



ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

УВЕЛИЧИВАЕТ МЕДИАНУ
ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХЛТ¹



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Нерезектабельный местно-распространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.¹

ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

В исследовании PACIFIC наиболее распространенными нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) любой степени тяжести при применении препарата ИМФИНЗИ® были: кашель, утомляемость, одышка и лучевой пневмонит.³ Применение препарата ИМФИНЗИ® часто связано с возникновением иммуно-опосредованных нежелательных реакций, которые включают: иммуно-опосредованный пневмонит, гипотиреоз, сыпь или дерматит, колит или диарею, эндокринные нарушения, миокардит, миозит, полимиозит и панкреатит. Также могут возникать реакции, связанные с внутривенным введением препарата.^{4,5}

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИМФИНЗИ® (дурвалумаб) ЛП-005664-180719 от 18.07.2019. 2. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(9): 1052-1062. 3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [published online September 25, 2018]. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1809697. 4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929. 5. IMFINZI EU SmPC, Sept 2018.

Только для специалистов здравоохранения

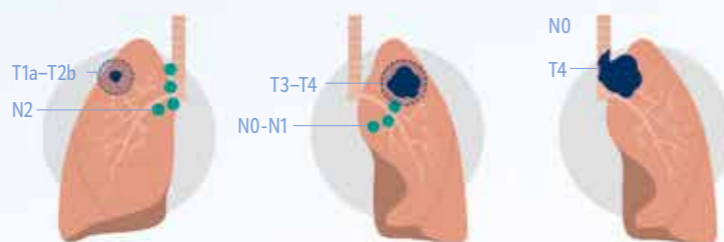
НМРЛ III стадии – это гетерогенное заболевание³

Примерно у одной трети пациентов с НМРЛ заболевание выявляется на III стадии, и у большинства пациентов опухоль является нерезектабельной^{4,5}

III стадия НМРЛ подразделяется на подстадии IIIA, IIIB и IIIC согласно 8 версии Руководства по определению стадии онкологических заболеваний органов грудной клетки (TNM)⁶

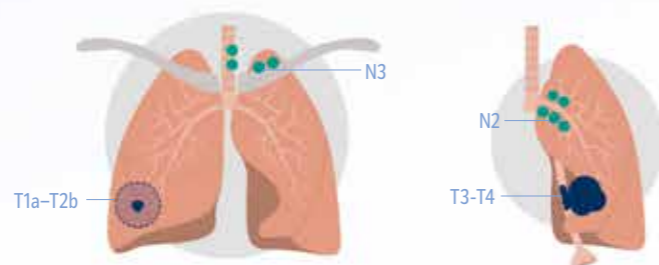
Подстадия IIIA

Пример расположения и размеров опухолевых очагов, характерных для подстадии IIIA
Отдаленные метастазы отсутствуют



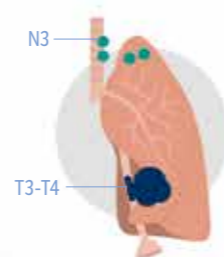
Подстадия IIIB

Пример расположения и размеров опухолевых очагов, характерных для подстадии IIIB
Отдаленные метастазы отсутствуют



Подстадия IIIC

Пример расположения и размеров опухолевых очагов, характерных для подстадии IIIB
Отдаленные метастазы отсутствуют
Опухоли IIIC ранее относились к подстадии IIIB



■ Опухоль ■ Метастазы в лимфоузлы

Согласно международным клиническим рекомендациям необходимо проведение оценки каждого случая НМРЛ III стадии мультидисциплинарной комиссией (МДК)^{7,8}

Цель терапии НМРЛ III стадии – излечение³

Существующие подходы к химиолучевой терапии неоперабельного НМРЛ III стадии^{3,7}

ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (ХЛТ)

АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ*

Пациенты проходят регулярное обследование

- Одновременная ХЛТ продемонстрировала более высокие показатели выживаемости по сравнению с последовательной ХЛТ⁹
- Консолидирующая химиотерапия не привела к улучшению показателей выживаемости по сравнению с проведением только одновременной ХЛТ¹⁰

у 89%

пациентов с неоперабельными местно-распространенными НМРЛ при прогрессировании опухоль переходит в метастатическую форму^{11,12}

~15%

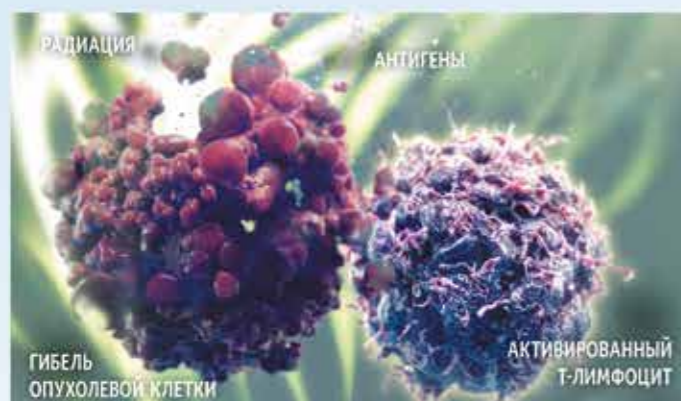
уровень 5-летней выживаемости у пациентов с неоперабельным НМРЛ III стадии^{4,12}

За последние 10 лет успехи в совершенствовании метода системной терапии пациентов с неоперабельным НМРЛ III стадии были незначительными^{8,13}

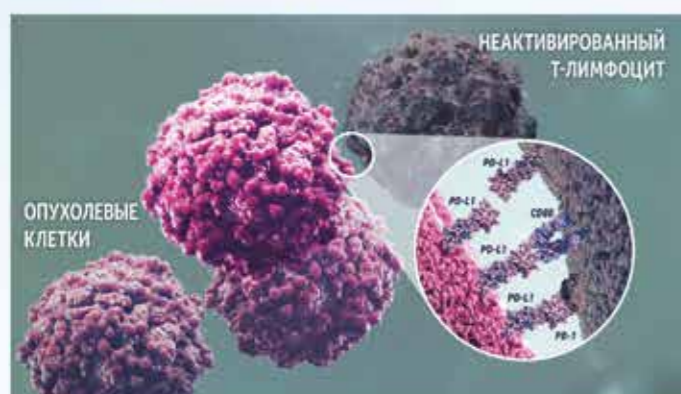
*Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России: «Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения лечения по поводу рака легкого: наблюдение пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения НМРЛ следует проводить каждые 3 месяца в течение первых трех лет и каждые 6 месяцев на четвертом и пятом году наблюдения. Задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения»⁷

PD-L1 играет ключевую роль в прогрессировании опухоли¹⁴⁻¹⁸

В доклинических моделях наблюдалось увеличение экспрессии PD-L1 после проведения курса лучевой терапии¹⁴⁻¹⁸



Ионизирующее излучение вызывает гибель клеток, высвобождая целый ряд опухолевых антигенов¹⁶⁻¹⁸



В результате экспрессия PD-L1 увеличивается, что ингибирует возрастающую активность Т-лимфоцитов, и ведет к повторному росту опухоли^{14,15}



Препарат ИМФИНЗИ® блокирует PD-L1 и активирует Т-лимфоциты, усиливая иммунный ответ²

PACIFIC: Исследование III фазы, в котором изучалось действие препарата ИМФИНЗИ® в терапии неоперабельного НМРЛ III стадии¹⁹

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, международное исследование¹⁹

Пациенты с неоперабельным местно-распространенным НМРЛ III стадии^{*19,20}



Комбинированные первичные конечные точки¹⁹:

- Общая выживаемость (ОВ)
- Выживаемость без прогрессирования (ВБП)*

Вторичные конечные точки включают^{19,22}:

- ОВ по прошествии 24 месяцев
- ВБП по прошествии 12 и 18 месяцев
- Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья
- Безопасность и переносимость

- Во время ХТ использовались препараты цисплатин или карбоплатин (или оба) плюс один из следующих препаратов: этопозид, винорелбин, паклитаксел, винбластин, доцетаксел или пеметрексед²¹
- 92% пациентов получили общую дозу облучения 54-66 Гр¹⁹
- Отдельные характеристики пациентов на момент начала исследования: средний возраст 64 года, мужчины 70%, 53% пациентов с заболеванием IIIA подстадии, 46% пациентов с плоскоклеточным НМРЛ¹⁹

Пациенты включались в исследование независимо от статуса экспрессии PD-L1 или наличия драйверных мутаций EGFR/ALK¹⁹

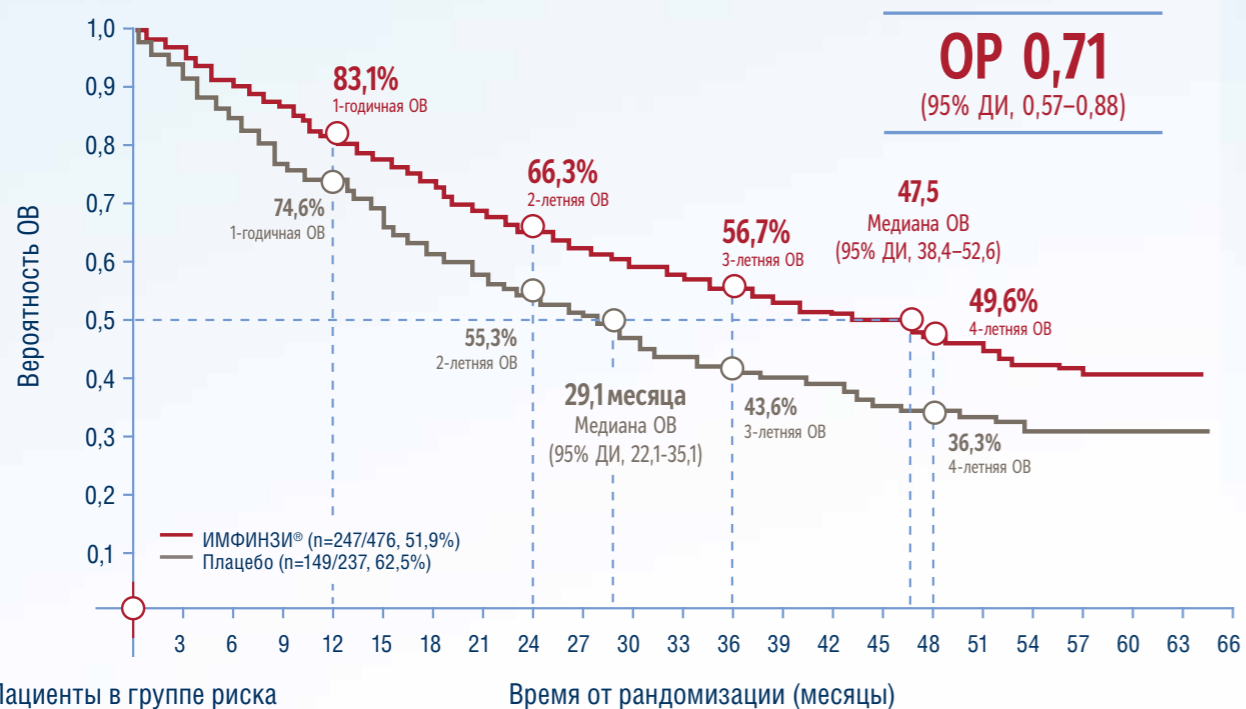
ALK – киназа анапластической лимфомы, ХТ – химиотерапия, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, ЛТ – лучевая терапия

*Согласно руководству по определению стадии онкологических заболеваний органов грудной клетки версии 7 Международной ассоциации изучения рака легких, исследование также включало пациентов, заболевание которых в настоящее время определяется как стадия IIIC.^{6,20}

ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл

57% пациентов живы спустя 3 года после начала терапии ИМФИНЗИ®²⁶

Общая выживаемость* (ITT-популяция)²⁸



| Пациенты в группе риска | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 | 66 | |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|
| ИМФИНЗИ® | 476 | 464 | 431 | 415 | 385 | 364 | 343 | 319 | 299 | 290 | 274 | 265 | 252 | 241 | 235 | 225 | 195 | 138 | 75 | 36 | 15 | 2 | 0 |
| Плацебо | 237 | 220 | 199 | 179 | 171 | 156 | 143 | 133 | 123 | 116 | 107 | 99 | 97 | 91 | 83 | 75 | 53 | 29 | 15 | 7 | 2 | 0 | 0 |

Улучшение по показателю 2-летней выживаемости³³

- ИМФИНЗИ® – 66,3% (95% ДИ, 61,8–70,4) по сравнению с плацебо – 55,3% (95% ДИ, 48,6–61,4) (p=0,005)

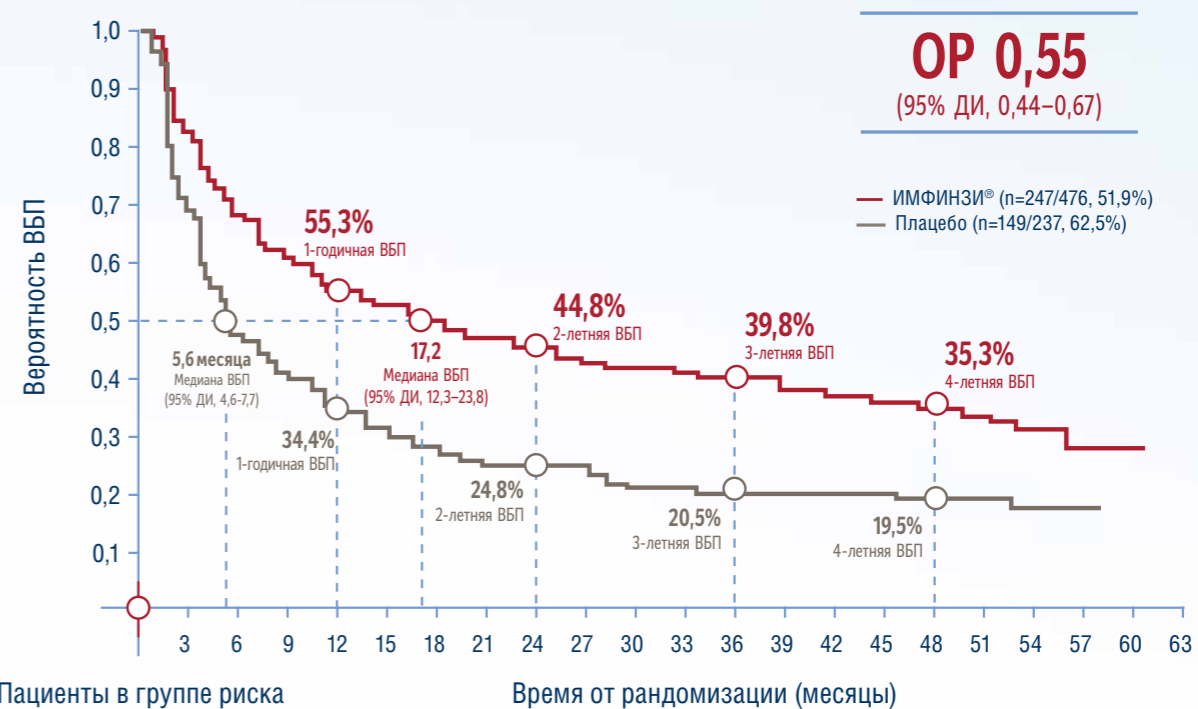
Улучшение по показателю 3-летней выживаемости³³

- ИМФИНЗИ® – 57% (95% ДИ, 52,3–61,4) по сравнению с плацебо – 43,5% (95% ДИ, 37,0–49,9)

57% пациентов живы спустя 3 года после начала терапии ИМФИНЗИ® (стратифицированный ОР=0,69; 95% ДИ, 0,55-0,86)²⁶

Треть больных без признаков прогрессирования спустя 4 года после рандомизации²⁸

Выживаемость без прогрессирования* (ITT-популяция)²⁸



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

Улучшение ВБП 12 месяцев¹⁹

- ИМФИНЗИ® – 55,3% в сравнении с плацебо – 34,4%

Улучшение ВБП 18 месяцев¹⁹

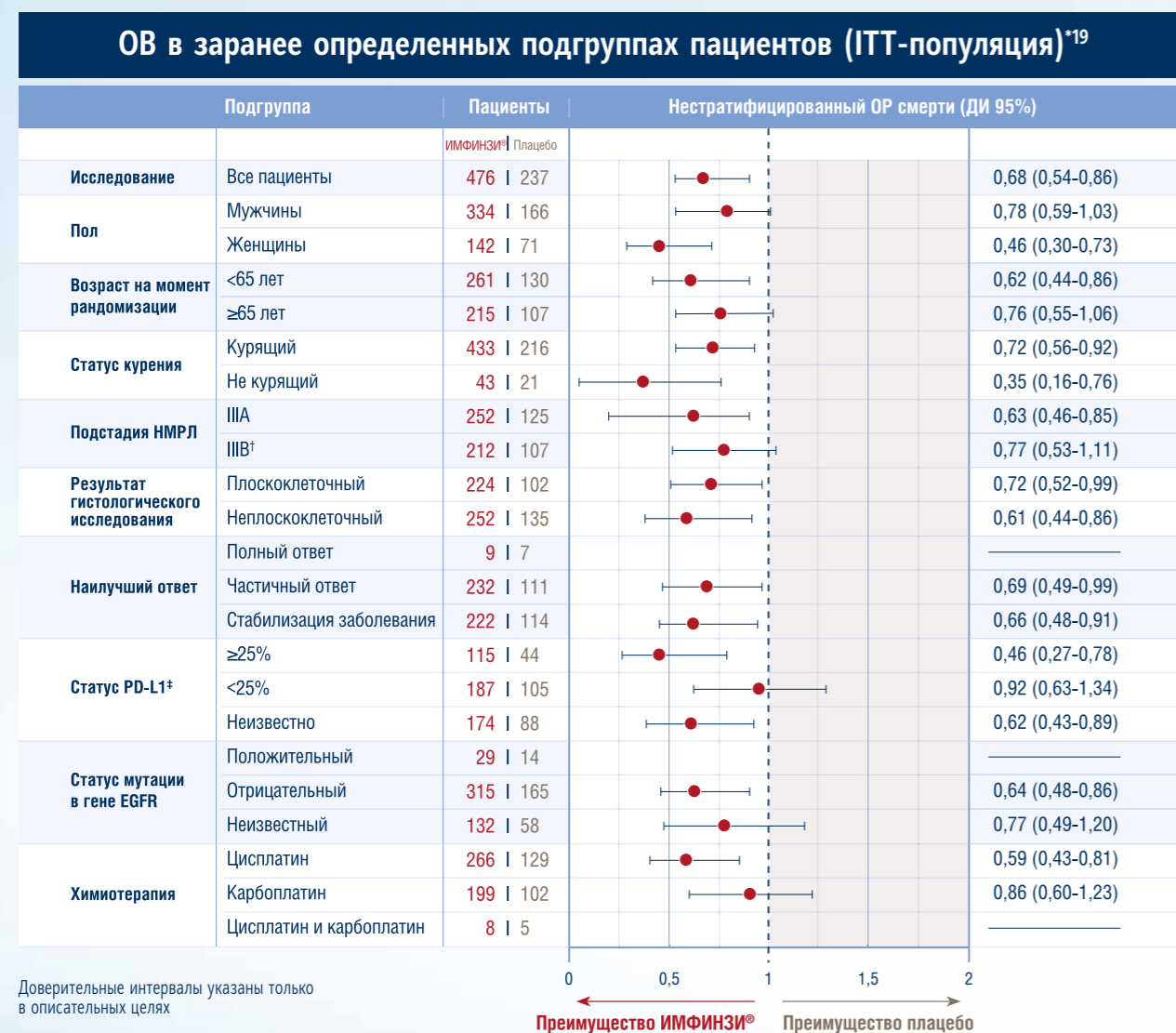
- ИМФИНЗИ® – 49,5% в сравнении с плацебо – 26,7%

Достигнута статистически значимая разница по показателям ВБП и ОБ при проведении первых запланированных анализов данных^{†,‡,28}

ITT-популяция - все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата.
[†]На дату среза данных 31 января 2019 года, 48,2% пациентов умерло (44,1% и 56,5% в группе дурвалумаба и плацебо соответственно).
 Медиана длительности наблюдения составила 33,3 месяца (диапазон 0,2–51,3)¹⁹

^{*}Анализ показателей ВБП был запланирован при достижении приблизительно 367 случаев возникновения нежелательных явлений²¹
[†]Анализ показателей ОБ был проведен примерно 13 месяцев спустя после первичной оценки ВБП²¹
[‡]Относительный риск прогрессирования заболевания или смерти оценивался с помощью метода Каплана-Мейера. Сравнительный анализ по группам выполнялся с использованием логрангового критерия, стратифицированного по возрасту, полу и статусу курения в анамнезе.¹⁹

Устойчивое улучшение показателей ОВ при применении препарата ИМФИНЗИ® во всех заранее определенных подгруппах¹⁹



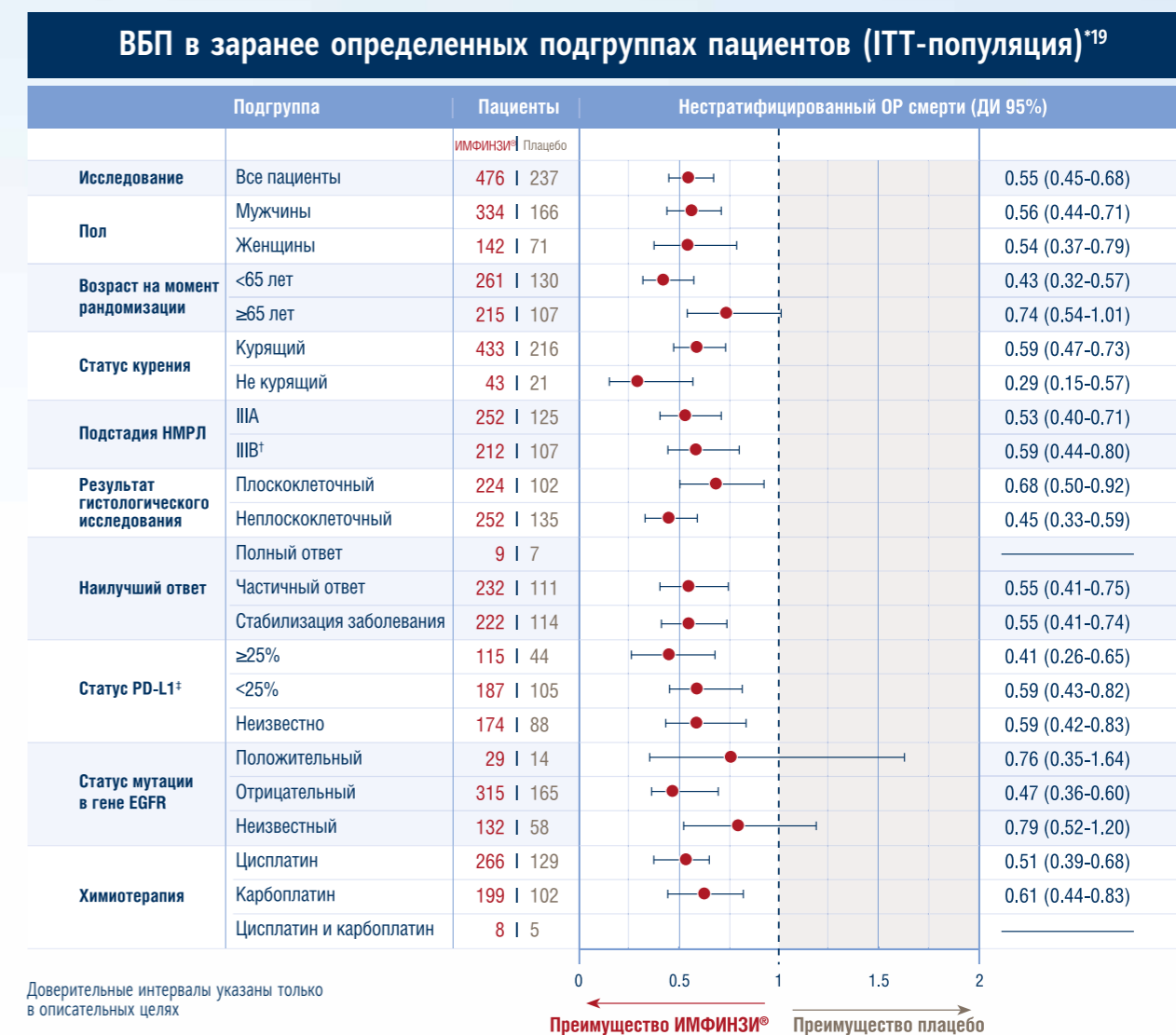
Доверительные интервалы указаны только в описательных целях

← Преимущество ИМФИНЗИ® | Преимущество плацебо →

PACIFIC является первым и единственным исследованием III фазы, в ходе которого были получены более высокие показатели общей выживаемости при применении иммунотерапии у пациентов с НМРЛ III стадии после проведения ХЛТ¹⁹

¹⁹Относительный риск и 95% ДИ не подсчитывались, если в группе произошло <20 случаев возникновения нежелательных явлений¹⁹
[†]Включает стадию IIIC согласно Руководству по определению стадии онкологических заболеваний органов грудной клетки версии 8 Международной ассоциации изучения рака легких⁶
[‡]Статус PD-L1 оценивался ретроспективно с использованием метода исследования Ventana SP263 у 451 пациента, у которых были взяты образцы опухолевой ткани до проведения одновременной ХЛТ с применением препаратов платины¹⁹

Устойчивое улучшение показателей ВБП при применении препарата ИМФИНЗИ® во всех заранее определенных подгруппах²¹



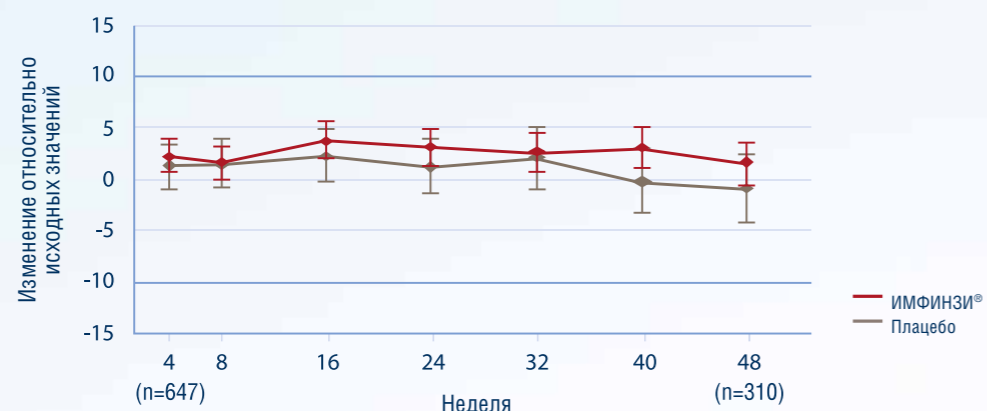
Доверительные интервалы указаны только в описательных целях

← Преимущество ИМФИНЗИ® | Преимущество плацебо →

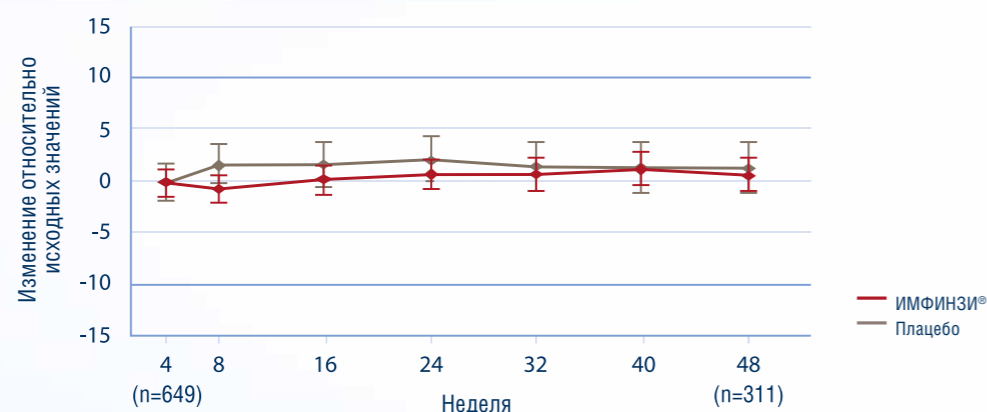
¹⁹Относительный риск и 95% ДИ не подсчитывались, если в группе произошло <20 случаев прогрессирования¹⁹
[†]Включает стадию IIIC согласно Руководству по определению стадии онкологических заболеваний органов грудной клетки версии 8 Международной ассоциации изучения рака легких⁶
[‡]Статус PD-L1 оценивался ретроспективно с использованием метода исследования Ventana SP263 у 451 пациента, у которых были взяты образцы опухолевой ткани до проведения одновременной ХЛТ с применением препаратов платины¹⁹

Качество жизни при применении препарата ИМФИНЗИ® существенно не отличалась по сравнению с плацебо^{23,24}

Статус состояния здоровья согласно Международным критериям / Качество жизни (ITT-популяция)²³



Качество жизни при применении препарата ИМФИНЗИ® в сравнении с плацебо^{23,24}



Не было выявлено клинически значимой разницы между исходной оценкой пациентами качества жизни (в среднем за 12 месяцев) по основным симптомам рака легких и их оценкой качества жизни после получения терапии препаратом ИМФИНЗИ® в сравнении с терапией плацебо²⁴

Не было выявлено существенной разницы между исходными показателями качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, по прошествии 48 недель у пациентов, получавших ИМФИНЗИ® в сравнении с получавшими плацебо²⁴

При оценке пациентами основных симптомов рака легких, физического функционирования и статуса состояния здоровья согласно Международным критериям / качества жизни использовался опросник оценки качества жизни С30 версии 3 Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) и его модуль по оценке качества жизни пациентов с раком легких LC13. Изменения относительно исходных показателей (EORTC-QLQ-LC13 – кашель, одышка, боль в груди; EORTC-QLQ-C30 – утомляемость, снижение аппетита, физическое функционирование и статус состояния здоровья согласно Международным критериям) оценивались с помощью смешанной модели повторных измерений. Ухудшения или улучшения определялись как изменения исходной оценки на ≥ 10 . Требования к заполнению опросника EORTC-QLQ были соблюдены одинаково в группах, получавших ИМФИНЗИ® и плацебо вплоть до 48-й недели (>80%).²⁴

Схема терапии в исследовании PACIFIC

После проведения 2-х или более курсов ХЛТ, рекомендуется начинать терапию препаратом ИМФИНЗИ® при отсутствии прогрессирования заболевания¹

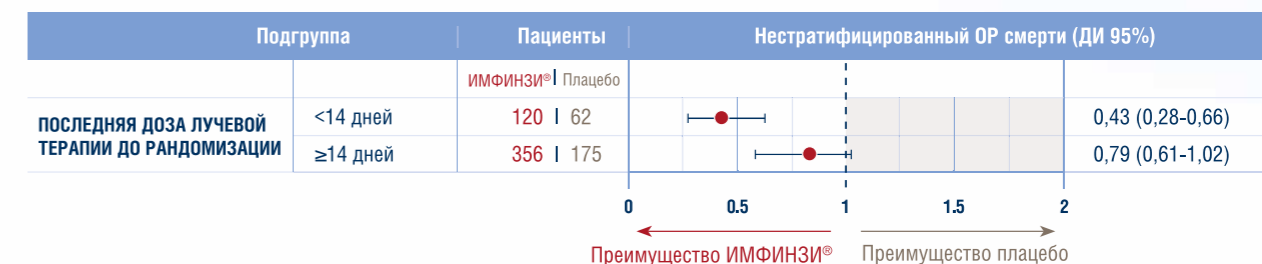
Схема терапии в исследовании PACIFIC¹

ХТ на основе препаратов платины + ЛТ

ИМФИНЗИ®

У пациентов, которые начинали терапию препаратом ИМФИНЗИ® в течение 14 дней после проведения курса ХЛТ, риск летального исхода снизился на 57% в сравнении с применением плацебо (OR=0,43)²⁶

Предварительно запланированный анализ ОВ, основанный на времени, прошедшем до начала терапии препаратом ИМФИНЗИ® (ITT-популяция)²⁶



Согласно международным клиническим рекомендациям настоятельно рекомендуется проведение оценки состояния пациента мультидисциплинарной комиссией (МДК)^{7,8}

Целесообразно раннее начало терапии препаратом ИМФИНЗИ® при отсутствии прогрессирования заболевания после проведения ХЛТ¹

ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл

Большинство нежелательных явлений на фоне терапии ИМФИНЗИ® в исследовании PACIFIC были легкой и умеренной степени тяжести¹⁹

Нежелательные реакции, которые возникали у ≥10% пациентов (очень частые)¹⁹

| | ИМФИНЗИ® (n=475) | | Плацебо (n=234) | |
|------------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| | Всех степеней тяжести | Степени тяжести 3/4 | Всех степеней тяжести | Степени тяжести 3/4 |
| Кашель | 35,2% | 0,4% | 25,2% | 0,4% |
| Утомляемость | 24,0% | 0,2% | 20,5% | 1,3% |
| Одышка | 22,3% | 1,5% | 23,9% | 2,6% |
| Лучевой пневмонит | 20,2% | 1,5% | 15,8% | 0,4% |
| Диарея | 18,5% | 0,6% | 19,7% | 1,3% |
| Гипертермия | 15,2% | 0,2% | 9,4% | 0,0% |
| Тошнота | 14,3% | 0,0% | 13,2% | 0,0% |
| Снижение аппетита | 14,3% | 0,2% | 12,8% | 0,9% |
| Пневмония | 13,3% | 4,4% | 7,7% | 3,8% |
| Пневмонит | 12,6% | 1,9% | 7,7% | 1,7% |
| Артралгия | 12,4% | 0,0% | 11,1% | 0,0% |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 12,4% | 0,2% | 10,3% | 0,0% |
| Зуд | 12,4% | 0,0% | 5,1% | 0,0% |
| Сыпь | 12,2% | 0,2% | 7,7% | 0,0% |
| Запор | 11,8% | 0,2% | 8,5% | 0,0% |
| Гипотиреоз | 11,6% | 0,2% | 1,7% | 0,0% |
| Головная боль | 10,9% | 0,2% | 9,0% | 0,9% |
| Астения | 10,7% | 0,6% | 13,2% | 0,4% |
| Боль в спине | 10,5% | 0,2% | 11,5% | 0,4% |
| Боль в мышцах и костях | 8,2% | 0,6% | 10,3% | 0,4% |
| Анемия | 7,6% | 2,9% | 11,1% | 3,4% |

Наиболее распространенными нежелательными реакциями (≥20%) при применении препарата ИМФИНЗИ® были: кашель, утомляемость, одышка и лучевой пневмонит.¹⁹

Пневмонит или лучевой пневмонит 3–4 степени тяжести развился у 3,4% пациентов, получавших ИМФИНЗИ®, и у 2,1%, получавших плацебо.¹⁹

Любые нежелательные реакции степени тяжести 5 развились у 4,4% пациентов, получавших ИМФИНЗИ®, в сравнении с 6,4%, получавших плацебо.¹⁹

В исследовании PACIFIC частота случаев развития пневмонита и пневмонии с летальным исходом была одинаковой как среди пациентов, получавших ИМФИНЗИ®, так и среди пациентов, получавших плацебо.¹⁹

Сравнительный профиль безопасности применительно к иммуно-опосредованным нежелательным реакциям 3 или 4 степени тяжести в исследовании PACIFIC²¹

Иммуно-опосредованные нежелательные реакции в исследовании PACIFIC^{21,25>}

| | ИМФИНЗИ® (n=475) | | Плацебо (n=234) | |
|---|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| | Всех степеней тяжести | Степени тяжести 3/4 | Всех степеней тяжести | Степени тяжести 3/4 |
| Пневмонит* | 10,7% | 1,7% | 6,8% | 2,6% |
| Гипотериоз | 9,3% | 0,2% | 1,3% | 0,0% |
| Гипертиреоз | 2,7% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Сыпь или дерматит | 2,2% | 0,4% | 0,4% | 0,0% |
| Колит или диарея | 1,1% | 0,4% | 0,0% | 0,0% |
| Отдельные нежелательные явления со стороны печени | 0,6% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Любые иммуно-опосредованные нежелательные реакции | 24,2% | 3,4% | 8,1% | 2,6% |

*Иммуно-опосредованный пневмонит степени тяжести 5: 0,8% случаев при применении ИМФИНЗИ® в сравнении с 1,3% случаев при применении плацебо.²¹

Применение препарата ИМФИНЗИ® часто связано с возникновением иммуно-опосредованных реакций.²¹ Рекомендуется регулярное наблюдение за пациентами на предмет появления признаков или симптомов нежелательных явлений.

Перед назначением препарата ИМФИНЗИ®, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, включая важную информацию по безопасности, выявлению и терапии иммуно-опосредованных нежелательных реакций. Не рекомендуется применение системных кортикостероидов или иммунодепрессантов перед назначением дурвалумаба, кроме физиологической дозы кортикостероидов (преднизон или его аналог в количестве ≤10 мг/день), из-за их вероятного влияния на фармакодинамику и эффективность дурвалумаба. Тем не менее, системное применение кортикостероидов или других иммунодепрессантов возможно для коррекции иммуно-опосредованных нежелательных реакций после начала терапии дурвалумабом.

Частота отмены препарата вследствие развития нежелательных явлений, независимо от причины, составила 15,4% среди пациентов, получавших ИМФИНЗИ®, в сравнении с 9,8%, получавших плацебо¹⁹

Способ применения и дозы

Расчет дозы по массе тела пациента²²

ИМФИНЗИ®
10 мг/кг



60-минутная
внутривенная инфузия
1 раз каждые 2 недели



- Препарат ИМФИНЗИ® поставляется во флаконах для одноразового использования объемом 500 мг/10 мл или 120 мг/2,4 мл.²² Информация по хранению, разведению и введению препарата указана в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ИМФИНЗИ®
- Лечение должно проходить под наблюдением врача, имеющего опыт терапии онкологических заболеваний²²
- Реакции, связанные с введением препарата ИМФИНЗИ®, наблюдались у 1,9% пациентов в ходе исследования PACIFIC²²

Рекомендуется продолжать терапию клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания до тех пор, пока прогрессирование не будет подтверждено²²

Продолжайте терапию препаратом ИМФИНЗИ® до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности²²

Рекомендованная тактика при развитии иммуно-опосредованных нежелательных реакций, возникающих при применении препарата ИМФИНЗИ®

| Приостановите применение препарата ИМФИНЗИ® в случае возникновения следующих нежелательных реакций* ¹ | Полностью отмените применение препарата ИМФИНЗИ® в случае возникновения следующих нежелательных реакций* ¹ |
|---|---|
| Иммуно-опосредованный пневмонит, интерстициальное заболевание легких: 2 степень | Иммуно-опосредованный пневмонит, интерстициальное заболевание легких: 3 или 4 степень |
| Иммуно-опосредованный гепатит: 2 степень с активностью аланинаминотрансферазы (АЛТ) или АСТ >3×ВГН до 5×ВГН и/или концентрацией общего билирубина >1,5×ВГН до 3×ВГН или 3 степень с активностью АЛТ или АСТ >5×ВГН до 8×ВГН или концентрацией общего билирубина >3×ВГН до 5×ВГН | Иммуно-опосредованный гепатит: 3 степень с активностью АЛТ или АСТ >8×ВГН или концентрацией общего билирубина >5×ВГН или одновременное повышение активности АЛТ или АСТ >3×ВГН и концентрации общего билирубина >2×ВГН при отсутствии других причин |
| Иммуно-опосредованный колит или диарея: 2 степень | Иммуно-опосредованный колит или диарея: 3 или 4 степень |
| Иммуно-опосредованный нефрит: 2 степень с повышением концентрации креатинина сыворотки >1,5×ВГН (или исходное значение) до 3×ВГН (или исходное значение) | Иммуно-опосредованный нефрит: 3 степень с повышением концентрации креатинина сыворотки >3×исходное значение или >3×ВГН до 6×ВГН; или 4 степень с повышением концентрации креатинина сыворотки >6×ВГН |
| Иммуно-опосредованная сыпь или дерматит: 2 степень в течение >1 недели или 3 степени тяжести | Иммуно-опосредованная сыпь или дерматит: 4 степень |
| Иммуно-опосредованный миокардит: 2 степень [†] | Иммуно-опосредованный миокардит: 3, 4 степень или любая степень при диагнозе, подтвержденном исследованием биоптата |
| Иммуно-опосредованный миозит/полимиозит: 2 или 3 степень | Иммуно-опосредованный миозит/полимиозит: 4 степень [‡] |
| Иммуно-опосредованные эндокринопатии: гипертиреоз 2-4 степени, недостаточность функции надпочечников, гипопаратиреоз или гипопитуитаризм, сахарный диабет 1 типа 2-4 степени | Другие нежелательные реакции: 4 степень |
| Другие нежелательные реакции: 3 степень | |
| Нет необходимости вносить изменения в курс терапии препарата ИМФИНЗИ® в случае возникновения следующих нежелательных реакций* ¹ | Прервите введение или уменьшите скорость инфузии препарата ИМФИНЗИ® в случае возникновения следующих нежелательных реакций* ¹ |
| Иммуно-опосредованный гипотиреоз: 2-4 степень | Нежелательные реакции, связанные с введением препарата: 1 или 2 степень |

Может потребоваться назначение кортикостероидов и других препаратов. Большинство иммуно-опосредованных нежелательных реакций, включая тяжелые реакции, купировались после назначения соответствующей терапии или отмены препарата ИМФИНЗИ®²²

Не рекомендуется увеличивать или уменьшать дозу препарата ИМФИНЗИ®, применяемого во время терапии НЯ. Однако, может потребоваться приостановка или отмена терапии в зависимости от степени тяжести и вида НЯ у отдельных пациентов²²

Дополнительная информация по изменениям в терапии и лечению иммуно-опосредованных нежелательных реакций приведена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ИМФИНЗИ®.

АЛТ – аланин-аминотрансфераза, АСТ – аспартат-аминотрансфераза, НЯ – нежелательные явления

*Общая терминология критериев нежелательных явлений, версии 4.03.²²

[†]Если в течение 3-5 дней не наступает улучшение состояния пациента, несмотря на применение кортикостероидов, рекомендуется незамедлительно начать дополнительную иммуносупрессивную терапию. После исчезновения симптомов нежелательных реакций (до степени 0) следует постепенно снижать дозу кортикостероидов в течение, по меньшей мере, 1 месяца, после чего можно возобновить терапию препаратом ИМФИНЗИ® по усмотрению врача.²²

[‡]Рекомендуется полностью отменить препарат ИМФИНЗИ®, если нежелательные реакции не уменьшаются до степени тяжести ≤1 в течение 30 дней, или если у пациента появляются признаки дыхательной недостаточности.²²

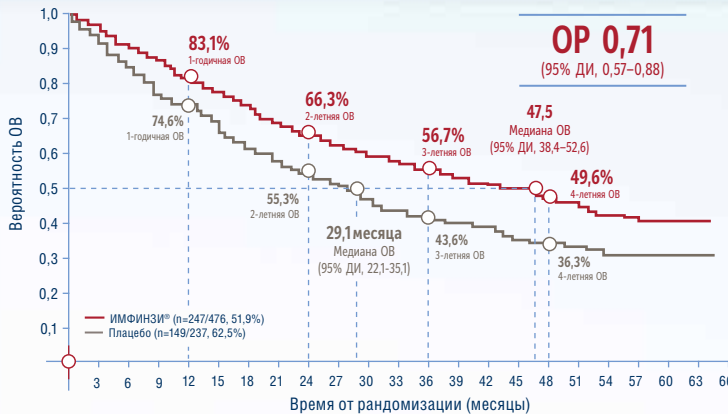
ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл



ИМФИНЗИ®: ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

УВЕЛИЧИВАЕТ МЕДИАНУ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХЛТ¹

Общая выживаемость (ITT-популяция)²⁸



- 57% пациентов живы спустя 3 года после начала терапии ИМФИНЗИ® (стратифицированный OR=0,69; 95% ДИ, 0,55-0,86)³³
- Частота отмены препарата вследствие развития нежелательных явлений, независимо от причины, составила 15,4% среди пациентов, получавших ИМФИНЗИ®, в сравнении с 9,8%, получавших плацебо

Торговое наименование: Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-210121. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится: действующее вещество – дурвалумаб 50 мг, вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорид моногидрат 2,2 мг, до-трегалазы дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг.

Показания к применению: Нерезектабельный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирования заболевания после химиотерапии на основе препаратов платины. Первая линия терапии распространяемого мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени. С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может потребоваться потенциально угрозу жизни. **Способ применения и дозы:** Препарат Имфинзи® необходимо вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 1 часа. **Местораспределение ИМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг один раз в 2 недели или 1500 мг один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (пациент с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначается из расчета 10 мг/кг один раз в 2 недели или 20 мг/кг один раз в 4 недели в качестве монотерапии до достижения массы тела более 30 кг). **Распределение ИМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 1500 мг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (пациент с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначается из расчета 20 мг/кг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 20 мг/кг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения массы тела более 30 кг; препарат Имфинзи® следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов при их назначении в один и тот же день). Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон. Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи®, переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного перемешивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата; не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий выводит сразу же после приготовления. Если раствор для инфузии выводит не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать: 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С. Введение: раствор для инфузии вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным раствором 0,2 или 0,22 микронный фильтр с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Побочное действие:** Профиль безопасности препарата Имфинзи® в монотерапии был изучен на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, принимавших участие в 9 исследованиях. Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21,5%), диарея (16,3%) и сыпь (16,0%). **Нежелательные реакции у пациентов, получающих препарат Имфинзи® в монотерапии:** Определение частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/100$), часто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неутонченной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны дыхательной системы:** органов грудной клетки и грудной клетки: очень часто – кашель (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,5%), дисфония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), нечасто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,7%), нарушения со стороны печени и желудочно-кишечного тракта: часто – увеличение активности АСТ или АЛТ (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 2,3%), нечасто – гепатит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,8%), часто (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), нечасто – колит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), нарушения со стороны эндокринной системы: очень часто – гипотироз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – гипертиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – тиреоидит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), недостаточность

надпочечников (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), редко – гипопитуитаризм (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), сахарный диабет 1 типа (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), несахарный диабет (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), дисурия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – нефрит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), часто – потливость в ночное время (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), нечасто – дерматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), нечасто – пемфигоид (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), нечасто – микродерматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), общие расстройства и реакции в месте введения: очень часто – лихорадка (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), часто – периферические отеки (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции верхних дыхательных путей (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 3,5%), кандидоз полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), дентальные инфекции и инфекции мягких тканей полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), грипп (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – миалгия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), нечасто – миозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – $< 0,1\%$), неутонченной частоты – полимиозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неутонченной частоты), нарушения со стороны нервной системы: неутонченной частоты – миастения гравис (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неутонченной частоты), нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – реакция, связанные с введением препарата (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,03%), травмы, интоксикация и осложнения процедур: часто – реакции, связанные с введением препарата (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), профиль безопасности препарата Имфинзи® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами был оценен у 265 пациентов в исследовании CASPIAN; он соответствует профилю безопасности препарата Имфинзи® при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов. **Особые указания:** Иммуноопосредованный пневмонит, или интерстициальная болезнь легких, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует провести рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза, а также исключить другие причины, инфекционные и связанные с основным заболеванием. Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованный колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита или диареи. Иммуноопосредованный гипотироз, гипертиреоз и тиреоидит отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников отмечалась у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сахарного диабета 1 типа. Иммуноопосредованный гипопитуитаризм отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипопитуитаризма. Иммуноопосредованный неферит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. С учетом механизма действия препарата Имфинзи®, могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миозит, полимиозит и иммунная тромбоцитопения. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30. Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. IMF-RU-8100.

Дата одобрения 01.03.2021.

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИМФИНЗИ® (дурвалумаб) ЛП-005664-210121 от 21.01.2021. 2. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-1062. 3. Eberhardt WE, De Ruyssech D, Weder W, et al. Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2015;26(8):1573-1588. 4. Auperin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010;28(13):2181-2190. 5. Johnson DH, et al. Locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer: new treatment strategies. Chest. 2000;117(4)(Suppl 1):1235-1265. 6. Deterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203. 7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer, version 8.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf. Published August 3, 2017. Accessed August 27, 2018. 8. Postmus PE, Kerr KM, Dudker M, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl 9):iv1-iv21. 9. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer C, et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011;103(19):1452-1460. 10. Hanna N, Neubauer M, Yamamoto S, et al. Hoosier Oncology Group. US Oncology Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol. 2008;26(35):5755-5760. 11. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. Lancet. 2009;374(9687):379-386. 12. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage III non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). Clin Lung Cancer. 2006;8(2):116-121. 13. Hanna N. Current standards and clinical trials in systemic therapy for stage III lung cancer: what is new? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015;442:e447. 14. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalha G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. Cancer Res. 2014;74(19):5458-5468. 15. Deng L, Liang H, Burnett B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. J Clin Invest. 2014;124(2):687-695. 16. Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, Rose RC, Freilinger JG, Lord EM. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors induces the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. J Immunol. 2005;174(12):7516-7523. 17. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the tumor repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. J Exp Med. 2006;203(5):1259-1271. 18. Chakraborty M, Abrams SJ, Coleman CN, Camphausen K, Schom J, Hodge JW. External beam radiation of tumors alters phenotype of tumor cells to render them susceptible to vaccine-mediated T cell killing. Cancer Res. 2004;64(12):4328-4337. 19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. Published online September 25, 2018. N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. 20. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging Manual in Thoracic Oncology, version 1. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/LungMedium.pdf>. Accessed August 27, 2018. 21. IMFINZI EU SmPC. Sept 2018. 22. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-1929. 23. Hui R, Ozgürög L M, Daniel D, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: data presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; October 15-18, 2017; Yokohama, Japan. 24. Hui R, Ozgürög L M, Daniel D, et al. PL 02.02 patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiation in locally advanced, unresectable NSCLC: data from PACIFIC. J Thorac Oncol. 2017;12(11)(Suppl 2):S1601-S2433. 25. Data on File, REF-41144, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 26. G. Bray, presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago, IL, USA, May 31-June 4, 2019, poster 8526. 27. Клинические рекомендации: Рак лёгкого. Профессиональные ассоциации: Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. [электронный ресурс] 12.12.2019 URL: <http://ros.onco.ru/>#/schema/900. 28. Fairv-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: 4-year survival update from the Phase 3 PACIFIC trial. Presented at: 2020 ESMO Virtual Congress; September 19-21; LBA49.



ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru



IMF-RU-8100-24-08-2020