)               | 3–4-го ступеня (%) |
| Кашель / продуктивний кашель | 11                                   | 0                  | 13                                   | 0                  |
| Пневмонія <sup>#,‡</sup>     | 11                                   | 3,5                | 10                                   | 3,0                |
| COVID-19 <sup>§</sup>        | 11                                   | 0,2                | 9                                    | 0,8                |
| Психічні розлади             |                                      |                    |                                      |                    |
| Безсоння                     | 10                                   | 0                  | 12                                   | 0                  |

\* Включає коліт, діарею, ентерит і проктит.

† Включає втоми та астеною.

<sup>p</sup> Включає дерматит, акнеподібний дерматит, медикаментозне висипання, екзему, астеатотичну екзему, еритему, синдром пальмареритродизестезії, пемфігоїд, висипання, еритематозні, макулярні, макуло-папульозні, папульозні, сверблячі та пустульозні висипання, лущення шкіри та кропив'янку.

<sup>b</sup> Включає артралгію, артрит, біль у спині, біль у кістках, біль у грудях, м'язово-скелетний біль у грудях, м'язово-скелетний біль, м'язово-скелетний дискомфорт, м'язово-скелетну скутість, міалгію, біль у шиї, несерцевий біль у грудях, біль у кінцівках та біль у спині.

<sup>a</sup> Включає дизестезію, гіпестезію, невралгію, периферичну нейропатію, парестезію, периферичну сенсорну нейропатію та полінейропатію.

<sup>¶</sup> Включає підвищення рівня тиреотропного гормону в крові та гіпотиреоз.

<sup>#</sup> Включає інфекцію нижніх дихальних шляхів, абсцес легені, параканкротну пневмонію, аспіраційну пневмонію, бактеріальну пневмонію, хламідійну пневмонію, криптококову пневмонію, грибову пневмонію, псевдомонадну пневмонію, стрептококову пневмонію, вірусну пневмонію та постпроцедурну пневмонію.

<sup>‡</sup> П'ять випадків 5-го ступеня тяжкості в групі Імфінзі та чотири випадки 5-го ступеня тяжкості в групі плацебо.

<sup>§</sup> Включає COVID-19 та пневмонію, спричинену COVID-19. П'ять випадків 5-го ступеня тяжкості в групі Імфінзі та один випадок 5-го ступеня тяжкості в групі плацебо.

У таблиці 7 наведено відхилення від норми лабораторних показників, що виникли у пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією.

Таблиця 7

Вибрані відхилення від норми лабораторних показників ( $\geq 20\%$ ), що у порівнянні з вихідним рівнем погіршилися, в учасників дослідження AEGEAN, які отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією

| Відхилення лабораторних показників від норми *    | Імфінзі плюс хіміотерапія <sup>†</sup> |                    | Плацебо плюс хіміотерапія <sup>b</sup> |                    |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|--------------------|
|                                                   | Будь-якого ступеня (%)                 | 3–4-го ступеня (%) | Будь-якого ступеня (%)                 | 3–4-го ступеня (%) |
| Загальний аналіз крові                            |                                        |                    |                                        |                    |
| Зниження рівня гемоглобіну                        | 78                                     | 10                 | 75                                     | 9                  |
| Зниження кількості лейкоцитів                     | 63                                     | 12                 | 64                                     | 11                 |
| Зниження кількості нейтрофілів                    | 52                                     | 24                 | 56                                     | 27                 |
| Зниження кількості тромбоцитів                    | 46                                     | 7                  | 44                                     | 8                  |
| Зниження кількості лімфоцитів                     | 41                                     | 11                 | 37                                     | 9                  |
| Біохімічний аналіз крові                          |                                        |                    |                                        |                    |
| Зниження рівня кальцію, скоригованого на альбумін | 51                                     | 3,3                | 52                                     | 4,5                |

|                                            |    |     |    |     |
|--------------------------------------------|----|-----|----|-----|
| Підвищення рівня АЛТ                       | 49 | 6   | 42 | 2   |
| Підвищення рівня АСТ                       | 47 | 3,5 | 37 | 1,8 |
| Підвищення рівня калію                     | 33 | 1,5 | 29 | 2   |
| Зниження рівня натрію                      | 35 | 5   | 33 | 6   |
| Підвищення рівня гамма-глютамілтрансферази | 36 | 4,7 | 35 | 2,1 |
| Підвищення рівня креатиніну                | 32 | 2,3 | 27 | 3,3 |
| Підвищення рівня амілази                   | 25 | 4,7 | 24 | 3,6 |
| Зниження рівня магнію                      | 22 | 2,8 | 20 | 3,6 |
| Підвищення рівня ліпази                    | 23 | 4,9 | 24 | 7   |

\* Класифіковано згідно із Загальними критеріями термінології для позначення побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) Національного інституту онкології (National Cancer Institute (NCI)) США, версія 5.

† Знаменник, використаний для розрахунку показника, коливався від 349 до 399 залежно від кількості пацієнтів з вихідним показником і принаймні одним показником після лікування.

<sup>p</sup> Знаменник, використаний для розрахунку показника, коливався від 333 до 398 залежно від кількості пацієнтів з вихідним показником і принаймні одним показником після лікування.

#### *Етап неоад'ювантної терапії в дослідженні AEGEAN*

Загалом 401 пацієнт отримав щонайменше 1 дозу Імфінзі в комбінації з платиновмісною хіміотерапією як неоад'ювантне лікування і 398 пацієнтів отримали щонайменше 1 дозу плацебо в комбінації з платиновмісною хіміотерапією як неоад'ювантне лікування.

Серйозні побічні реакції виникли у 21 % пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з платиновмісною хіміотерапією як неоад'ювантне лікування; найчастішими ( $\geq 1$  %) серйозними побічними реакціями були пневмонія (2,7 %), анемія (1,5 %), мієлосупресія (1,5 %), блювання (1,2 %), нейтропенія (1 %) і гостре ураження нирок (1 %). Летальні побічні реакції виникли у 2 % пацієнтів, зокрема смерть через пневмонію, спричинену COVID-19 (0,5 %), сепсис (0,5 %), міокардит (0,2 %), зниження апетиту (0,2 %), кровохаркання (0,2 %) та смерть неуточненої етіології (0,2 %).

Остаточного припинили застосовувати будь-який досліджуваний лікарський засіб через побічну реакцію 14 % пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з платиновмісною хіміотерапією як неоад'ювантне лікування; найчастішими ( $> 0,5$  %) побічними реакціями, що призвели до остаточного припинення застосування будь-якого досліджуваного лікарського засобу, були анемія (1,5 %), нейтропенія (0,7 %), мієлосупресія (0,7 %) та периферична сенсорна нейропатія (0,7 %). Остаточного припинили застосовувати Імфінзі через побічну реакцію 6,7 % пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з платиновмісною хіміотерапією як неоад'ювантне лікування; найчастішими ( $\geq 0,5$  %) побічними реакціями, що призвели до остаточного припинення застосування Імфінзі, були периферична сенсорна нейропатія (0,7 %) і пневмоніт (0,5 %).

З 401 пацієнта, які отримували неоад'ювантне лікування Імфінзі, та 398 пацієнтів, які отримували неоад'ювантне лікування плацебо, відповідно 1,7 % ( $n = 7$ ) та 1 % ( $n = 4$ ) не отримали хірургічного втручання через побічні реакції. Побічними реакціями, що призвели до скасування хірургічного втручання в групі Імфінзі, були пневмонія, спричинена COVID-19, ВІЛ-інфекція, пневмоніт, рак передміхурової залози, рак товстої кишки, свербіж і коліт.

З 325 пацієнтів, які отримували лікування Імфінзі та яким було проведено хірургічне втручання, у 4 % ( $n = 15$ ) хірургічне втручання було відкладене (відкладене хірургічне втручання — це хірургічне втручання, яке відбулося більш ніж через 40 днів після останньої дози досліджуваного лікування, отриманого під час етапу неоад'ювантної терапії) через побічні реакції. З 326 пацієнтів, які отримували плацебо та яким було проведено хірургічне втручання, у 4 % ( $n = 16$ ) хірургічне втручання було відкладене через побічні реакції.

З 325 пацієнтів, які отримували лікування Імфінзі та яким було проведено хірургічне втручання, 6,5 % ( $n = 21$ ) не отримали ад'ювантне лікування через побічні реакції. З 326 пацієнтів, які отримували плацебо та яким було проведено хірургічне втручання, 5,8 % ( $n = 19$ ) не отримали ад'ювантне лікування через побічні реакції.

### Етап ад'ювантної терапії в дослідженні AEGEAN

Загалом 265 пацієнтів у групі Імфінзі та 254 пацієнти в групі плацебо отримали щонайменше 1 дозу ад'ювантного лікування.

Серйозні побічні реакції виникли у 13 % пацієнтів із тих, хто отримував монотерапію лікарським засобом Імфінзі як ад'ювантне лікування. Найчастішими серйозними побічними реакціями, зареєстрованими у > 1 % пацієнтів, були пневмонія (1,9 %), пневмоніт (1,1 %) та COVID-19 (1,1 %). Під час етапу ад'ювантної терапії виникли чотири летальні побічні реакції, а саме: пневмонія, спричинена COVID-19, аспіраційна пневмонія, інтерстиціальне захворювання легень та аневризми аорти. Остаточного припинили застосовувати ад'ювантну терапію Імфінзі через побічну реакцію 8 % пацієнтів. Найчастішими ( $\geq 0,5$  %) побічними реакціями, що призвели до остаточного припинення застосування ад'ювантної терапії Імфінзі, був пневмоніт (1,1 %) та висипання (0,8 %).

### Нерезектабельний НДРЛ III стадії (PACIFIC)

Безпеку застосування Імфінзі пацієнтам із III стадією НДРЛ, які пройшли дефінітивну хіміопроменеву терапію протягом 42 днів перед початком дослідження лікарського засобу, оцінювали в багатоцентровому, рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні PACIFIC. Всього 475 пацієнтів отримували Імфінзі в дозі 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні. У це дослідження не включали пацієнтів із прогресуванням захворювання після хіміопроменевої терапії, з активним або перенесеним протягом 2 років перед початком дослідження аутоімунним захворюванням або із захворюваннями, які потребували терапії системними імуносупресорами (див. розділ «Фармакодинаміка». Клінічні дослідження).

Характеристики вибірки пацієнтів були такими: середній вік — 64 роки (діапазон від 23 до 90 років), 45 % — віком  $\geq 65$  років, 70 % — чоловіки, 69 % — представники європеїдної раси, 27 % — азіати, 75 % — колишні курці, 16 % — активні курці, 51 % мали 1 бал за шкалою ВООЗ для оцінки загального стану. Усі пацієнти пройшли дефінітивну променеву терапію згідно з протоколом, 92 % з них отримали загальну дозу опромінення від 54 до 66 Гр. Медіана тривалості лікування лікарським засобом Імфінзі становила 10 місяців (діапазон 0,2–12,6).

15 % пацієнтів припинили застосовувати Імфінзі через побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до припинення терапії лікарським засобом Імфінзі, були пневмоніт або радіаційний пневмоніт — у 6 % пацієнтів. Серйозні побічні реакції виникли у 29 % пацієнтів, що отримували Імфінзі. Найчастішими серйозними побічними реакціями, які відмічалися щонайменше у 2 % пацієнтів, були пневмоніт або радіаційний пневмоніт (7 %) і пневмонія (6 %). Пневмоніт/радіаційний пневмоніт і пневмонія з летальним наслідком були зареєстровані в < 2 % пацієнтів, і ця частота була схожою в усіх групах дослідження. Найчастішими побічними реакціями (виникали в  $\geq 20$  % пацієнтів) були кашель, втома, пневмоніт або радіаційний пневмоніт, інфекції верхніх дихальних шляхів, задишка та висипання.

У таблиці 8 узагальнено побічні реакції, що виникали щонайменше в 10 % пацієнтів, які отримували Імфінзі.

Таблиця 8

Побічні реакції, що виникали в  $\geq 10$  % пацієнтів, які брали участь у дослідженні PACIFIC

| Побічна реакція                                                  | Імфінзі<br>N = 475           |                          | Плацебо<br>N = 234           |                       |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------|
|                                                                  | Будь-якого<br>ступеня<br>(%) | 3–4-го<br>ступеня<br>(%) | Будь-якого<br>ступеня<br>(%) | 3–4-го ступеня<br>(%) |
| З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння |                              |                          |                              |                       |
| Кашель/продуктивний кашель                                       | 40                           | 0,6                      | 30                           | 0,4                   |
| Пневмоніт*/радіаційний<br>пневмоніт                              | 34                           | 3,4                      | 25                           | 3,0                   |
| Задишка†                                                         | 25                           | 1,5                      | 25                           | 2,6                   |

|                                                |    |     |     |     |
|------------------------------------------------|----|-----|-----|-----|
| З боку шлунково-кишкового тракту               |    |     |     |     |
| Діарея                                         | 18 | 0,6 | 19  | 1,3 |
| Біль у животі <sup>‡</sup>                     | 10 | 0,4 | 6   | 0,4 |
| З боку ендокринної системи                     |    |     |     |     |
| Гіпотиреоз <sup>§</sup>                        | 12 | 0,2 | 1,7 | 0   |
| З боку шкіри і підшкірних тканин               |    |     |     |     |
| Висипання <sup>¶</sup>                         | 23 | 0,6 | 12  | 0   |
| Свербіж <sup>#</sup>                           | 12 | 0   | 6   | 0   |
| Загальні розлади                               |    |     |     |     |
| Втома <sup>Р</sup>                             | 34 | 0,8 | 32  | 1,3 |
| Лихоманка                                      | 15 | 0,2 | 9   | 0   |
| Інфекції                                       |    |     |     |     |
| Інфекції верхніх дихальних шляхів <sup>В</sup> | 26 | 0,4 | 19  | 0   |
| Пневмонія <sup>а</sup>                         | 17 | 7   | 12  | 6   |

\* Включає гостру інтерстиціальну пневмонію, інтерстиціальне захворювання легень, пневмоніт, фіброз легень.

† Включає задишку та задишку при фізичному навантаженні.

‡ Включає біль у животі, біль внизу живота, біль у верхній частині живота та біль у боці.

§ Включає аутоімунний гіпотиреоз і гіпотиреоз.

¶ Включає еритематозні, генералізовані, макулярні, макуло-папульозні, папульозні, сверблячі, пустульозні висипання, еритему, екзему, висипання та дерматит.

# Включає генералізований і локальний свербіж.

Р Включає астенію та втоми.

В Включає ларингіт, назофарингіт, паратонзиллярний абсцес, фарингіт, риніт, синусит, тонзиліт, трахеобронхіт та інфекцію верхніх дихальних шляхів.

а Включає інфекційні захворювання легень, пневмоцистну, аденовірусну, бактеріальну, цитомегаловірусну, гемофілну, клебсієльну, некротизуючу, пневмококову та стрептококову пневмонії.

Іншими побічними реакціями, що виникали у менш ніж 10 % пацієнтів, які отримували лікарський засіб Імфінзі, були: дисфонія, дизурія, нічна пітливість, периферичні набряки та підвищена чутливість до інфекційних захворювань. З постмаркетингових даних відомо про випадки поперечного мієліту, частота виникнення яких невідома.

У таблиці 9 узагальнено відхилення від норми лабораторних показників, що відмічалися щонайменше в 20 % пацієнтів, які отримували Імфінзі.

Таблиця 9

Відхилення від норми лабораторних показників, що в порівнянні з вихідним рівнем погіршилися в  $\geq 20$  % пацієнтів у дослідженні PACIFIC

| Відхилення лабораторних показників від норми     | Імфінзі                              |                           | Плацебо                              |                           |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
|                                                  | Будь-якого ступеня* (%) <sup>†</sup> | 3-го або 4-го ступеня (%) | Будь-якого ступеня* (%) <sup>†</sup> | 3-го або 4-го ступеня (%) |
| Біохімічний аналіз крові                         |                                      |                           |                                      |                           |
| Гіперглікемія                                    | 52                                   | 8                         | 51                                   | 8                         |
| Гіпокальціємія                                   | 46                                   | 0,2                       | 41                                   | 0                         |
| Підвищення рівня АЛТ                             | 39                                   | 2,3                       | 22                                   | 0,4                       |
| Підвищення рівня АСТ                             | 36                                   | 2,8                       | 21                                   | 0,4                       |
| Гіпонатріємія                                    | 33                                   | 3,6                       | 30                                   | 3,1                       |
| Гіперкаліємія                                    | 32                                   | 1,1                       | 29                                   | 1,8                       |
| Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) | 24                                   | 3,4                       | 22                                   | 1,7                       |
| Загальний аналіз крові                           |                                      |                           |                                      |                           |

|            |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|
| Лімфопенія | 43 | 17 | 39 | 18 |
|------------|----|----|----|----|

\* Класифіковано згідно з Загальними термінологічними критеріями для побічних реакцій (СТСАЕ) Національного інституту онкології (NCI) США, версія 4.0.

† При кожній оцінці частоти враховували кількість пацієнтів, у яких були результати лабораторних аналізів, зроблених перед початком дослідження та принаймні один раз під час дослідження: у групі Імфінзі (діапазон: 464–470) і групі плацебо (діапазон: 224–228).

### Дрібноклітинний рак легень

Безпеку застосування лікарського засобу Імфінзі в комбінації з етопозидом і карбоплатином або цисплатином пацієнтам із пДРЛ, які раніше не отримували лікування, оцінювали під час рандомізованого, відкритого, багатоцентрового, контрольованого за активним лікарським засобом дослідження CASPIAN. Усього 265 пацієнтів отримували Імфінзі в дозі 1500 мг у комбінації з хіміотерапією кожні 3 тижні протягом 4 циклів, після чого застосовували Імфінзі в дозі 1500 мг кожні 4 тижні до прогресування захворювання або до появи неприйнятних проявів токсичності. У дослідження не включалися пацієнти з активним або перенесеним аутоімунним захворюванням або із захворюваннями, які потребують лікування системними кортикостероїдами чи імуносупресорами (див. розділ «Клінічні дослідження»).

Із 265 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Імфінзі, 49 % лікувалися протягом  $\geq 6$  місяців, а 19 % — протягом  $\geq 12$  місяців.

Із 266 пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію, 57 % пройшли 6 циклів хіміотерапії, а 8 % після хіміотерапії перенесли профілактичне опромінення черепа (PCI).

У групі лікування Імфінзі в комбінації з хіміотерапією 7 % пацієнтів припинили застосовувати Імфінзі через побічні реакції, які включали пневмоніт, гепатотоксичність, нейротоксичність, сепсис, діабетичний кетоацидоз та панцитопенію (кожна з реакцій виникала не більше ніж в 1 пацієнта). Серйозні побічні реакції виникли у 31 % пацієнтів, що отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією. Найчастішими серйозними побічними реакціями, які відзначалися щонайменше в 1 % пацієнтів, були фебрильна нейтропенія (4,5 %), пневмонія (2,3 %), анемія (1,9 %), панцитопенія (1,5 %), пневмоніт (1,1 %) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (1,1 %). Летальні побічні реакції виникли у 4,9 % пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією. Вони включали панцитопенію, сепсис, септичний шок, тромбоз легеневої артерії, легенеvu емболію та гепатит (кожна з реакцій виникала не більше ніж в 1 пацієнта), а також раптову смерть (2 пацієнти). Найчастішими побічними реакціями (що виникали у  $\geq 20$  % пацієнтів) були нудота, втома/астенія та алопеція.

У таблиці 10 наведено побічні реакції, що виникали в пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією.

Таблиця 10

Побічні реакції, що виникали в  $\geq 10$  % пацієнтів, які брали участь у дослідженні CASPIAN

| Побічна реакція                                               | Імфінзі з етопозидом і карбоплатином або цисплатином<br>N = 265 |             | Етопозид і карбоплатин або цисплатин<br>N = 266 |             |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|-------------|
|                                                               | Будь-якого ступеня (%)                                          | 3–4 ступеня | Будь-якого ступеня (%)                          | 3–4 ступеня |
| <b>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</b> |                                                                 |             |                                                 |             |
| Кашель / продуктивний кашель                                  | 15                                                              | 0,8         | 9                                               | 0           |
| <b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>                       |                                                                 |             |                                                 |             |
| Нудота                                                        | 34                                                              | 0,4         | 34                                              | 1,9         |
| Запор                                                         | 17                                                              | 0,8         | 19                                              | 0           |
| Блювання                                                      | 15                                                              | 0           | 17                                              | 1,1         |
| Діарея                                                        | 10                                                              | 1,1         | 11                                              | 1,1         |
| <b>З боку ендокринної системи</b>                             |                                                                 |             |                                                 |             |
| Гіпертиреоз*                                                  | 10                                                              | 0           | 0,4                                             | 0           |

|                                              |    |     |    |     |
|----------------------------------------------|----|-----|----|-----|
| З боку шкіри та підшкірної клітковини        |    |     |    |     |
| Алопеція                                     | 31 | 1,1 | 34 | 0,8 |
| Висипання <sup>†</sup>                       | 11 | 0   | 6  | 0   |
| Загальні розлади та реакції в місці введення |    |     |    |     |
| Втома/астенія                                | 32 | 3,4 | 32 | 2,3 |
| З боку обміну речовин і харчування           |    |     |    |     |
| Зниження апетиту                             | 18 | 0,8 | 17 | 0,8 |

\* Включає гіпертиреоз та Базедову хворобу.

† Включає еритематозні, генералізовані, макулярні, макуло-папульозні, папульозні, сверблячі, пустульозні висипання, еритему, екзему, висипання та дерматит.

У таблиці 11 наведено відхилення від норми лабораторних показників, що відзначалися у  $\geq 20\%$  пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією.

Таблиця 11

Відхилення від норми лабораторних показників, що в порівнянні з вихідним рівнем погіршилися в  $\geq 20\%$ \* пацієнтів із дослідження CASPIAN

| Показник                                                                                                      | Імфінзі плюс етопозид та карбоплатин або цисплатин | Етопозид та карбоплатин або цисплатин     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Відхилення лабораторних показників від норми                                                                  | 3–4 ступеня <sup>†</sup> (%) <sup>‡</sup>          | 3–4 ступеня <sup>†</sup> (%) <sup>‡</sup> |
| Біохімічний аналіз крові                                                                                      |                                                    |                                           |
| Гіпонатріємія                                                                                                 | 11                                                 | 13                                        |
| Гіпомагніємія                                                                                                 | 11                                                 | 6                                         |
| Гіперглікемія                                                                                                 | 5                                                  | 5                                         |
| Підвищення рівня лужної фосфатази                                                                             | 4,9                                                | 3,5                                       |
| Підвищення рівня АЛТ                                                                                          | 4,9                                                | 2,7                                       |
| Підвищення рівня АСТ                                                                                          | 4,6                                                | 1,2                                       |
| Гіпокальціємія                                                                                                | 3,5                                                | 2,4                                       |
| Підвищення рівня креатиніну в крові                                                                           | 3,4                                                | 1,1                                       |
| Гіперкаліємія                                                                                                 | 1,5                                                | 3,1                                       |
| Зниження концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) на вихідному рівні $< \text{НМН}^{\S}$ та $\geq \text{НМН}$ | НЗ                                                 | НЗ                                        |
| Загальний аналіз крові                                                                                        |                                                    |                                           |
| Нейтропенія                                                                                                   | 41                                                 | 48                                        |
| Лімфопенія                                                                                                    | 14                                                 | 13                                        |
| Анемія                                                                                                        | 13                                                 | 22                                        |
| Тромбоцитопенія                                                                                               | 12                                                 | 15                                        |

\* Граничні значення частоти визначають за зміною (будь-якого ступеня) показника від вихідного рівня.

† Класифіковано згідно з Загальними критеріями термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ) Національного інституту онкології (NCI) США, версія 4.03.

‡ При кожній оцінці частоти враховували кількість пацієнтів, у яких були результати лабораторних аналізів, зроблених на вихідному рівні та принаймні один раз під час дослідження: у групі Імфінзі (діапазон: 258–263) та групі хіміотерапії (діапазон: 253–262), за винятком визначення рівня магнію в групі Імфінзі + хіміотерапія (18) та в групі хіміотерапії (16).

§ НМН — нижня межа норми.

Безпеку застосування лікарського засобу Імфінзі у комбінації з гемцитабіном та цисплатином при місцевопоширеному або метастатичному РЖШ оцінювали у рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, багатоцентровому дослідженні TOPAZ-1. Усього 338 пацієнтів отримували Імфінзі в дозі 1500 мг у комбінації з гемцитабіном та цисплатином кожні 3 тижні протягом 8 циклів, після чого застосовували Імфінзі в дозі 1500 мг кожні 4 тижні до прогресування захворювання або до появи неприйнятних проявів токсичності. У дослідження не включалися пацієнти з активними або перенесеними аутоімунними або запальними захворюваннями, ВІЛ-інфекцією чи іншими активними інфекціями, включно з туберкульозом або гепатитом С (див. розділ «Клінічні дослідження»).

У групі лікування Імфінзі в комбінації з хіміотерапією 6 % пацієнтів припинили застосовувати Імфінзі через побічні реакції. Найчастішими явищами, що призводили до припинення лікування, були сепсис (3 пацієнти) та ішемічний інсульт (2 пацієнти). Інші явища були розподілені за класами систем органів та зареєстровані по 1 у пацієнта. Серйозні побічні реакції виникли у 47 % пацієнтів, що отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією. Найчастішими серйозними побічними реакціями, які відзначалися щонайменше у 2 % пацієнтів, були холангіт (7 %), пірексія (3,8 %), анемія (3,6 %), сепсис (3,3 %) та гостра ниркова недостатність (2,4 %). Серйозні побічні реакції з летальними наслідками виникли у 3,6 % пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією. До них належать ішемічний або геморагічний інсульт (4 пацієнти), сепсис (2 пацієнти), кровотеча із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (2 пацієнти). Найчастішими побічними реакціями (виникали у  $\geq 20$  % пацієнтів) були втома, нудота, запор, зниження апетиту, біль у животі, висип та пірексія. У таблиці 12 наведено побічні реакції, що виникали в пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хіміотерапією.

Таблиця 12

Побічні реакції, що виникали у  $\geq 10$  % пацієнтів, які брали участь у дослідженні TOPAZ-1

| Побічна реакція                              | Імфінзі у комбінації з гемцитабіном та цисплатином<br>N = 338 |                  | Плацебо у комбінації з гемцитабіном та цисплатином<br>N = 342 |                  |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------|------------------|
|                                              | Будь-якого ступеня* (%)                                       | 3–4 ступеня* (%) | Будь-якого ступеня* (%)                                       | 3–4 ступеня* (%) |
| Загальні розлади та реакції в місці введення |                                                               |                  |                                                               |                  |
| Втома <sup>†</sup>                           | 42                                                            | 6                | 43                                                            | 6                |
| Лихоманка                                    | 20                                                            | 1,5              | 16                                                            | 0,6              |
| З боку шлунково-кишкового тракту             |                                                               |                  |                                                               |                  |
| Нудота                                       | 40                                                            | 1,5              | 34                                                            | 1,8              |
| Запор                                        | 32                                                            | 0,6              | 29                                                            | 0,3              |
| Біль у животі <sup>‡</sup>                   | 24                                                            | 0,6              | 23                                                            | 2,9              |
| Блювання                                     | 18                                                            | 1,5              | 18                                                            | 2,0              |
| Діарея                                       | 17                                                            | 1,2              | 15                                                            | 1,8              |
| З боку обміну речовин і харчування           |                                                               |                  |                                                               |                  |
| Зниження апетиту                             | 26                                                            | 2,1              | 23                                                            | 0,9              |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини        |                                                               |                  |                                                               |                  |
| Висипання <sup>§</sup>                       | 23                                                            | 0,9              | 14                                                            | 0                |
| Свербіж                                      | 11                                                            | 0                | 8                                                             | 0                |
| Психічні розлади                             |                                                               |                  |                                                               |                  |
| Безсоння                                     | 10                                                            | 0                | 11                                                            | 0                |

\* Класифіковано згідно з Загальними критеріями термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ) Національного інституту онкології (NCI) США, версія 5.0.

<sup>†</sup> Включає втому, загальну слабкість, втому, пов'язану з раком, а також астенію.

<sup>‡</sup> Включає біль у животі, біль внизу живота, біль у верхній частині живота та біль у боці.

<sup>§</sup> Включає макулярний висип, макуло-папульозний висип, морбіліформний висип, папульозний висип, сверблячий висип, пустулярний висип, еритематозний висип,

акнеформний дерматит, бульозний дерматит, медикаментозний висип, екзему, еритему, дерматит та висип.

У таблиці 13 наведено відхилення лабораторних показників від норми, що відзначалися у пацієнтів, які отримували Імфінзі в комбінації з хімієтерапією.

Таблиця 13

Відхилення від норми лабораторних показників, що в порівнянні з вихідним рівнем погіршилися в  $\geq 20\%$ \* пацієнтів із дослідження TOPAZ-1

| Показник                                     | Імфінзі у комбінації з гемцитабіном та цисплатином | Плацебо у комбінації з гемцитабіном та цисплатином |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Відхилення лабораторних показників від норми | 3–4 ступеня <sup>†</sup> (%)                       | 3–4 ступеня <sup>†</sup> (%)                       |
| <b>Біохімічний аналіз крові</b>              |                                                    |                                                    |
| Гіпонатріємія                                | 18                                                 | 13                                                 |
| Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази   | 12                                                 | 13                                                 |
| Підвищення рівня білірубину                  | 10                                                 | 14                                                 |
| Гіпокаліємія                                 | 8                                                  | 4,4                                                |
| Підвищення рівня АСТ                         | 8                                                  | 8                                                  |
| Підвищення рівня АЛТ                         | 7                                                  | 6                                                  |
| Підвищення рівня креатиніну в крові          | 5                                                  | 2,1                                                |
| Гіпомагніємія                                | 4,5                                                | 2,2                                                |
| Гіпоальбумінемія                             | 3,6                                                | 2,9                                                |
| Гіперкаліємія                                | 2,1                                                | 2,1                                                |
| Підвищення рівня лужної фосфатази            | 1,8                                                | 3,8                                                |
| Гіпокальціємія                               | 1,8                                                | 2,4                                                |
| <b>Загальний аналіз крові</b>                |                                                    |                                                    |
| Нейтропенія                                  | 48                                                 | 49                                                 |
| Анемія                                       | 31                                                 | 28                                                 |
| Лейкопенія                                   | 28                                                 | 28                                                 |
| Лімфопенія                                   | 23                                                 | 15                                                 |
| Тромбоцитопенія                              | 18                                                 | 18                                                 |

\* Граничні значення частоти визначають за зміною (будь-якого ступеня) показника від вихідного рівня

<sup>†</sup> Класифіковано згідно з Загальними критеріями термінології для позначення побічних явищ (СТСАЕ) Національного інституту онкології (NCI) США, версія 5.0. При кожній оцінці частоти враховували кількість пацієнтів, у яких були результати лабораторних аналізів, зроблених на вихідному рівні та принаймні один раз під час дослідження: Імфінзі + Гем/Цис (діапазон: від 312 до 335) та плацебо + Гем/Цис (діапазон: від 319 до 341).

### Імуногенність

Частота виявлення антитіл до лікарських засобів значною мірою залежить від чутливості та специфічності тест-систем. Відмінності в методах визначення не дають змоги провести значуще порівняння частоти утворення антитіл до лікарського засобу (АЛЗ) у дослідженнях, описаних нижче, із частотою утворення АЛЗ в інших дослідженнях.

Із 2280 пацієнтів, які отримували лікарський засіб Імфінзі як монотерапію в дозі 10 мг/кг кожні 2 тижні або 20 мг/кг кожні 4 тижні, у 69 пацієнтів (3 %) були позитивні результати тесту на антитіла до лікарського засобу (АЛЗ) та у 12 пацієнтів (0,5 %) — позитивні результати тесту на нейтралізуючі антитіла. Імовірно, поява АЛЗ до дурвалумабу не має клінічно значущого впливу на його фармакокінетику або безпеку застосування.

Із 201 пацієнта, які протягом дослідження CASPIAN застосовували Імфінзі в дозі 1500 мг кожні 3 тижні в комбінації з хімієтерапією (всього чотири дози), після чого отримували Імфінзі в дозі 1500 мг кожні 4 тижні, в жодного пацієнта не було позитивного результату тесту на АЛЗ, які з'явилися під час лікування.

Із 240 пацієнтів, які протягом дослідження TOPAZ-1 застосовували Імфінзі в дозі 1500 мг кожні 3 тижні в комбінації з хімієтерапією (до 8 циклів), після чого отримували Імфінзі в дозі 1500 мг кожні 4 тижні, у 2 (0,8 %) пацієнтів були позитивні результати тесту на АЛЗ, які з'явилися під час лікування, та нейтралізуючі антитіла. Кількість пацієнтів, у яких розвинулися АЛЗ під час лікування або нейтралізуючі антитіла, була недостатньою (по 2 пацієнти), щоб визначити, чи впливають АЛЗ на фармакокінетику, фармакодинаміку, безпеку застосування та/або ефективність лікарського засобу Імфінзі.

#### Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Термін придатності**

#### Невідкритий флакон

36 місяців.

### **Умови зберігання**

#### Невідкритий флакон

Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Не заморожувати. Не струшувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### Розведений розчин

Розчин для інфузій потрібно вводити відразу після приготування. Якщо розчин для інфузій не буде вводитися відразу та його потрібно зберігати, то загальний час від моменту приготування не повинен перевищувати:

- 28 днів у разі зберігання у холодильнику при температурі від 2 до 8 °С;
- 8 годин у разі зберігання при кімнатній температурі до 25 °С.

### **Упаковка**

1 флакон (120 мг/2,4 мл) з пробкою та ковпачком «flip-off» у картонній коробці або 1 флакон (500 мг/10 мл) з пробкою та ковпачком «flip-off» у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АстраЗенека АБ / AstraZeneca AB.

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**

Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція / Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden.

### **Дата останнього перегляду**

21.04.2026