Настоящият документ представлява одобрената информация за продукта IMFINZI, като са подчертани промените, настъпили след предходната процедура, които засягат информацията за продукта (EMEA/H/C/004771/II/0069).

За повече информация вж. уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMFINZI 50 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg дурвалумаб (durvalumab).

Един флакон с 2,4 ml концентрат съдържа 120 mg дурвалумаб.

Един флакон с 10 ml концентрат съдържа 500 mg дурвалумаб.

Дурвалумаб се произвежда в клетки от бозайник (яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици. Разтворът има pH приблизително 6,0 и осмолалитет приблизително 400 mOsm/kg.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД)

IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, като неоадювантно лечение, последвано от IMFINZI монотерапия като адювантно лечение, е показан за лечение на възрастни с операбилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) с висок риск от рецидив и без EGFR мутации или пренареждания на ALK (за критериите за избор вж.т. 5.1).

IMFINZI като монотерапия е показан за лечение на локално авансирал, неоперабилен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) при възрастни, чиито тумори експресират PD-L1 в ≥ 1% от туморните клетки и чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина (вж. точка 5.1).

IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, е показан за първа линия на лечение на възрастни с метастатичен НДКРБД без сенсибилизиращи EGFR мутации или ALK положителни мутации.

Дребноклетъчен рак на белия дроб (ДРБД)

IMFINZI като монотерапия е показан за лечение на възрастни с дребноклетъчен рак на белия дроб в лимитиран стадий (ЛС‑ДРБД), чието заболяване не е прогресирало след химиолъчетерапия на базата на платина.

IMFINZI в комбинация с етопозид и или карбоплатин, или цисплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни с екстензивен стадий на дребноклетъчен рак на белия дроб (ЕС‑ДРБД).

Рак на жлъчните пътища (РЖП)

IMFINZI в комбинация с гемцитабин и цисплатин е показан за първа линия на лечение на възрастни с неоперабилен или метастатичен рак на жлъчните пътища (РЖП).

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

IMFINZI като монотерапия е показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

IMFINZI в комбинация с тремелимумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни с авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

Рак на ендометриума

IMFINZI в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е показан за първа линия на лечение при възрастни с първичен авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, които са кандидати за системна терапия, последвана от поддържащо лечение с:

* IMFINZI като монотерапия при рак на ендометриума с дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR)
* IMFINZI в комбинация с олапариб при рак на ендометриума без дефицит на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (pMMR).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на ракови заболявания.

Изследване за PD-L1 при пациенти с локално авансирал НДРБД

Пациентите с локално авансирал НДРБД трябва да се оценяват за терапия на базата на туморната експресия на PD-L1, потвърдена чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).

Изследване за MMR при пациенти с рак на ендометриума

Пациентите с рак на ендометриума трябва да се оценяват за терапия на базата на MMR статуса на тумора, потвърден чрез валидиран тест (вж. точка 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза IMFINZI като монотерапия и IMFINZI като комбинирана терапия е представена в Таблица 1. IMFINZI се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с други терапевтични средства, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на терапевтичните средства за допълнителна информация.

**Таблица 1. Препоръчителна доза IMFINZI като монотерапия и като комбинирана терапия**

| **Показание** | **Препоръчителна доза IMFINZI** | **Продължителност на терапията** |
| --- | --- | --- |
| **Монотерапия** | | |
| Локално авансирал НДРБД | 10 mg/kg на всеки 2 седмици или 1 500 mg на всеки 4 седмициa | До прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максимално за 12 месецаб |
| ЛС‑ДРБД | 1 500 mg на всеки 4 седмициa | До прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или максимално за 24 месеца |
| ХЦК | 1 500 mg на всеки 4 седмициa | До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност |
| **Комбинирана терапия** | | |
| Операбилен НДРБД | 1 500 mgв в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за до 4 цикъла преди хирургична операция,  последвано от монотерапия с 1 500 mg на всеки 4 седмици за до 12 цикъла след хирургична операция. | Неоадювантна фаза: до прогресия на заболяването, което изключва дефинитивно хирургично лечение или неприемлива токсичност.  Адювантна фаза: до рецидив, неприемлива токсичност или максимум 12 цикъла след хирургична операция. |
| Метастатичен НДРБД | При химиотерапия с платина:  1 500 mgг в комбинация с тремелимумаб 75 mgг и химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици (21 дни) за 4 цикъла (12 седмици)  След химиотерапия с платина:  1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия и поддържащад терапия с пеметрексед, базирана на хистологията, на всеки 4 седмици  Пета доза тремелимумаб 75 mge,ж трябва да се приложи на седмица 16 заедно с IMFINZI | До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност |
| ЕС‑ДРБД | 1 500 mgз в комбинация с химиотерапияпрез 3 седмици (21 дни) за 4 цикъла,  последвано от 1 500 mg през 4 седмици като монотерапия | До прогресия на заболяването или неприемлива токсичност |
| РЖП | 1500 mgи в комбинация с химиотерапия на всеки 3 седмици (21 дни) до 8 цикъла,  последвано от 1500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия | До прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност |
| ХЦК | IMFINZI 1 500 mgй, приложен в комбинация с 300 mgй тремелимумаб като единична доза на Цикъл 1/Ден 1,  последвано от IMFINZI като монотерапия на всеки 4 седмици | Докато се наблюдава клинична полза или до неприемлива токсичност |
| Рак на ендометриума | 1 120 mgв комбинация с карбоплатин и паклитаксел на всеки 3 седмици (21 дни) за минимум 4 и до 6 цикъла,  последвани от IMFINZI 1 500 mgк на всеки 4 седмици като монотерапия (dMMR пациенти) или в комбинация с олапариб 300 mg два пъти дневно (pMMR пациенти) | До прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност |

a Пациенти с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на IMFINZI 10 mg/kg през 2 седмици или 20 mg/kg през 4 седмици като монотерапия до повишаване на теглото над 30 kg.

б Препоръчва се лечението на клинично стабилни пациенти с първоначални данни за прогресия на заболяването да се продължи до потвърждаване на прогресията.

в Пациентите с операбилен НДРБД и телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза IMFINZI 20 mg/kg според теглото си. В комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, дозата е 20 mg/kg на всеки 3 седмици (21 дни) преди хирургична операция, последвано от монотерапия с 20 mg/kg на всеки 4 седмици след хирургична операция до повишаване на теглото над 30 kg.

г Пациентите с метастатичен НДРБД с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на IMFINZI 20 mg/kg до повишаване на теглото над 30 kg. Пациентите с телесно тегло 34 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на тремелимумаб 1 mg/kg до повишаване на теглото над 34 kg.

д Имайте предвид поддържащо приложение на пеметрексед за пациенти с несквамозни тумори, получаващи лечение с пеметрексед и карбоплатин/цисплатин по време на етапа на химиотерапия, съдържаща платина.

е В случай на отлагане на приложението, пета доза тремелимумаб може да се приложи след Седмица 16 заедно с IMFINZI.

ж Ако пациентите получават по-малко от 4 цикъла на химиотерапия, съдържаща платина, останалите цикли на тремелимумаб (до общо 5) заедно с IMFINZI трябва да се прилагат по време на фазата след прием на платина-съдържаща химиотерапия.

з Пациентите с ЕС‑ДРБД с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си IMFINZI 20 mg/kg. В комбинация с доза химиотерапия на всеки 3 седмици (21 дни), последвано от 20 mg/kg на всеки 4 седмици като монотерапия до повишаване на теглото над 30 kg.

и Пациентите с РЖП с телесно тегло 36 kg или по-малко трябва да получават доза IMFINZI 20 mg/kg в зависимост от теглото. В комбинация с доза химиотерапия на всеки 3 седмици (21 дни), последвана от 20 mg/kg на всеки 4 седмици като монотерапия, докато теглото се увеличи над 36 kg.

й Пациентите с ХЦК с телесно тегло 30 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на IMFINZI 20 mg/kg, до повишаване на теглото над 30 kg. Пациентите с телесно тегло 40 kg или по-малко трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на тремелимумаб 4 mg/kg, до повишаване на теглото над 40 kg

к Пациентите с рак на ендометриума с телесно тегло 30 kg или по-малко по време на поддържащата фаза трябва да получават доза според теглото си, еквивалентна на 20 mg/kg IMFINZI, до повишаване на теглото над 30 kg.

Не се препоръчва повишаване или понижаване на дозата. Отлагане или преустановяване на лечението може да се наложи въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост, вижте Таблица 2.

Указания за овладяване на имуномедиирани и неимуномедиирани нежелани реакции са описани в Tаблица 2 (за справка вж. точка 4.4 за допълнителни препоръки относно овладяване, наблюдение и информация за оценката).

**Таблица 2. Изменения на терапията с IMFINZI или лечение с IMFINZI в комбинация с други продукти**

| **Нежелани реакции** | **Тежест**a | **Изменение на лечението** |
| --- | --- | --- |
| **Имуномедиирани нежелани реакции** | | |
| Имуномедииран пневмонит/интерстициална белодробна болест | Степен 2 | Oтлагане на дозата |
| Степен 3 или 4 | Трайно прекратяване |
| Имуномедииран хепатит | ALT или AST > 3 ‑ ≤ 5 x ГГН или общ билирубин >1,5 ‑ ≤ 3 x ГГН | Oтлагане на дозата |
| ALT или AST >5 - ≤10 x ГГН | Отлагане на IMFINZI и трайно прекратяване на тремелимумаб (когато е подходящо). |
| Едновременно ALT или AST > 3 x ГГН и общ билирубин > 2 x ГГНб | Трайно прекратяване |
| ALT или AST > 10 x ГГН  или  общ билирубин > 3 x ГГН |
| Имуномедииран хепатит при ХЦК (или вторично туморно засягане на черния дроб с патологични изходни стойности)в | ALT или AST > 2,5 - ≤ 5 x ИС и ≤ 20 x ГГН | Отлагане на дозата |
| ALT или AST > 5 - 7 x ИС и ≤ 20 x ГГН  или  едновременно ALT или AST 2,5 - 5 x ИС и ≤ 20 x ГГН и общ билирубин > 1,5 - < 2 x ГГНб | Oтлагане на IMFINZI и трайно прекратяване на тремелимумаб (когато е подходящо). |
| ALT или AST > 7 x ИС или > 20 ГГН, което от двете настъпи първо  или билирубин > 3 X ГГН | Трайно прекратяване |
| Имуномедииран колит или диария | Степен 2 | Отлагане на дозата |
| Степен 3 за монотерапия с IMFINZI | Отлагане на дозата |
| Степен 3 за IMFINZI + тремелимумаб | Трайно прекратяване на тремелимумабг |
| Степен 4 | Трайно прекратяване |
| Перфорация на черватад | Всяка степен | Трайно прекратяване |
| Имуномедииран хипертиреоидизъм, тиреоидит | Степен 2‑4 | Отлагане на дозата до клинична стабилност |
| Имуномедииран  хипотиреоидизъм | Степен 2‑4 | Без промени |
| Имуномедиирана  надбъбречна недостатъчност или хипофизит/хипопитуитаризъм | Степен 2‑4 | Отлагане на дозата до клинична стабилност |
| Имуномедииран  захарен диабет тип 1 | Степен 2‑4 | Без промени |
| Имуномедииран нефрит | Степен 2 със серумен креатинин >1,5‑3x (ГГН или изходното ниво) | Отлагане на дозата |
| Степен 3 със серумен креатинин >3x изходно ниво или >3‑6 x ГГН; Степен 4 със серумен креатинин >6 x ГГН | Трайно прекратяване |
| Имуномедииран обрив или дерматит (включително пемфигоид) | Степен 2 за >1 седмица | Отлагане на дозата |
| Степен 3 |
| Степен 4 | Трайно прекратяване |
| Имуномедииран миокардит | Степен 2-4 | Трайно прекратяване |
| Имуномедииран миозит/полимиозит/рабдомиолиза | Степен 2 или 3 | Отлагане на дозатае |
| Степен 4 | Трайно прекратяване |
| Реакции, свързани с инфузията | Степен 1 или 2 | Прекъсване или забавяне на скоростта на инфузията |
| Степен 3 или 4 | Трайно прекратяване |
| Инфекция | Степен 3 или 4 | Отлагане на дозата до клинична стабилност |
| Имуносвързана миастения гравис | Степен 2-4 | Прекратете приема окончателно |
| Имуносвързан трансверзален миелит | Всяка степен | Прекратете приема окончателно |
| Имуносвързан менингит | Степен 2 | Отлагане на дозата |
| Степен 3 или 4 | Прекратете приема окончателно |
| Имуносвързан енцефалит | Степен 2-4 | Прекратете приема окончателно |
| Имуносвързан синдром на Guillain-Barre | Степен 2-4 | Прекратете приема окончателно |
| Други имуномедиирани нежелани реакцииж | Степен 2 или 3 | Отлагане на дозата |
| Степен 4 | Трайно прекратяване |
| **Неимуномедиирани нежелани реакции** | | |
| Чиста аплазия на червените кръвни клетки (PRCA)з | Всяка степен | Трайно прекратяване |
| Други неимуномедиирани нежелани реакции | Степен 2 или 3 | Отлагане на дозата до ≤ Степен 1 или връщане към изходно ниво |
| Степен 4 | Трайно прекратяванеи |

a  Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.03. ALT: аланин аминотрансфераза; AST: аспартат аминотрансфераза; ГГН: горна граница на нормата. ИС – изходна стойност.

б За пациентите с алтернативна причина следвайте препоръките за повишена AST или ALT без едновременно повишаване на билирубина.

в Ако AST и ALT са по-ниски от или равни на ГГН на изходно ниво при пациенти с чернодробно засягане, отложете или трайно прекратете приема на дурвалумаб въз основа на препоръките за хепатит без чернодробно засягане.

г Трайно прекратете тремелимумаб при събитие от Степен 3; въпреки това лечението с дурвалумаб може да се възобнови след отшумяване на събитието.

д Нежеланата реакция е свързана само с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб.

е Трайно прекратете IMFINZI, ако нежеланата реакция не отшуми до ≤ Степен 1 в рамките на 30 дни или ако има признаци на респираторна недостатъчност.

ж Включва имунна тромбоцитопения, панкреатит, имуномедииран артрит, увеит, неинфекциозен цистит и ревматична полимиалгия.

з Нежеланата лекарствена реакция възниква само тогава, когато поддържащото лечение с олапариб се прилага в комбинация с IMFINZI, след лечение с IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина.

и С изключение на отклонения в лабораторните показатели Степен 4, за които решението за прекратяване трябва да се основава на придружаващите клинични признаци/симптоми и клиничната преценка.

В зависимост от тежестта на нежеланата реакция, IMFINZI и/или тремелимумаб трябва да бъде преуставен и да се приложат кортикостероиди (за справка вж. точка 4.4). След отлагане на приложението, IMFINZI и/или тремелимумаб може да се поднови в рамките на 12 седмици, ако нежеланите реакции се подобрят до степен ≤1 и дозата на кортикостероида се намали до ≤10 mg преднизон или еквивалент на ден. IMFINZI и тремелимумаб трябва трайно да се прекрати при повтарящи се Степен 3 (тежки или животозастрашаващи) имуномедиирани нежелани реакции и за всички имуномедиирани нежелани реакции степен 4 (животозастрашаващи), с изключение на ендокринопатии, които се контролират с хормонозаместителна терапия.

*Специални популации*

*Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥65 годишна възраст) (вж. точка 5.1).

*Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата IMFINZI при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят заключения относно тази популация (вж. точка 5.2).

*Чернодробно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата IMFINZI при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Данните при пациенти с тежко чернодробно увреждане са твърде ограничени, за да се направи заключение за тази популация (вж. точка 5.2).

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на IMFINZI при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени по отношение на НДРБД, ДКРБД, РЖП и ХЦК. Липсват данни. Извън неговите разрешени показания IMFINZI в комбинация с тремелимумаб е проучван при деца на възраст от 1 до 17 години с невробластом, солиден тумор и сарком, но резултатите от проучването не позволяват да се заключи, че ползите от подобна употреба превишават рисковете. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

IMFINZI е за интравенозно приложение. Той трябва да се прилага като разтвор за интравенозна инфузия в продължение на 1 час (вж. точка 6.6).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложението вижте точка 6.6.

*IMFINZI в комбинация с химиотерапия*

За НДРБД, ЕС-ДРБД и РЖП, когато IMFINZI се прилага в комбинация с химиотерапия, в деня на прилагане на дозата първо се прилага IMFINZI, последвано от химиотерапията в същия ден.

*IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина*

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, в деня на прилагане на дозата първо се прилага тремелимумаб, последвано от IMFINZI и след това химиотерапията, съдържаща платина в същия ден.

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с пета доза тремелимумаб и поддържаща терапия с пеметрексед на седмица 16, в деня на прилагане на дозата първо се прилага тремелимумаб, последвано от IMFINZI и след това поддържаща терапия с пеметрексед в същия ден.

IMFINZI, тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, се прилагат като отделни интравенозни инфузии. IMFINZI и тремелимумаб се прилагат в продължение на 1 час всеки от тях. За химиотерапията, съдържаща платина, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) относно информация за прилагане. За поддържаща терапия с пеметрексед, вижте кратката характеристика на продукта (КХП) относно информация за прилагане. За всяка инфузия трябва да се използват отделни инфузионни сакове и филтри.

По време на цикъл 1 тремелимумаб трябва да се следва от IMFINZI като се започне приблизително 1 час (максимум 2 часа) след края на инфузията с тремелимумаб. Инфузията с химиотерапия, съдържаща платина, трябва да започне приблизително 1 час (максимум 2 часа) след края на инфузията с IMFINZI. Ако липсват клинично значими проблеми по време на цикъл 1, тогава по преценката на лекаря следващите цикли на IMFINZI могат да се прилагат веднага след тремелимумаб и времевия период между края на инфузията с IMFINZI и началото на химиотерапията може да се намали до 30 минути.

*IMFINZI в комбинация с тремелимумаб*

За неоперабилен ХЦК, когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимумаб, в деня на прилагане на дозата първо се прилага тремелимумаб, последвано от IMFINZI на същия ден. IMFINZI и тремелимумаб се прилагат като отделни интравенозни инфузии. Вижте КХП за тремелимумаб относно информация за дозировката.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Вижте точка 4.2, Таблица 2 за препоръчителните изменения на лечението.

При съмнение за имуно-медиирани нежелани реакции трябва да се направи подходяща оценка, за да се потвърдят или изключат алтернативни етиологии. Въз основа на тежестта на нежеланата реакция, приложението на IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб трябва да се отложи или да се прекрати окончателно. Трябва да се започне лечение с кортикостероиди или ендокринна терапия. За събития, изискващи кортикостероидна терапия, и при подобрение до ≤ Степен 1, трябва да се започне намаляване на дозата на кортикостероида, което да продължи най-малко 1 месец. Обмислете увеличаване на дозата на кортикостероидите и/или използване на допълнителни системни имуносупресанти, ако е налице влошаване или няма подобрение.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на приложения продукт трябва точно да се документират.

Имуномедииран пневмонит

При пациенти, получаващи IMFINZI, IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, последвана от IMFINZI в комбинация с олапариб или в комбинация с химиотерапия, възниква имуномедииран пневмонит или интерстициална белодробна болест, определена като налагаща употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). При събития степен 2, трябва да се започне преднизон с първоначална доза 1–2 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от намаляване на дозата. При събития степен 3 или 4, трябва да се започне метилпреднизолон с първоначална доза 2–4 mg/kg/ден или еквивалент, последвано от намаляване на дозата.

*Пневмонит и радиационен пневмонит*

Радиационен пневмонит се наблюдава често при пациенти, получаващи лъчетерапия на белите дробове, като клиничната картина на пневмонит и радиационен пневмонит е много подобна. В проучването PACIFIC при пациенти, които са завършили лечение с най-малко 2 цикъла на съчетана химиолъчетерапия в рамките на 1 до 42 дни преди започване на проучваното лечение, пневмонит или радиационен пневмонит настъпва при 161 (33,9%) пациенти в групата, лекувана с IMFINZI, и при 58 (24,8%) в групата с плацебо, включително степен 3 (3,4% спрямо 3,0%) и степен 5 (1,1% спрямо 1,7%). В проучването AEGEAN при пациенти, които са получили следоперативна лъчетерапия (PORT), пневмонит и радиационен пневмонит възниква при 10‑ма (33,3%) пациенти в групата на лечение с IMFINZI и 3-ма (11,1%) пациенти в групата на плацебо, включително 2-ма пациенти с максимална степен 3 (6,7%) в групата на лечение с IMFINZI.

В проучването ADRIATIC, при пациенти, които са завършили химиолъчетерапия в рамките на 1 до 42 дни преди започване на проучваното лечение, пневмонит или радиационен пневмонит настъпва при 100 (38,2%) пациенти в групата на лечение с IMFINZI, и при 80 (30,2%) в групата на плацебо, включително степен 3 (3,1% спрямо 2,3%) и степен 5 (0,4% спрямо 0,0).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на пневмонит или радиационен пневмонит. Съмнението за пневмонит трябва да бъде потвърдено с рентгенографско образно изследване, за да се изключи друга инфекциозна и свързана с болестта етиология, и да се лекува според препоръките в точка 4.2.

Имуномедииран хепатит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия, възниква имуномедииран хепатит, дефиниран като налагащ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Проследявайте нивата на аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, общ билирубин и алкална фосфатаза преди започване на лечението и преди всяка следваща инфузия. Трябва да се има предвид и допълнително проследяване въз основа на клиничната оценка Имуномедиираният хепатит трябва да се лекува според препоръките в точка 4.2. Кортикостероиди трябва да се прилагат с първоначална доза 1–2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от намаляване на дозата, отнася се за всички степени.

Имуномедииран колит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия, възниква имуномедииран колит или диария, дефинирани като налагащи употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Нежелани реакции – перфорация на тънките черва и перфорация на дебелото черво, са съобщени при пациенти, получаващи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на колит/диария и перфорация на тънките черва и да се лекуват според препоръките в точка 4.2. Кортикостероиди трябва да се прилагат с първоначална доза 1–2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от намаляване, при степен 2–4. Консултирайте се незабавно с хирург при съмнение за каквато и да е степен на перфорация на червата.

Имуномедиирани ендокринопатии

*Имуномедииран хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит*

Имуномедииран хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит възникват при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия, като след хипертиреоидизъм може да последва хипотиреоидизъм (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за отклонения в изследванията на щитовидната функция преди и периодично по време на лечение и според показанията въз основа на клиничната оценка. Имуномедиираните хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм и тиреоидит трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2. При имуномедииран хипотиреоидизъм, започнете заместителна терапия с тиреоиден хормон, както е клинично показано при степен 2-4. При имуномедииран хипертиреоидизъм/тиреоидит, трябва да се приложи симптоматично лечение при степен 2-4.

*Имуномедиирана надбъбречна недостатъчност*

Имуномедиирана надбъбречна недостатъчност възниква при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. При симптоматична надбъбречна недостатъчност пациентите трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2. Кортикостероиди трябва да се прилагат с първоначална доза 1‑2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от намаляване на дозата и хормонално заместване, както е клинично показано при степен 2-4.

*Имуномедииран захарен диабет тип 1*

Имуномедииран захарен диабет тип 1, който първоначално може да се прояви като диабетна кетоацидоза, която да доведе до летален изход, ако не бъде открита навреме, възниква при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на захарен диабет тип 1. При симптоматичен захарен диабет тип 1 пациентите трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2. Може да се започне лечение с инсулин, както е клинично показано при степен 2-4.

*Имуномедииран хипофизит/хипопитуитаризъм*

Имуномедииран хипофизит или хипопитуитаризъм възниква при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на хипофизит или хипопитуитаризъм. При симптоматичен хипофизит или хипопитуитаризъм пациентите трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2. Кортикостероиди трябва да се прилагат с първоначална доза 1‑2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от намаляване на дозата и хормонално заместване, както е клинично показано при степен 2-4.

Имуномедииран нефрит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия, възниква имуномедииран нефрит, дефиниран като налагащ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за отклонения в изследванията на бъбречната функция преди и периодично по време на лечение с IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и да се лекуват според препоръките в точка 4.2. Кортикостероиди трябва да се прилагат с първоначална доза 1–2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от намаляване на дозата при степен 2-4.

Имуномедииран обрив

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия, възниква имуномедииран обрив или дерматит (включително пемфигоид), определен като налагащ употреба на системни кортикостероиди и без ясна алтернативна етиология (вж. точка 4.8). Събития като синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза са съобщавани при пациенти лекувани с PD-1 инхибитори. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на обрив или дерматит и да се лекуват според препоръките вточка 4.2. Кортикостероиди трябва да се прилагат с първоначална доза 1–2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от намаляване на дозата при степен 2 > 1 седмица или степен 3 и 4.

Имуномедииран миокардит

При пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия, възниква имуномедииран миокардит, който може да бъде летален (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуномедииран миокардит и да се лекуват според препоръките вточка 4.2. Кортикостероиди трябва да се прилагат с първоначална доза 2‑4 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от намаляване на дозата при степен 2–4. Ако няма подобрение в рамките на 2 до 3 дни въпреки кортикостероидите, своевременно започнете допълнителна имуносупресивна терапия. При отшумяване (степен 0), трябва да се започне намаляване на дозата на кортикостероида, което да продължи най-малко 1 месец.

Имуномедииран панкреатит

При пациенти, получаващи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, или в комбинация с химиотерапия, възниква имуномедииран панкреатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуномедииран панкреатит и да се лекуват според препоръките в точка 4.2.

Други имуномедиирани нежелани реакции

Като се има предвид механизмът на действие на IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, може да възникнат други потенциални имуномедиирани нежелани реакции. Следните нежелани реакции, свързани с имунната система, се наблюдават при пациентите, лекувани с IMFINZI монотерапия или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия: миастения гравис, трансверзален миелит, миозит, полимиозит, рабдомиолиза, менингит, енцефалит, синдром на Guillain-Barre, имунна тромбоцитопения, имуномедииран артрит, увеит, неинфекциозен цистит и ревматична полимиалгия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми и да се лекуват според препоръките в точка 4.2. Кортикостероиди трябва да се прилагат с първоначална доза 1‑2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, последвано от намаляване на дозата при степен 2–4.

Реакции, свързани с инфузията

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Тежки реакции, свързани с инфузията, се съобщават при пациенти, получаващи IMFINZI или IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, или в комбинация с химиотерапия (вж. точка 4.8). Реакциите, свързани с инфузията, трябва да се лекуват според препоръките в точка 4.2. При тежест степен 1 или 2, може да се обмисли използването на лекарства за премедикация за профилактика на последващи реакции, свързани с инфузията. При степен 3 или 4, овладейте тежките реакции, свързани с инфузията, според стандарта на лечебното заведение, подходящите ръководства, приложими в клиничната практика и/или указанията на общността.

Пациенти с предшестващо автоимунно заболяване

При пациенти с предшестващо автоимунно заболяване (АИЗ) данните от обсервационни проучвания предполагат увеличен риск от имуносвързани нежелани реакции след терапия с инхибитор на контролна точка в сравнение с пациенти без предшестващо АИЗ. Освен това често се наблюдават обостряния на основното АИЗ, но преобладаващата част от тях са леки и лечими.

Предпазни мерки, специфични за заболяването (РЖП)  
*Холангит и инфекции на жлъчните пътища*  
Холангитът и инфекциите на жлъчните пътища не са рядкост при пациенти с напреднал РЖП. Случаи на холангит се съобщават в TOPAZ-1 и в двете групи на лечение (14,5% [IMFINZI + химиотерапия] спрямо 8,2% [плацебо + химиотерапия]). Те са предимно във връзка с жлъчни стентове и не са имуномедиирани по етиология. Пациентите с РЖП (особено тези с жлъчни стентове) трябва да бъдат внимателно наблюдавани за развитие на холангит или инфекции на жлъчните пътища преди започване на лечението и редовно след това.

Предпазни мерки, специфични за лечението (IMFINZI в комбинация с олапариб при рак на ендометриума)

*Хематологична токсичност*

Съобщава се за чиста аплазия на червените кръвни клетки (PRCA) (вж. точка 4.8), когато се използва поддържащо лечение с олапариб в комбинация с IMFINZI,P след лечение с IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина. Ако PRCA е потвърдена, лечението с IMFINZI и олапариб трябва да бъде преустановено.

Съобщава се за автоимунна хемолитична анемия (AIHA), когато се използва поддържащо лечение с олапариб в комбинация с IMFINZI след лечение с IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина. Ако AIHA е потвърдена, лечението с IMFINZI и олапариб трябва да бъде преустановено.

*Метастатичен НДКРБД*

Има ограничени данни при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години), лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия на основата на платина (вж. точка 4.8 и 5.1). Препоръчва се внимателно обмисляне на потенциалната полза/риск от този режим на индивидуална основа.

Пациенти, изключени от клиничните проучвания

Пациенти със следните показатели са изключени от клиничните проучвания: функционален статус по ECOG ≥2 на изходно ниво; активно или документирано преди това автоимунно заболяване в рамките на 2 години от започване на проучването; анамнеза за имунен дефицит; анамнеза за тежки имуномедиирани нежелани реакции; заболявания, които налагат системна имуносупресия, с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди (≤10 mg/ден преднизон или еквивалент); неконтролирани интеркурентни заболявания; активна туберкулоза или хепатит B, или C, или HIV инфекция, или пациенти, получаващи жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на IMFINZI. При липсата на данни, дурвалумаб трябва да се използва с повишено внимание при тези популации след внимателна индивидуална преценка на потенциалното съотношение полза/риск.

Безопасността на съпътстващо профилактично облъчване на черепа (PCI) с IMFINZI при пациенти с ЕС‑ДРБД е неизвестна.

За повече информация относно критериите за изключване за всяко конкретно проучване вижте точка 5.1.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Употребата на системни кортикостероиди или имуносупресори преди започване на лечение с дурвалумаб, с изключение на физиологични дози системни кортикостероиди (≤10 mg/ден преднизон или еквивалент), не се препоръчва поради потенциалната им намеса във фармакодинамичната активност и ефикасност на дурвалумаб. Системни кортикостероиди или други имуносупресори обаче може да се използват след започване на лечение с дурвалумаб за лечение на свързаните с имунната система нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Не са провеждани официални проучвания с дурвалумаб за фармакокинетични (ФК) взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. Тъй като основните пътища на елиминиране на дурвалумаб са белтъчен катаболизъм чрез ретикуло-ендотелната система или таргетно медиирана диспозиция, не се очакват метаболитни взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. ФК взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ между дурвалумаб и химиотерапия е оценено в проучването CASPIAN и е показано, че съпътстващото лечение с дурвалумаб не повлиява ФК на етопозид, карбоплатин или цисплатин. Освен това, въз основа на популационен ФК анализ, съпътстващата химиотерапия не повлиява значимо ФК на дурвалумаб. ФК взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между дурвалумаб в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, са оценени в проучването POSEIDON и е показано, че при съпътстващото лечение липсват клинично значими ФК взаимодействия между тремелимумаб, дурвалумаб, nab-паклитаксел, гемцитабин, пеметрексед, карбоплатин или цисплатин. Освен това в проучването DUO-E експозицията на дурвалумаб е сходна в двете рамена на лечение, което показва, че няма клинично значими ФК взаимодействия от типа лекарство-лекарство между дурвалумаб и олапариб, въпреки че експозицията на олапариб не е измервана по време на проучването.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза дурвалумаб.

Бременност

Липсват данни от употребата на дурвалумаб при бременни жени. Въз основа на неговия механизъм на действие, дурвалумаб има потенциала да повлияе задържането на бременността, а в алогенен миши модел на бременност е доказано, че прекъсването на PD-L1 сигнализацията води до повишение на феталната загуба. Проучванията при животни с дурвалумаб не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Известно е, че човешкият IgG1 преминава през плацентарната бариера и преминаването на дурвалумаб през плацентата е потвърдено в проучвания при животни. Дурвалумаб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага при бременна жена, и не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза.

Кърмене

Не е известно дали дурвалумаб се екскретира в кърмата при хора. Наличните токсикологични данни при дългоопашати макаци показват ниски нива на дурвалумаб в кърмата на 28‑мия ден след раждането (вж. точка 5.3). При хора антитела може да се пренасят в кърмата, но потенциалът за абсорбция и увреждане на новороденото е неизвестен. Не може, обаче, да се изключи потенциален риск за кърменото дете. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати или избягва лечение с дурвалумаб като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечение за жената.

Фертилитет

Липсват данни относно потенциалните ефекти на дурвалумаб върху фертилитета при хора или животни.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Дурвалумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Резюме на профила на безопасност

*IMFINZI като монотерапия*

Безопасността на IMFINZI като монотерапия се основава на сборни данни при 4 642 пациенти с множество туморни видове. IMFINZI е прилаган в доза 10 mg/kg през 2 седмици, 20 mg/kg през 4 седмици или 1 500 mg през 4 седмици. Най-честите (> 10%) нежелани реакции са кашлица/продуктивна кашлица (18,1%), диария (15,1%), обрив (15,0%), артралгия (12,4%), пирексия (12,5%), коремна болка (11,8%), инфекции на горните дихателни пътища (11,8%), сърбеж (11,1%) и хипотиреоидизъм (11,6%). Най-честите (> 2%) NCI CTCAE степен ≥ 3 нежелани реакции са пневмония (3,4%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,5%).

Приложението на IMFINZI е прекратено поради нежелани реакции при 3,9% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, са пневмонит (1,1%) и пневмония (0,8%).

Приложението на IMFINZI е отложено или прекъснато поради нежелани реакции при 13,1% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до отлагане или прекъсване на приложението, са пневмония (2,3%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,0%).

Безопасността на IMFINZI като монотерапия при пациенти, лекувани за ХЦК, се базира на данни от 492 пациенти и е в съответствие с общия профил на безопасност в пула за монотерапия с IMFINZI (N = 4 642). Най-честите (> 10%) нежелани реакции са повишена аспартат аминотрансфераза (AST)/повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (20,3%), коремна болка (17,9%), диария (15,9%), сърбеж (15,4%) и обрив (15,2%). Най-честите (> 2%) степен ≥ 3 нежелани реакции са повишена AST/повишена ALT (8,1%) и коремна болка (2,2%).

Приложението на IMFINZI е преустановено поради нежелани реакции при 3,7% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са повишена AST/повишена ALT (0,8%) и хепатит (0,6%).

Приложението на IMFINZI е отложено или прекъснато поради нежелани реакции при 11,6% от пациентите. Най-честата нежелана реакция, водеща до отлагане на дозата или прекъсване на приложението, е повишена AST/повишена ALT (5,9%).

*IMFINZI в комбинация с химиотерапия*

Безопасността на IMFINZI, в комбинация с химиотерапия, се основава на сборни данни при 1 239 пациенти от 4 проучвания (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E и AEGEAN). Най-честите (> 10%) нежелани реакции са неутропения (42,3%), анемия (41,6%), умора (34,5%), гадене (34,4%), запек (25,9%), алопеция (24,1%), тромбоцитопения (23,4%), намален апетит (20,3%), обрив (19,2%), периферна невропатия (18%), диария (17,2%), левкопения (16,5%), повръщане (15,8%), коремна болка (15,2%), кашлица/продуктивна кашлица (12,2%), пруритус (12,1%), артралгия (12%), хипотиреоидизъм (11,5%), пирексия (11,1%) и повишена аспартат аминотрансфераза/аланин аминотрансфераза (10,9%). Най-честите (> 2%) NCI CTCAE степен ≥ 3 нежелани реакции са неутропения (26,9%), анемия (13,6%), тромбоцитопения (7,8%), левкопения (5,5%), умора (3,1%), пневмония (2,3%) и фебрилна неутропения (2,2%).

Приложението на IMFINZI е прекратено поради нежелани реакции при 5% от пациентите. Най-честите нежелани лекарствени реакции, водещи до прекратяване на лечението, са пневмонит (0,8%) и обрив (0,7%).

Приложението на IMFINZI е отложено или прекъснато поради нежелани реакции при 30,8% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до отлагане или прекъсване на приложението, са неутропения (14,0%), тромбоцитопения (5,4%), анемия (4,7%), левкопения (2,4%), повешена аспартат аминотрансфераза/аланин аминотрансфераза (2,0%), умора (1,6%), обрив (1,5%) и пневмонит (1,3%).

*IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина*

Безопасността на IMFINZI, прилаган в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, се базира на данни при 330 пациенти с метастатичен НДКРБД. Най-честите (> 20%) нежелани реакции са анемия (49,7%), гадене (41,5%), неутропения (41,2%), умора (36,1%), обрив (25,8%), тромбоцитопения (24,5%) и диария (21,5%). Най-честите (> 2%) NCI CTCAE степен ≥ 3 нежелани реакции са неутропения (23,9%), анемия (20,6%), пневмония (9,4%), тромбоцитопения (8,2%), левкопения (5,5%), умора (5,2%), повишена липаза (3,9%), повишена амилаза (3,6%), фебрилна неутропения (2,4%), колит (2,1%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,1%).

Приложението на IMFINZI е прекратено поради нежелани реакции при 8,5% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, са пневмония (2,1%) и колит (1,2%).

Приложението на IMFINZI е прекъсвано поради нежелани реакции при 49,4% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението, са неутропения (16,1%), анемия (10,3%), тромбоцитопения (7,3%), левкопения (5,8%), пневмония (5,2%), повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (4,8%), колит (3,3%) и пневмонит (3,3%).

*IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 300 mg*

Безопасността на IMFINZI, прилаган в комбинация с единична доза тремелимумаб 300 mg, се базира на сборните данни (ХЦК пул) при 462 пациенти с ХЦК от изпитването HIMALAYA и друго изпитване при пациенти с ХЦК, Изпитване 22. Най-честите (> 10%) нежелани реакции са обрив (32,5%), сърбеж (25,5%), диария (25,3%), болка в корема (19,7%), повишена AST (18,0%), повишена температура (13,9%), хипотиреоидизъм (13.0%), кашлица/продуктивна кашлица (10,8%), периферен оток (10,4%) и повишена липаза (10,0%) (вж. Таблица 4). Най-честите тежки нежелани реакции (NCI CTCAE степен ≥ 3) са повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (8,9%), повишена липаза (7,1%), повишена амилаза (4,3%) и диария (3,9%).

Най‑честите сериозни нежелани реакции са колит (2,6%), диария (2,4%), пневмония (2,2%) и хепатит (1,7%).

Честотата на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е 6,5%. Най-честите нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са хепатит (1,5%) и повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (1,3%).

Тежестта на нежеланите лекарствени реакции е оценена на базата на CTCAE, определени като степен 1 = лека, степен 2 = умерена, степен 3 = тежка, степен 4 = животозастрашаваща и степен 5 = смърт.

*IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, последвано от IMFINZI в комбинация с олапариб 300 mg два пъти дневно*

Безопасността на IMFINZI, прилаган в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, последвано от IMFINZI в комбинация с олапариб 300 mg два пъти дневно, се основава на данни от 238 пациенти с рак на ендометриума. Най-честите (> 20%) нежелани реакции са анемия (61,8%), гадене (54,6%), умора (54,2%), периферна невропатия (51,7%), алопеция (50,8%), неутропения (39,5%), запек (32,8%), тромбоцитопения (29,8%), диария (28,2%), повръщане (25,6%), артралгия (24,4%), обрив (23,5%), коремна болка (23,5%), намален апетит (23,1%) и левкопения (20,2%).

Най-честите нежелани реакции (> 2%) NCI CTCAE степен ≥ 3 са неутропения (25,2%), анемия (23,5%), левкопения (6,7%), тромбоцитопения (5,9%), умора (5,5%), фебрилна неутропения (3,4%), гадене (2,9%), повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансфераза (2,9%) и периферна невропатия (2,5%).

IMFINZI е преустановен при 4,6% от пациентите. Най-честата нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението, е пневмонит (1,7%).

IMFINZI е прекъснат при 38,2% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението, са анемия (13,4%), тромбоцитопения (11,8%), неутропения (10,1%), левкопения (2,9%), хипотиреоидизъм (2,1%) и инфекция на горните дихателни пътища (2,1%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 3 е изброена честотата на нежелани реакции от сборната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI (N=4 642), при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с химиотерапия (N=1 239) и при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, последвано от IMFINZI в комбинация с олапариб (химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб) (N=238). Освен ако не е посочено друго, в Таблица 4 е изброена честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина, в проучването POSEIDON (N=330) и при пациенти, лекувани с IMFINZI, в комбинация с единична доза тремелимумаб 300 mg, в ХЦК пула (N=462). Нежеланите реакции са изброени според системо‑органния клас по MedDRA. В рамките на всеки системо‑органен клас нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща честота. Съответната категория по честота за всяка НЛР е определена като: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланитереакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

**Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с IMFINZI**

|  | **Монотерапия с IMFINZI** | **IMFINZI, комбиниран с химиотерапия** | **Химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб\*** |
| --- | --- | --- | --- |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Инфекции и инфестации** | | | |
| Много чести | Инфекции на горните дихателни пътищаa |  | Инфекция на горните дихателни пътищаа |
| Чести | Пневмонияб,в, грип, орална кандидоза, инфекции на зъбите и меките тъкани в устатаг | Пневмонияб,в, инфекции на горните дихателни пътищаa, инфекции на зъбите и меките тъкани в устатаг | Пневмония, орална кандидоза, инфекции на зъбите и меките тъкани в устатаг |
| Нечести |  | Орална кандидоза, грип | Грип |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** | |  | |
| Много чести |  | Анемия, левкопенияд, неутропенияе, тромбоцитопенияж | Анемияз, левкопенияз, неутропенияз, тромбоцитопенияз |
| Чести |  | Фебрилна неутропения | Чиста аплазия на червените кръвни клетки, фебрилна неутропенияз, лимфопенияи |
| Нечести | Имунна тромбоцитопенияв | Панцитопенияв | Панцитопенияз |
| Редки |  | Имунна тромбоцитопения |  |
| **Нарушения на имунната система** | | | |
| Чести |  |  | Свръхчувствителности,й |
| **Нарушения на ендокринната система** | |  | |
| Много чести | Хипотиреоидизъмк | Хипотиреоидизъмк | Хипотиреоидизъм |
| Чести | Хипертиреоидизъмл | Хипертиреоидизъмл | Хипертиреоидизъм,  тиреоидит |
| Нечести | Тиреоидитм, надбъбречна недостатъчност, хипофизит/хипопитуитаризъм, захарен диабет тип 1 | Надбъбречна недостатъчност, захарен диабет тип 1, хипофизит/хипопитуитари  зъм, тиреоидитм |  |
| Редки | Безвкусен диабет |  |  |
| **Нарушения на очите** | |  | |
| Нечести |  | Увеит | Увеит |
| Редки | Увеит |  |  |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | | | |
| Много чести |  | Намален апетит | Намален апетитз |
| **Нарушения на нервната система** | |  | |
| Много чести |  | Периферна невропатиян | Периферна невропатия, замаяности, главоболиеи, дисгеузияи,о |
| Нечести | Миастения гравис, енцефалитв,п | Миастения гравис |  |
| Редки | Менингит | Неинфекциозен енцефалитп |  |
| С неизвестна честота | Синдром на Guillain-Barré, трансверзален миелитр |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Съдови нарушения** | | | |
| Чести |  |  | Венозни тромбоемболитични събитияи,с |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Сърдечни нарушения** | | | |
| Нечести | Миокардит |  |  |
| Редки |  | Миокардитв |  |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | | | |
| Много чести | Кашлица/продуктивна кашлица | Кашлица/продуктивна кашлица | Кашлица/продуктивна кашлица,  диспнеяи,т |
| Чести | Пневмонитв,у, дисфония | Пневмонитв,у, дисфония | Пневмонит, дисфония |
| Нечести | Интерстициална белодробна болест | Интерстициална белодробна болеств | Интерстициална белодробна болест |
| **Стомашно-чревни нарушения** | | | |
| Много чести | Диария, коремна болкаф | Диария, коремна болкаф, запек, гадене, повръщане | Диария, коремна болкаф, запекз, гаденез, повръщанез, стоматитз |
| Чести |  | Стоматитх, колитц | Диспепсияи, колитц |
| Нечести | Колитв,ц, панкреатитч | Панкреатитч |  |
| Редки | Цьолиакияр | Цьолиакияр |  |
| **Хепатобилиарни нарушения** | | |  |
| Много чести |  | Повишена аспартат аминотрансфераза или повишена аланин аминотрансферазаш | Повишена аспартат аминотрансфераза или повишена аланин аминотрансфераза |
| Чести | Хепатитв,щ, Повишена аспартат аминотрансфераза или повишена аланин аминотрансферазав,ш | Хепатитв,щ |  |
| Нечести |  |  | Хепатитщ |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | | |  |
| Много чести | Обриваа, сърбеж | Обриваа, алопеция, сърбеж | Обриваа, алопецияз, сърбеж |
| Чести | Нощни изпотявания | Дерматит | Дерматитбб |
| Нечести | Дерматит, псориазис, пемфигоидвв | Пемфигоидвв, нощни изпотявания, псориазис | Нощни изпотявания |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** | | | |
| Много чести | Артралгия | Артралгия | Артралгияз, миалгия |
| Чести | Миалгия | Миалгия |  |
| Нечести | Миозитгг, имуномедииран артритдд | Имуномедииран артритдд, миозит | Миозит |
| Редки | Полимиозитее, ревматична полимиалгия | Ревматична полимиалгияжж | Ревматична полимиалгияжж |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | | | |
| Много чести |  |  | Повишен креатинин в кръвта |
| Чести | Повишен креатинин в кръвта, дизурия | Повишен креатинин в кръвта, дизурия | Дизурия |
| Нечести | Нефритзз ,неинфекциозен цистит | Неинфекциозен цистит, нефритзз | Неинфекциозен циститз |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | | |  |
| Много чести | Пирексия | Пирексия, умораии | Пирексия, умораз, периферен отокйй |
| Чести | Периферен отокйй | Периферен отокйй |  |
| **Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции** | | |  |
| Чести | Реакция, свързана с инфузиятакк | Реакция, свързана с инфузиятакк | Реакция, свързана с инфузията |

Честотата на нежеланите реакции може да не се дължи изцяло само на дурвалумаб, а да се дължи на основното заболяване или на други лекарствени продукти, използвани в комбинация.

\* oбщо проучване на лечението с до шест 21-дневни цикъла на химиотерапия, съдържаща платина, в комбинация с IMFINZI, последвано от IMFINZI в комбинация с олапариб.

a включва ларингит, назофарингит, перитонзиларен абсцес, фарингит, ринит, синузит, тонзилит, трахеобронхит и инфекция на горните дихателни пътища.

б включва пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония, аденовирусна пневмония, бактериална пневмония, цитомегаловирусна пневмония, пневмония, причинена от *Haemophilus*, пневмококова пневмония, стрептококова пневмония, пневмония, причинена от *Candida*, и пневмония, причинена от *Legionella*

в включително летален изход.

г включва гингивит, орална инфекция, периодонтит, дентален пулпит, зъбен абсцес и зъбна инфекция.

д включва левкопения и намален брой на левкоцитите.

е включва неутропения и намален брой на неутрофилите.

ж включва тромбоцитопения и намален брой на тромбоцитите.

з нежеланата реакция се отнася само за НЛР при химиотерапия в проучването DUO-E.

и нежеланата реакция се отнася само за НЛР на олапариб в проучването DUO-E.

й включва лекарствена свръхчувствителност и свръхчувствителност.

к включва автоимунен хипотиреоидизъм, хипотиреоидизъм, имуномедииран хипотиреоидизъм, повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта.

л включва хипертиреоидизъм, болест на Graves, имуномедииран хипертиреоидизъм и намален тиреостимулиращ хормон в кръвта.

м включва автоимунен тиреоидит, имуномедииран тиреоидит, тиреоидит и подостър тиреоидит.

н включва периферна невропатия, парестезия и периферна сензорна невропатия.

о включва дисгеузия и нарушение на вкуса.

п включва енцефалит, автоимунен енцефалит, имуномедииран енцефалит и неинфекциозен енцефалит.

р събитията са съобщени от постмаркетингови данни.

с включва дълбока венозна тромбоза, емболия, венозна емболия, тазова венозна тромбоза, повърхностна венозна тромбоза и тромбоза.

т включва диспнея и диспнея при усилие.

у включва пневмонит и имуномедиирано белодробно заболяване.

ф включва коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и болка в хълбока.

х включва стоматит и възпаление на лигавиците.

ц включва колит, ентерит, ентероколит, имуномедииран ентероколит и проктит.

ч включва панкреатит, остър панкреатит и имуномедииран панкреатит.

ш включва повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими и повишени трансаминази.

щ включва хепатит, автоимунен хепатит, токсичен хепатит, остър хепатит, хепатотоксичност, имуномедииран хепатит и хепатална цитолиза.

аа включва еритематозен обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив, пустулозен обрив, еритем, екзема и обрив.

бб включва дерматит и имуномедииран дерматит.

вв  включва пемфигоид, булозен дерматит и пемфигус. Честотата на съобщаване от завършени и текущи клинични проучвания е „нечести“.

гг включва миозит и рабдомиолиза.

дд включва автоимунен артрит, имуномедииран артрит, полиартрит и ревматоиден артрит.

ее полимиозит (с летален изход) е наблюдаван при един пациент, лекуван с IMFINZI в едно текущо спонсорирано клинично проучване извън сборните данни.

жж не се наблюдава в сборни данни за IMFINZI+химиотерапия или в набора от данни за химиотерапия, съдържаща платина+IMFINZI+олапариб, но се наблюдава в други клинични проучвания, спонсорирани от AstraZeneca.

зз включва автоимунен нефрит, тубулоинтерстициален нефрит, нефрит, гломерулонефрит, мембранозен гломерулонефрит и имуномедииран нефрит.

ии включва умора и астения.

йй включва периферен оток и периферно подуване.

кк включва реакция, свързана с инфузията, и уртикария с начало в деня на приложение или 1 ден след приложението.

**Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб**

|  | **IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина** | **IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 300 mg** |
| --- | --- | --- |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Инфекции и инфестации** | | | | |
| Много чести | Инфекции на горните дихателни пътищаa, Пневмонияб | |  | |
| Чести | Грип, орална кандидоза | | Инфекции на горните дихателни пътищаa, пневмонияб, грип, инфекции на зъбите и меките тъкани в устатав | |
| Нечести | Инфекции на зъбите и меките тъкани в устатав | | Орална кандидоза | |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** | | | | |
| Много чести | Анемияг, неутропенияг,д, тромбоцитопенияг,е, левкопенияг,ж | |  | |
| Чести | Фебрилна неутропенияг, панцитопенияг | |  | |
| Нечести | Имунна тромбоцитопения | |  | |
| С неизвестна честота |  | | Имунна тромбоцитопенияз | |
| **Нарушения на ендокринната система** | | | | |
| Много чести | Хипотиреоидизъми | | Хипотиреоидизъми | |
| Чести | Хипертиреоидизъмй, надбъбречна недостатъчност, хипопитуитаризъм/ хипофизит, тиреоидитк | | Хипертиреоидизъмй, тиреоидитк, надбъбречна недостатъчност | |
| Нечести | Безвкусен диабет, захарен диабет тип 1 | | Хипопитуитаризъм/ хипофизит | |
| С неизвестна честота |  | | Безвкусен диабетз, захарен диабет тип 1з | |
| **Нарушения на очите** | | | | |
| Нечести | Увеит | |  | |
| Редки |  | | Увеитз | |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | | | | |
| Много чести | Намален апетитг | |  | |
| **Нарушения на нервната система** | | | | |
| Чести | | Периферна невропатияг,л | |  |
| Нечести | Енцефалитм | | Миастения гравис, менингит | |
| С неизвестна честота | Миастения грависн, синдром на Guillain-Barréн, менингитн, трансверзален миелито | | Синдром на Guillain-Barréз, енцефалитз, трансверзален миелито | |
| **Сърдечни нарушения** | | | | |
| Нечести | Миокардитп | | Миокардит | |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | | | | |
| Много чести | Кашлица/продуктивна кашлица | | Кашлица/продуктивна кашлица | |
| Чести | Пневмонитр, дисфония | | Пневмонитр | |
| Нечести | Интерстициална белодробна болест | | Дисфония, интерстициална белодробна болест | |
| **Стомашно-чревни нарушения** | | | | |
| Много чести | Гаденег, диария, запекг, повръщанег | | Диария, коремна болкас | |
| Чести | Стоматитг, т, повишена амилаза, коремна болкас, повишена липаза, колиту, панкреатитф | | Повишена липаза, повишена амилаза, колиту, панкреатитф | |
| Редки | Цьолиакиян | | Цьолиакияз | |
| С неизвестна честота | Перфорация на тънките черван, перфорация на дебелото червон | | Перфорация на тънките черваз, перфорация на дебелото червоз | |
| **Хепатобилиарни нарушения** | | | | |
| Много чести | Повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансферазах | | Повишена аспартат аминотрансфераза/повишена аланин аминотрансферазах | |
| Чести | Хепатитц | | Хепатитц | |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | | | | |
| Много чести | Алопецияг, обривч, сърбеж | | Обривч, сърбеж | |
| Чести |  | | Дерматитш, нощни изпотявания | |
| Нечести | Дерматит, нощни изпотявания, пемфигоид | | Пемфигоид | |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** | | | | |
| Много чести | Артралгия | |  | |
| Чести | Миалгия | | Миалгия | |
| Нечести | Миозитщ, полимиозитщ, имуномедииран артритн | | Миозитщ, полимиозитщ, имуномедииран артрит, ревматична полимиалгия | |
| С неизвестна честота | Ревматична полимиалгиян | |  | |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | | | | |
| Чести | Повишен креатинин в кръвта, дизурия | | Повишен креатинин в кръвта, дизурия | |
| Нечести | Нефрит, неинфекциозен цистит | | Нефритаа | |
| С неизвестна честота |  | | Неинфекциозен циститз | |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | | | | |
| Много чести | Умораг, пирексия | | Пирексия, периферен отокбб | |
| Чести | Периферен отокбб | |  | |
| **Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции** | | | | |
| Чести | Реакция, свързана с инфузиятавв | | Реакция, свързана с инфузиятавв | |

a включва ларингит, назофарингит, фарингит, ринит, синузит, тонзилит, трахеобронхит и инфекция на горните дихателни пътища.

б включва пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, пневмония и бактериална пневмония.

в включва периодонтит, дентален пулпит, зъбен абсцес и зъбна инфекция.

г нежеланата реакция се отнася само до НЛР на химиотерапията в проучването Poseidon.

д включва неутропения и намален брой неутрофили.

е включва намален брой тромбоцити и тромбоцитопения.

ж включва левкопения и намален брой бели кръвни клетки.

з нежеланата реакция не е наблюдавана в ХЦК пула, но е съобщена при пациенти, лекувани с IMFINZI или с IMFINZI + тремелимумаб в клинични проучвания, с възложител AstraZeneca.

и включва повишен тиреостимулиращ хормон в кръвта, хипотиреоидизъм и имуномедииран хипотиреоидизъм.

й включва намален тиреостимулиращ хормон в кръвта и хипертиреоидизъм.

к включва автоимунен тиреоидит, имуномедииран тиреоидит, тиреоидит и подостър тиреоидит.

л включва периферна невропатия, парестезия и периферна сензорна невропатия.

м включва енцефалит и автоимунен енцефалит.

н нежеланата реакция не е наблюдавана в проучването POSEIDON, но е съобщена при пациенти, лекувани с IMFINZI или IMFINZI+тремелимумаб, в клинични проучвания извън набора данни на POSEIDON.

о съобщава се в проучвания извън проучването POSEIDON и пула на ХКЦ.

п  включва автоимунен миокардит.

Р включва имуномедииран пневмонит и пневмонит.

с включва болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и болка в хълбока.

т включва възпаление на лигавицата и стоматит.

у включва колит, ентерит и ентероколит.

ф включва автоимунен панкреатит, панкреатит и остър панкреатит.

х включва повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими и повишени трансаминази.

ц включва автоимунен хепатит, хепатит, хепатоцелуларно увреждане, хепатотоксичност, остър хепатит и имуномедииран хепатит.

ч  включва екзема, еритем, обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, сърбящ обрив и пустулозен обрив.

ш включва дерматит и имуномедииран дерматит.

щ включва рабдомиолиза, миозит и полимиозит.

аа включва автоимунен нефрит и имуномедииран нефрит.

бб включва периферен оток и периферно подуване.

вв включва реакция, свързана с инфузията, и уртикария.

Описание на избрани нежелани реакции

IMFINZI се свързва с имуномедиирани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежките реакции, отшумяват след започване на подходящо медикаментозно лечение и/или изменения на лечението. Данните за следните имуномедиирани нежелани реакции отразяват комбинирана база данни за безопасност на IMFINZI като монотерапия от 4 642 пациенти, която включва проучванията PACIFIC, HIMALAYA и ADRIATIC и допълнителни проучвания при пациенти с различни солидни тумори с показания, за които дурвалумаб не е одобрен. Във всички проучвания IMFINZI е прилаган с доза 10 mg/kg през 2 седмици, 20 mg/kg през 4 седмици или 1 500 mg през 3 или 4 седмици. Подробности за значими нежелани реакции на IMFINZI, когато се прилага в комбинация с химиотерапия, са дадени, ако са забелязани клинично значими разлики в сравнение с IMFINZI като монотерапия.

Данните за следните имуномедиирани нежелани реакции са базирани също на 2 280 пациенти, получаващи IMFINZI 20 mg/kg на всеки 4 седмици в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg или IMFINZI 1 500 mg в комбинация с тремелимумаб 75 mg на всеки 4 седмици. Подробности за значимите нежелани реакции за IMFINZI, когато се прилага с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, са представени, ако са отбелязани клинично значими разлики в сравнение с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб.

Данните за следните имуномедиирани нежелани реакции отразяват също комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб 300 mg от 462 пациенти с ХЦК (ХЦК пул). В тези две проучвания IMFINZI е прилаган при доза 1 500 mg в комбинация с тремелимумаб 300 mg на всеки 4 седмици.

Насоките за лечение на тези нежелани реакции са описани в точка 4.2 и точка 4.4.

*Имуномедииран пневмонит*

В комбинираната база данни за профила на безопасност при монотерапия с IMFINZI (n=4 642 различни видове тумори) имуномедииран пневмонит възниква при 147 (3,2%) пациенти, включително степен 3 при 37 (0,8%) пациенти, степен 4 при 2 (<0,1%) пациенти, и степен 5 при 10 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до поява е 56 дни (диапазон: 1-1 308 дни). Сто и четиринадесет от 147-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден) и 4-ма пациенти са получили също други имуносупресори, включително инфликсимаб и циклоспорин. IMFINZI е преустановен при 60 пациенти. Симптомите отшумяват при 85 пациенти.

Имуномедииран пневмонит възниква по-често при пациенти участвали в проучването PACIFIC, които са завършили съчетана химиолъчетерапия в рамките на 1 до 42 дни преди започване на проучваното лечение (10,7%), отколкото при останалите пациенти в комбинираната база данни за безопасност (1,0%).

В проучването PACIFIC (n=475 в рамото с IMFINZI и n=234 в рамото с плацебо) имуномедииран пневмонит възниква при 47 (9,9%) пациенти в групата, лекувана с IMFINZI, и при 14 (6,0%) пациенти в групата на плацебо, включително степен 3 при 9 (1,9%) пациенти на IMFINZI спрямо 6 (2,6%) пациенти на плацебо и степен 5 (летален изход) при 4 (0,8%) пациенти на IMFINZI спрямо 3 (1,3%) пациенти на плацебо. Медианата на времето до поява в групата, лекувана с IMFINZI, е 46 дни (диапазон: 2-342 дни) спрямо 57 дни (диапазон: 26-253 дни) в групата на плацебо. В групата, лекувана с IMFINZI, всички пациенти получили системни кортикостероиди, включително 30 пациенти, които са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден), а 2-ма пациенти са получили също инфликсимаб. В групата на плацебо, всички пациенти са получили системни кортикостероиди, включително 12 пациенти, които са получили лечение с високи дози кортикостероиди и 1 пациент, който е получил циклофосфамид и такролимус. Симптомите отшумяват при 29 пациенти в групата, лекувана с IMFINZI, спрямо 6 в групата на плацебо.

В проучването ADRIATIC при пациенти с ЛС-ДРБД (n=262 в рамото с IMFINZI и n=265 в рамото на плацебо), имуномедииран пневмонит възниква при 31 (11,8%) пациенти в групата на лечение с IMFINZI, и при 8 (3,0%) пациенти в групата на плацебо, включително степен 3 при 5 (1,9%) пациенти на IMFINZI спрямо 1 (0,4%) пациент на плацебо и степен 5 (летален изход при 1 (0,4%) пациент на IMFINZI. Медианата на времето до поява в групата на лечение с IMFINZI, е 55 дни (диапазон: 1-375 дни) спрямо 65,5 дни (диапазон: 24-124 дни) в групата на плацебо. В групата на лечение с IMFINZI, всички пациенти са получили системни кортикостероиди, включително 25 пациенти, които са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден), а 1 пациент е получил също инфликсимаб. В плацебо групата всички пациенти са получили системни кортикостероиди, включително 7 пациенти, които са получили лечение с високи дози кортикостероиди. Симптомите отшумяват при 18 пациенти в групата на лечение с IMFINZI, спрямо 3 в групата на плацебо.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедииран пневмонит възниква при 86 (3,8%) пациенти, включително степен 3 при 30 (1,3%) пациенти, степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент и степен 5 (летална) при 7 (0,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 8 - 912 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 79 от 86-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Седем пациенти са получили също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 39 пациенти. Отзвучаване настъпва при 51 пациента.

В ХЦК пула (n=462) имуномедииран пневмонит възниква при 6 (1,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент и степен 5 (летална) при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 29 дни (диапазон: 5-774 дни). Шестима пациенти са получили системни кортикостероиди, а 5 от 6-имата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Един пациент е получил също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 2 пациенти. Отзвучаване настъпва при 3 пациенти.

В проучването DUO-E от 238 пациенти, лекувани с химиотерапия, съдържаща платина, в комбинация с IMFINZI, последвано от IMFINZI в комбинация с олапариб (рамо на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб) имуномедииран пневмонит възниква при 5 (2,1%) пациенти, включително степен 3 при 3 (1,3%) пациенти. Медианата на времето до поява е 85 дни (диапазон: 65–321 дни). Пет пациенти са получили системни кортикостероиди, включително 4 пациенти, които са получили лечение с висока доза кортикостероид (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Отзвучаване настъпва при всички 5 пациенти.

*Имуномедииран хепатит*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедииран хепатит възниква при 120 (2,6%) пациенти, включително степен 3 при 70 (1,5%) пациенти, степен 4 при 9 (0,2%) пациенти и степен 5 (летален изход) при 6 (0,1%) пациенти. Медианата на времето до поява е 36 дни (диапазон: 1-644 дни). Деветдесет и четири от 120-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Девет пациенти са получили също лечение с други имуносупресори, включително микофенолат. IMFINZI е преустановен при 30 пациенти. Симптомите отшумяват при 56 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедииран хепатит възниква при 80 (3,5%) пациенти, включително степен 3 при 48 (2,1%) пациенти, степен 4 при 8 (0,4%) пациенти и степен 5 (летална) при 2 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 36 дни (диапазон: 1 - 533 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 68 от 80-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Осем пациенти са получили също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 27 пациенти. Отзвучаване настъпва при 47 пациенти.

В ХЦК пула (n=462) имуномедииран хепатит възниква при 34 (7,4%) пациенти, включително степен 3 при 20 (4,3%) пациенти, степен 4 при 1 (0,2%) пациент и степен 5 (летална) при 3 (0,6%) пациенти. Медианата на времето до началото е 29 дни (диапазон: 13-313 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 32 от 34-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Девет пациенти са получили също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 10 пациенти. Отзвучаване настъпва при 13 пациенти.

*Имуномедииран колит*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедииран колит или диария възникват при 79 (1,7%) пациенти, включително степен 3 при 15 (0,3%) пациенти и степен 4 при 2 (<0,1%) пациенти. Медианата на времето до поява е 72 дни (диапазон: 1‑920 дни). Петдесет и пет от 79 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Петима пациенти са получили също лечение с други имуносупресори, включително инфликсимаб и микофенолат. IMFINZI е преустановен при 15 пациенти. Симптомите отшумяват при 54 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедииран колит или диария възниква при 167 (7,3%) пациенти, включително степен 3 при 76 (3,3%) пациенти и степен 4 при 3 (0,1%) пациенти. Медианата на времто до началото е 57 дни (диапазон: 3 – 906 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 151 от 167-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Двадесет и двама пациенти са получили също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 54 пациенти. Отзвучаване настъпва при 141 пациенти.

Перфорация на тънките черва и перфорация на дебелото черво са съобщени нечесто при пациенти, получаващи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб.

В ХЦК пула (n=462) имуномедииран колит или диария възникват при 31 (6,7%) пациенти, включително степен 3 при 17 (3,7%) пациенти. Медианата на времето до началото е 23 дни (диапазон: 2-479 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 28 от 31 пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Четирима пациенти са получили също и други имуносупресори. Лечението е прекратено при 5 пациенти. Отзвучаване настъпва при 29 пациенти.

Перфорация на тънките черва се наблюдава при пациенти, получаващи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, (рядко) в проучвания извън обединените данни при ХЦК.

*Имуномедиирани ендокринопатии*

*Имуномедииран хипотиреоидизъм*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедииран хипотиреоидизъм възниква при 384 (8,3%) пациенти, включително степен 3 при 7 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до поява е 90,5 дни (диапазон: 1-951 дни). От 384 пациенти 379 пациенти са получили хормонозаместителна терапия и 7 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден) за имуномедииран хипотиреоидизъм. Един от пациентите е преустановил IMFINZI поради имуномедииран хипотиреоидизъм. Отзвучаване настъпва при 79 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2280), имуномедииран хипотиреоидизъм възниква при 209 (9,2%) пациенти, включително степен 3 при 6 (0,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 85 дни (диапазон: 1 – 624 дни). Тринадесет пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от 13-имата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при 3 пациенти. Отзвучаване настъпва при 52 пациенти. Имуномедиираният хипотиреоидизъм се предшества от имуномедииран хипертиреоидизъм при 25 пациенти или имуномедииран тиреоидит при 2 пациенти.

В ХЦК пула (n=462) имуномедииран хипотироидизъм възниква при 46 (10,0%) пациенти. Медианата на времето до началото е 85 дни (диапазон: 26-763 дни). Един пациент е получил лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Всички пациенти се нуждаят от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия. Отзвучаване настъпва при 6 пациенти. Имуномедиираният хипотироидизъм се предшества от имуномедииран хипертироидизъм при 4 пациенти.

*Имуномедииран хипертиреоидизъм*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедииран хипертиреоидизъм възниква при 76 (1,6%) пациенти. Медианата на времето до поява е 43 дни (диапазон: 1‑253 дни). Седемдесет и един от 76 пациенти са получили медикаментозно лечение (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета‑блокер), 15 пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от 15-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Един пациент е преустановил IMFINZI поради имуномедииран хипертиреоидизъм. Симптомите отшумяват при 62 пациенти. Тридесет и един пациенти са получили хипотиреоидизъм след хипертиреоидизма.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедииран хипертиреоидизъм възниква при 62 (2,7%) пациенти, включително степен 3 при 5 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до началото е 33 дни (диапазон: 4-176 дни). Осемнадесет пациенти са получили системни кортикостероиди, а 11 от 18-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Петдесет и трима пациенти са имали нужда от друга терапия (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокер). Един пациент е прекратил лечението поради хипертиреоидизъм. Отзвучаване настъпва при 47 пациенти.

В ХЦК пула (n=462) имуномедииран хипертироидизъм възниква при 21 (4,5%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 30 дни (диапазон: 13-60 дни). Четирима пациенти са получили системни кортикостероиди и всичките четирима пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Двадесет пациенти са се нуждаели от друга терапия (тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета-блокер). Един пациент е прекратил лечението поради хипертироидизъм. Отзвучаване настъпва при 17 пациенти.

*Имуномедииран тиреоидит*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедииран тиреоидит възниква при 21 (0,5%) пациенти, включително при 2-ма (<0,1%) пациенти със степен 3. Медианата на времето до поява е 57 дни (диапазон: 14-217 дни). От 21 пациенти, 18 пациенти получават хормонозаместителна терапия, и 3 пациенти получават висока доза кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Един пациент е преустановил IMFINZI поради имуномедииран тиреоидит. Отзвучаване настъпва при 8 пациенти. Петима пациенти са получили хипотиреоидизъм след тиреоидита.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедииран тироидит възниква при 15 (0,7%) пациенти, включително степен 3 при 1 (<0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 57 дни (диапазон: 22-141 дни). Петима пациенти са получили системни кортикостероиди, а 2 от 5-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Тринадесет пациенти се нуждаят от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия, тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил, перхлорат, калциев антагонист или бета‑блокер. Нито един пациент не прекратява лечението поради имуномедииран тирeоидит. Отзвучаване настъпва при 5 пациенти.

В ХЦК пула (n=462) имуномедииран тироидит възниква при 6 (1,3%) пациенти. Медианата на времето до началото е 56 дни (диапазон: 7-84 дни). Двама пациенти са получили системни кортикостероиди, 1 от 2-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Всички пациенти се нуждаят от друга терапия, включително хормонозаместителна терапия. Отзвучаване настъпва при 2 пациенти.

*Имуномедиирана надбъбречна недостатъчност*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедиирана надбъбречна недостатъчност възниква при 24 (0,5%) пациенти, включително степен 3 при 8 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до поява е 157,5 дни (диапазон: 20547 дни). Всичките 24 пациенти са получили системни кортикостероиди; 8 от 24-те пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Един от пациентите е преустановил IMFINZI поради имуномедиирана надбъбречна недостатъчност. Отзвучаване настъпва при 6 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедиирана надбъбречна недостатъчност възниква при 33 (1,4%) пациенти, включително степен 3 при 16 (0,7%) пациенти и степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 105 дни (диапазон:  20-428 дни). Тридесет и двама пациенти са получили системни кортикостероиди, а 10 от 32-та пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при един пациент. Отзвучаване настъпва при 11 пациенти.

В ХЦК пула (n=462), имуномедиирана надбъбречна недостатъчност възниква при 6 (1,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,2%) пациент. Медианата на времето до началото е 64 дни (диапазон: 43-504 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 1 от 6-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Отзвучаване настъпва при 2 пациенти.

*Имуномедииран захарен диабет тип 1*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI, имуномедииран захарен диабет тип 1 възниква при 5 (0,1%) пациенти, включително степен 3 при 3 (0,1%) пациенти и степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент. Времето до поява е 43 дни (диапазон:  29-631 дни). Всички петима пациенти са имали нужда от инсулинова терапия. IMFINZI окончателно е бил преустановен при един пациент. Един пациент се е възстановил и един пациент се е възстановил с последствия.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедииран захарен диабет тип 1 възниква при 6 (0,3%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент и степен 4 при 2 (< 0,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 58 дни (диапазон: 7-220 дни). Всички пациенти се нуждаят от инсулин. Лечението е прекратено при 1 пациент. Отзвучаване настъпва при 1 пациент.

*Имуномедииран хипофизит/хипопитуитаризъм*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедииран хипофизит*/*хипопитуитаризъм възниква при 6 (0,1%) пациенти, включително степен 3 при 5 (0,1%) пациенти. Времето до поява е 85 дни (диапазон: 44-225 дни). Трима пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден), трима пациенти преустановяват IMFINZI поради имуномедииран хипофизит*/*хипопитуитаризъм и отзвучаване настъпва при 1 пациент.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедииран хипофизит/хипопитуитаризъм възниква при 16 (0,7%) пациенти, включително степен 3 при 8 (0,4%) пациенти. Медианата на времето до началото на събитията е 123 дни (диапазон: 63-388 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 8 от 16-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Четирима пациенти се нуждаят също от ендокринна терапия. Лечението е прекратено при 2 пациенти. Отзвучаване настъпва при 7 пациенти.

В ХЦК пула (n=462), имуномедиирана хипофизит/ хипопитуитаризъм възниква при 5 (1,1%) пациенти. Медианата на времето до началото е 149 дни (диапазон: 27-242 дни). Четири пациенти са получили системни кортикостероиди, а 1 от 4-мата пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Трима пациенти се нуждаят също от ендокринна терапия. Отзвучаване настъпва при 2 пациенти.

*Имуномедииран нефрит*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедииран нефрит възниква при 17 (0,4%) пациенти, включително степен 3 при 4 (0,1%) пациенти и степен 4 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до поява е 84 дни (диапазон: 4393 дни). Дванадесет пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден), а 1 пациент е получил и микофенолат. IMFINZI е преустановен при 7 пациенти. Симптомите отшумяват при 8 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), имуномедииран нефрит възниква при 9 (0,4%) пациенти, включително степен 3 при 1 (< 0,1%) пациент. Медианата на времето до началото е 79 дни (диапазон: 39-183 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 7 пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при 3 пациенти. Отзвучаване настъпва при 5 пациенти.

В ХЦК пула (n=462), имуномедииран нефрит възниква при 4 (0,9%) пациенти, включително степен 3 при 2 (< 0,4%) пациенти. Медианата на времето до началото е 53 дни (диапазон: 26-242 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 3 от 4-мата са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при 2 пациенти. Отзвучаване настъпва при 3 пациенти.

*Имуномедииран* *обрив*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI имуномедииран обрив или дерматит (включително пемфигоид) възниква при 74 (1,6%) пациенти, включително степен 3 при 20 (0,4%) пациенти. Медианата на времето до поява е 56 дни (диапазон: 4‑600 дни). Тридесет и седем от 74 пациенти са получили лечение с високи дози кортикостероиди (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). IMFINZI е преустановен при 5-ма пациенти. Симптомите отшумяват при 46 пациенти.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2280), имуномедииран обрив или дерматит (включително пемфигоид) възниква при 112 (4,9%) пациенти, включително степен 3 при 17 (0,7%) пациенти. Медианата на времето до началото е 35 дни (диапазон: 1-778 дни). Всички пациенти са получили системни кортикостероиди, а 57 от 112-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Лечението е прекратено при 10 пациенти. Отзвучаване настъпва при 65 пациенти.

В ХЦК пула (n=462), имуномедииран обрив или дерматит (включително пемфигоид) възникват при 26 (5,6%) пациенти, включително степен 3 при 9 (1,9%) пациенти и в степен 4 при 10 (0,2%) пациенти. Медианата на времето до началото е 25 дни (диапазон: 2-933 дни). Всички пациент са получили системни кортикостероиди, а 14 от 26-те пациенти са получили лечение с кортикостероиди във високи дози (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент дневно). Един пациент е получил други имуносупресори. Лечението е прекратено при 3 пациенти. Отзвучаване настъпва при 19 пациенти.

В проучването DUO-E, от 238 пациенти, лекувани с химиотерапия, съдържаща платина, в комбинация с IMFINZI, последвано от IMFINZI в комбинация с олапариб (рамо на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб) имуномедииран обрив възниква при 8 (3,4%) пациенти, включително степен 3 при 2 (0,8%) пациенти. Медианата на времето до началото е 155 дни (диапазон: 2–308 дни). Всички пациенти са получили лечение с висока доза кортикостероид (най-малко 40 mg преднизон или еквивалент на ден). Отзвучаване настъпва при всички 8 пациенти.

*Реакции, свързани с инфузията*

В комбинираната база данни за безопасност при монотерапия с IMFINZI реакции, свързани с инфузията, възникват при 70 (1,5%) пациенти, включително степен 3 при 6 (0,1%) пациенти. Няма събития степен 4 или 5.

В комбинираната база данни за безопасност на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб (n=2 280), реакции, свързани с инфузията, възникват при 45 (2,0%) пациенти, включително степен 3 при 2 (< 0,1%) пациенти. Няма събития степен 4 или 5.

В проучването DUO-E, от 238 пациенти, лекувани с химиотерапия, съдържаща платина, в комбинация с IMFINZI, последвано от IMFINZI в комбинация с олапариб (рамо на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб) реакции, свързани с инфузията, възникват при 13 (5,5%) пациенти, включително степен 3 при 1 (0,4%) пациент. Няма събития степен 4 или 5.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки

Съобщава се за чиста аплазия на червените кръвни клетки (PRCA), когато IMFINZI се използва в комбинация с олапариб. В клинично проучване при пациенти с рак на ендометриума, лекувани с IMFINZI в комбинация с олапариб, честотата на PRCA е 1,6%. Всички събития са степен 3 или 4 по CTCAE. Събитията са били лечими след преустановяване на IMFINZI и олапариб. По-голямата част от събитията са лекувани с трансфузия на кръв и имуносупресия и е настъпило възстановяване; няма събития с летален изход. За управление вижте точка 4.4.

Отклонения от референтните стойности при лабораторни изследвания

При пациентите, лекувани с монотерапия с дурвалумаб, процентът на пациентите, които получават отклонение от изходните стойности на лабораторните изследвания до степен 3 или 4, е както следва: 3,7% за повишена аланин аминотрансфераза, 5,7% за повишена аспартат аминотрансфераза, 0,9% за повишен креатинин в кръвта, 4,8% за повишена амилаза и 8,2% за повишена липаза. Процентът пациенти, които получават изменение на TSH от изходно ниво ≤ ГГН до всяка степен > ГГН, е 20%, а процентът на изменение на TSH от изходно ниво ≥ ДГН до всяка степен < ДГН, е 18,2%.

При пациентите, лекувани с дурвалумаб в комбинация с химиотерапия, процентът на пациентите, които получават отклонение от изходните стойности на лабораторните изследвания до степен 3 или 4, е както следва: 5,6% за повишена аланин аминотрансфераза, 4,9% за повишена аспартат аминотрансфераза, 2,5% за повишен креатинин в кръвта, 4,9% за повишена амилаза и 8,5% за повишена липаза. Процентът пациенти, които получават изменение на TSH от изходно ниво ≤ ГГН до всяка степен > ГГН, е 23,9%, а процентът на изменение на TSH от изходно ниво ≥ ДГН до всяка степен < ДГН, е 22,7%.

При пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, делът на пациентите, които са имали повишение на лабораторните показатели от изходното ниво до степен 3 или 4 е както следва: 6,2% за повишена аланин аминотрансфераза, 5,2% за повишена аспартат аминотрансфераза, 4,0% за повишен креатинин в кръвта, 9,4% за повишена амилаза и 13,6% за повишена липаза. Делът на пациентите с промяна на TSH от изходното ниво ≤ ГГН до > ГГН е 24,8%, а с промяна на TSH от изходното ниво ≥ ДГН до < ДГН е 32,9%.

При пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, делът на пациентите, които са имали повишение на лабораторните показатели от изходното ниво до степен 3 или 4 е както следва: 5,1% за повишена аланин аминотрансфераза, 5,8% за повишена аспартат аминотрансфераза, 1,0% за повишен креатинин в кръвта, 5,9% за повишена амилаза и 11,3% за повишена липаза. Делът на пациентите, с промяна на TSH от изходното ниво ≤ ГГН до > ГГН е 4,2%, а с промяна на TSH от изходното ниво ≥ ДГН до <ДГН, е 17,2%.

При пациенти, лекувани с химиотерапия, съдържаща платина, в комбинация с IMFINZI, последвано или от IMFINZI като монотерапия (рамо на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI), или в комбинация с олапариб (рамо на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб), делът на пациентите, които са преминали от изходно ниво към лабораторно отклонение степен 3 или 4 е, както следва: в рамото на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI: 3,5% с повишена аланин аминотрансфераза, 3,0% с повишена аспартат аминотрансфераза и 0,4% с повишен креатинин в кръвта, а в рамото на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб е, както следва: 3,8% с повишена аланин аминотрансфераза, 3,4% с повишена аспартат аминотрансфераза и 1,7% с повишен креатинин в кръвта. Делът на пациентите, които са преминали от TSH изходно ниво от ≤ ГГН до > ГГН е 27,2%, а на тези с преход на TSH от изходно ниво от ≥ ГГН до < ГГН е 24,3% в рамото на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI, и делът на пациентите, които са преминали от TSH изходно ниво от ≤ ГГН до > ГГН е 28,6%, а в рамото на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб преходът на TSH от изходно ниво от ≥ ГГН до < ГГН е 20,1% .

Ефекти на класа инхибитори на имунната контролна точка

По време на лечение с други инхибитори на имунната контролна точка са съобщени случаи на поява на следните нежелани реакции, които могат да възникнат и по време на лечение с дурвалумаб: панкреасна екзокринна недостатъчност.

Имуногенност

Имуногенността на IMFINZI като монотерaпия се основава на сборни данни от 3 069 пациенти, лекувани с IMFINZI 10 mg/kg на всеки 2 седмици или 20 mg/kg на всеки 4 седмици като самостоятелно средство и подходящи за оценка на наличие на антилекарствени антитела (ADA). Осемдесет и четирима пациенти (2,7%) са положителни за ADA, появяващи се в хода на лечението. Неутрализиращи антитела (nAb) срещу дурвалумаб се откриват при 0,5% (16/3 069) от пациентите. Наличието на ADA няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката или безопасността. Няма достатъчен брой пациенти за определяне на влиянието на ADA върху ефикасността.

В множество проучвания фаза III при пациенти, лекувани с IMFINZI в комбинация с други терапевтични средства, 0% до 10,1% от пациентите развиват анти-лекарство антитела (ADA), възникващи в хода на лечението. Неутрализиращи антитела срещу дурвалумаб са открити при 0% до 1,7% от пациентите, лекувани с IMFINZI в комбинация с други терапевтични средства. Наличието на ADA не е имало явен ефект върху фармакокинетиката или безопасността.

Старческа възраст

Като цяло не се съобщава за разлика по отношение на безопасността между пациенти в старческа възраст (≥65 години) и по-млади пациенти.

В проучванията PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1 и HIMALAYA данните за безопасност при пациенти на 75 и повече години са твърде ограничени, за да се направи заключение за тази популация.

При първа линия на лечение на пациенти с метастатичен НДКРБД в проучването POSEIDON, се съобщават някои разлики в безопасността между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти. Данните за безопасност от пациенти на възраст 75 години или повече са ограничени до общо 74 пациенти. Наблюдавана е по-висока честота на сериозни нежелани реакции и процент на прекратяване на всяко проучвано лечение поради нежелани реакции при 35 пациенти на възраст 75 години или повече, лекувани с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, (съответно 45,7% и 28,6%) в сравнение с 39 пациенти на възраст 75 години или повече, получавали само химиотерапия, съдържаща платина, (съответно 35,9% и 20,5%).

При пациенти с операбилен НДРБД в проучването AEGEAN се съобщават някои разлики в безопасността между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти. Данните за безопасност при пациенти на възраст 75 години или повече са ограничени до 86 пациенти и в двете групи на лечение. Наблюдавана е по-висока честота на сериозни нежелани реакции при пациентите на възраст 75 години или повече, които получават IMFINZI в комбинация с химиотерапия, спрямо пациентите, които получават само химиотерапия (съответно 26,5% спрямо 10,8%). Наблюдавана е по-висока честота на преустановяване на което и да е изпитвано лечение поради нежелани реакции при пациентите на възраст 75 години или повече, които получават IMFINZI в комбинация с химиотерапия, спрямо пациентите, които получават само химиотерапия (съответно 16,3% спрямо 8,1%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Предозиране**

Липсва информация относно предозирането с дурвалумаб. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1**  **Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство PD-1/PDL-1 (програмиран протеин на клетъчна смърт 1/смъртен лиганд 1) инхибитори. ATC код: L01FF03.

Механизъм на действие

Експресията на протеина лиганд-1 за програмирана клетъчна смърт (PD-L1) е адаптивен имунен отговор, който помага на туморите да избегнат откриване и елиминиране от имунната система. PD-L1 може да се индуцира от възпалителни сигнали (например IFN-гама) и може да се експресира както върху туморни клетки, така и върху тумор-асоциирани имунни клетки в туморната микросреда. PD-L1 блокира функцията и активирането на T-клетките посредством взаимодействие с PD-1 и CD80 (B7.1). Като се свързва със своите рецептори, PD-L1 намалява цитотоксичната T-клетъчна активност, пролиферация и продукция на цитокини.

Дурвалумаб е изцяло човешко моноклонално антитяло, имуноглобулин G1 капа (IgG1κ), което селективно блокира взаимодействието на PD-L1 с PD-1 и CD80 (B7.1). Дурвалумаб не индуцира антитяло-зависима клетъчно-медиирана цитотоксичност (ADCC). Селективното блокиране на взаимодействията между PD-L1/PD-1 и PD-L1/CD80 засилва антитуморните имунни отговори и активирането на T-клетките.

Комбинацията на тремелимумаб, инхибитор на CTLA-4, и дурвалумаб, инхибитор на PD-L1, води до подобрение на антитуморните отговори при метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб. В модели на миши сингенен тумор двойното блокиране на PD-L1 и CTLA-4 води до повишена антитуморна активност.

Клинична ефикасност и безопасност

Дози дурвалумаб 10 mg/kg през 2 седмици, 1 120 mg през 3 седмици или 1 500 mg през 4 седмици са оценени в клинични проучвания за НДРБД, ЕС‑ДРБД и рак на ендометриума. Въз основа на моделирането и симулацията на експозицията, връзките между експозицията и безопасността и сравненията на данните за експозиция и ефикасност, няма очаквани клинично значими разлики в ефикасността и безопасността между дози дурвалумаб 10 mg/kg през 2 седмици, 1 120 mg през 3 седмици или 1 500 mg през 4 седмици.

*Операбилен НДРБД – проучване AEGEAN*

AEGEAN е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза III, предназначено да оцени ефикасността на IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, като неоадювантно лечение, продължаващо след това като монотерапия с IМFINZI след хирургична операция, при пациенти с операбилен НДРБД.

Следните критерии за подбор определят пациентите с висок риск от рецидив, обхванати от терапевтичното показание, и отразяват популацията пациенти със стадий IIA до избран стадий IIIB според системата за стадиране на AJCC/UICC, 8-мо издание:

* всеки пациент с размер на тумора ≥ 4 cm;
* всеки пациент със заболяване N1 или N2 (независимо от първичния размер на тумора), включително N2 заболяване с множествена локализация;
* пациенти с множество туморни възли в един и същ лоб или тумори, които засягат главния бронх или тумори, които проникват във висцералната плевра, гръдната стена (включително париеталната плевра и тумори на *superior sulcus*), диафрагмалния нерв или париеталния перикард; тумори, свързани с ателектаза или обструктивен пневмонит, който се простира до хилусната област или засяга част или целия бял дроб.

В проучването са включени нелекувани преди това пациенти с документиран сквамозен или несквамозен НДРБД и без предходна експозиция на терапия за имуномедиирани заболявания, с функционален статус по СЗО/ECOG 0 или 1 и най-малко една таргетна лезия според RECIST 1.1. Преди рандомизацията пациентите са имали потвърден статус на туморна PD-L1 експресия с помощта на теста VENTANA PD-L1 (SP263).

От проучването са изключени пациенти с активно или документирано преди това автоимунно заболяване или с употреба на имуносупресивно лекарство в рамките на 14 дни преди първата доза на дурвалумаб. Популацията на проучването за анализ на ефикасността (модифицирана ITT популация [mITT]) изключва пациенти с известни EGFR мутации или пренареждания на ALK. След изменение на протокола изследване за ALK на местно ниво (освен при сквамозна хистология) и изследване за EGFR на централно ниво са задължителни. Има 51 пациенти с EGFR мутации и 11 пациенти с пренареждания на ALK, рандомизирани и лекувани в проучването; тези пациенти обаче не са включени в анализа за ефикасност на mITT и не може да се правят надеждни заключения относно пациентите с EGFR мутации или с пренареждания на ALK.

Рандомизацията е стратифицирана по стадий на заболяването (стадий II спрямо стадий III) и по статус на експресия на PD-L1 (TC < 1% спрямо TC ≥ 1%).

Следоперативна лъчетерапия (PORT) се разрешава за пациенти, за които е показана съгласно местните указания. PORT трябва да се започне в рамките на 8 седмици след хирургична операция, а след това трябва да се започне адювантно лечение с дурвалумаб/плацебо в рамките на 3 седмици след приключването на PORT.

В проучването AEGEAN са рандомизирани 802 пациенти в съотношение 1:1 да получават периоперативно IMFINZI (Рамо 1) или плацебо (Рамо 2) в комбинация с неоадювантна химиотерапия. Кръстосване между рамената на проучването не е разрешено.

* Рамо 1: IMFINZI 1 500 mg + химиотерапия на всеки 3 седмици за до 4 цикъла преди хирургична операция, последвано от IMFINZI 1 500 mg на всеки 4 седмици за до 12 цикъла след хирургична операция.
* Рамо 2: Плацебо + химиотерапия на всеки 3 седмици за до 4 цикъла преди хирургична операция, последвано от плацебо на всеки 4 седмици за до 12 цикъла след хирургична операция.

В 2-те рамена на лечение пациентите получават една от следните схеми на химиотерапия, базирана на хистологичния резултат:

* Сквамозен НДРБД
  + Карбоплатин + паклитаксел: карбоплатин AUC 6 и паклитаксел 200 mg/m2 чрез i.v. инфузия в Ден 1 на всеки 3-седмичен цикъл, за 4 цикъла.
* Сквамозен НДРБД
  + Цисплатин + гемцитабин: цисплатин 75 mg/m2 чрез i.v. инфузия в Ден 1 на всеки 3-седмичен цикъл, за 4 цикъла, и гемцитабин 1 250 mg/m2 чрез i.v. инфузия в Ден 1 и Ден 8 на всеки 3-седмичен цикъл, за 4 цикъла.
* Несквамозен НДРБД
  + Пеметрексед + цисплатин: пеметрексед 500 mg/m2 и цисплатин 75 mg/m2 чрез i.v. инфузия в Ден 1 на всеки 3-седмичен цикъл, за 4 цикъла.
* Несквамозен НДРБД
  + Пеметрексед + карбоплатин: пеметрексед 500 mg/m2 и карбоплатин AUC 5 чрез i.v. инфузия в Ден 1 на всеки 3-седмичен цикъл, за 4 цикъла.

В случай на лоша поносимост пациентите може да преминат от терапия с цисплатин към карбоплатин по всяко време, а при пациенти с коморбидности или непоносимост към цисплатин, според преценката на изследователя, може да се прилага карбоплатин АUC 5 от цикъл 1.

Оценка на тумора според RECIST 1.1 е извършена на изходно ниво и след завършване на неоадювантния период (преди хирургична операция). Първото КТ/ЯМР сканиране на гръден кош и корем след хирургична операция (включително на черния дроб и двете надбъбречни жлези) е направено 5 седмици ± 2 седмици след хирургичната операция и преди адювантната терапия, но възможно най-близо до нейното начало. След това оценки на тумора се правят на всеки 12 седмици (спрямо датата на хирургичната операция) до седмица 48, на всеки 24 седмици (спрямо датата на хирургичната операция) до седмица 192 (приблизително 4 години), а след това на всеки 48 седмици (спрямо датата на хирургичната операция) до определени според RECIST 1.1 радиологична PD, оттегляне на съгласието или смърт. Оценки на преживяемостта се извършват в месеците 2, 3 и 4 след преустановяване на лечението, а след това на всеки 2 месеца до месец 12, последвани от оценки на всеки 3 месеца.

Първичните крайни точки на проучването са патологичен пълен отговор (pCR) чрез заслепен централен патологичен преглед и преживяемост без събитие (EFS) чрез заслепен независим централен преглед (BICR). OS е ключова вторична крайна точка.

Анализ на ефикасността е проведен въз основа на 740 пациенти в популацията mITT: 366 пациенти в рамо 1 и 374 пациенти в рамо 2. Демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са, както следва: мъже (71,6%), жени (28,4%), възраст ≥ 65 години (51,6%), медиана на възрастта 65 години (диапазон: от 30 до 88), функционален статус по СЗО/ECOG 0 (68,4%), функционален статус по СЗО/ECOG 1 (31,6%), бяла раса (53,6%), от азиатски произход (41,5%), чернокожи или афроамериканци (0,9%), американски индианци или коренни жители на Аляска (1,4%), друга раса (2,6%), с испански или латиноамерикански произход (16,1%), с произход, различен от испански или латиноамерикански (83,9%), настоящи или бивши пушачи (85,5%), никога не пушили (14,5%), със сквамозна хистология (48,6%) и без сквамозна хистология (50,7%), стадий II (28,4%), стадий III (71,6%), статус на експресия на PD-L1 TC ≥ 1% (66,6%), статус на експресия на PD-L1 TC < 1% (33,4%).

В популацията mITT има 295 (80,6%) пациенти в рамо 1, които биват подложени на хирургична операция с цел излекуване в сравнение с 302 (80,7%) пациенти в рамо 2. Броят на пациентите, които биват подложени на PORT, е 26 (7,1%) в рамо 1 и 24 (6,4%) в рамо 2.

В първичния (предварително определен) анализ на EFS (дата на заключване на данните: 10 ноември 2022 г.), с данни при планираното време на проследяване 31,9% и медиана на проследяване на EFS 11,7 месеца при цензурирани пациенти, проучването показва статистически значимо подобрение в групата на IMFINZI в сравнение с групата на плацебо [HR=0,68 (95% CI: 0,53, 0,88), p=0,003902].

В актуализирания (предварително определен) анализ на EFS (дата на заключване на данните: 10 май 2024 г.) медианата на проследяване на EFS при цензурирани пациенти е 25,9 месеца. Към момента на този анализ OS не е официално тествана за статистическа значимост; HR за OS е 0,89 (95% CI: 0,70, 1,14) за групата на IMFINZI в сравнение с групата на плацебо.

**Таблица 5. Резултати за ефикасност в проучването AEGEAN (mITT)**

|  | **IMFINZI + химиотерапия (N=366)** | **Плацебо + химиотерапия (N=374)** |
| --- | --- | --- |
| **EFSa,в** | | |
| Брой събития, n (%) | 124 (33,9) | 165 (44,1) |
| Медиана на EFS (95% CI) (месеци) | NR (42,3, NR) | 30 (20,6, NR) |
| Коефициент на риск (95% CI) | 0,69 (0,55, 0,88) | |
| **pCRa,б,в** | | |
| Брой пациенти с отговор | 63 | 16 |
| Честота на отговор, % (95% CI) | 17,21 (13,49, 21,48) | 4,28 (2,46, 6,85) |
| Разлика в процентите, % (95% CI) | 12,96 (8,67, 17,57) | |

a Резултатите се базират на актуализиран (предварително определен) анализ на EFS (дата на заключване на данните: 10 май 2024 г.) и окончателен анализ на pCR (дата на заключване на данните: 10 ноември 2022 г.).

б Въз основа на предварително определен междинен анализ на pCR (дата на заключване на данните: 14 януари 2022 г.) при n=402 процентът на pCR е статистически значим (p=0,000036) в сравнение с ниво на значимост 0,0082%.

в Двустранната p-стойност за pCR е изчислена въз основа на стратифициран тест на CMH. Двустранната p-стойност за EFS е изчислена въз основа на стратифициран log-rank тест. Факторите на стратификация включват PD-L1 на изходно ниво и стадий на заболяването. Границата за деклариране на статистическа значимост за всяка от крайните точки за ефикасност е определена чрез алфа разходната функция на Lan-DeMets, която се доближава да подхода на O’Brien Fleming (EFS=0,9899%, pCR=0,0082%, 2-странен).

**Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier на актуализирания анализ на EFS (дата на заключване на данните: 10 май 2024 г.)**

Вероятност за преживяемост без събитие

A graph showing a number of numbers

AI-generated content may be incorrect.

Медиана на EFS в месеци (95% CI)

IMFINZI + SoC NR (42,3, NR)

Плацебо + SoC 30 (20,6, NR)

HR (95% CI): 0,69 (0,55, 0,88)

IMFINZI + SoC

Плацебо + SoC

IMFINZI + SoC

Плацебо + SoC

Брой пациенти в риск

Време от рандомизацията (месеци)

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

*НДРБД – Проучване PACIFIC*

Ефикасността на IMFINZI е оценена в проучването PACIFIC, рандомизирано, двойносляпо, плацебоконтролирано, многоцентрово проучване при 713 пациенти с локално авансирал, неоперабилен НДРБД. Пациентите са завършили най-малко 2 цикъла на дефинитивна химиотерапия на базата на платина с лъчетерапия в рамките на 1 до 42 дни преди започване на проучването и имат функционален статус по ECOG 0 или 1. Деветдесет и два процента от пациентите са получили обща доза 54 до 66 Gy радиация. В проучването са изключени пациентите, които са имали прогресия след химиолъчетерапия, пациенти с предшестваща експозиция на някое анти-PD-1 или анти-PD-L1 антитяло, пациенти с активно или документирано преди това автоимунно заболяване в рамките на 2 години от започване на проучването; анамнеза за имунен дефицит; анамнеза за тежки имуномедиирани нежелани реакции; заболявания, които налагат системна имуносупресия, с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди; активна туберкулоза или хепатит B или C, HIV инфекция или пациенти, получили жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след започване на IMFINZI. Пациентите са рандомизирани 2:1 за получаване на 10 mg/kg IMFINZI (n=476) или 10 mg/kg плацебо (n=237) чрез интравенозна инфузия през 2 седмици в продължение на до 12 месеца или до неприемлива токсичност или потвърдена прогресия на заболяването. Рандомизирането е стратифицирано по пол, възраст (< 65 години спрямо ≥65 години) и статус на тютюнопушене (пушачи спрямо непушачи). На пациентите с контрол на заболяването след 12 месеца се дава възможност за повторно лечение след прогресия на заболяването. Оценка на тумора се извършва през 8 седмици за първите 12 месеца и през 12 седмици след това.

Пациентите са вкючвани независимо от нивото на PD-L1 туморна експресия. При наличие, архивни проби от туморна тъкан взети преди химиолъчетерапията са тествани ретроспективно за PD-L1 експресия върху туморните клетки (ТК) като е използван имунохистохимичния метод VENTANA PD-L1 (SP263). При рандомизирани 713 пациенти, 63% от пациентите предоставят туморна проба със задоволително качество и количество, за да се определи PD-L1 експресията, а при 37% е неизвестна.

Демографските данни и характеристиките на заболяването на изходното ниво са добре балансирани между раменaта на проучването. Демографските данни на изходното ниво на общата популация в проучването са както следва: мъже (70%), възраст ≥65 години (45%), възраст ≥75 години (8%), от бялата раса (69%), от азиатски произход (27%), други (4%), настоящи пушачи (16%), бивши пушачи (75%), такива, които никога не са пушили (9%), функционален статус 0 по ECOG (49%), функционален статус 1 по ECOG (51%). Характеристиките на заболяването са както следва: стадий IIIA (53%), стадий IIIB (45%), хистологични подгрупи с плоскоклетъчен (46%), неплоскоклетъчен (54%). От 451 пациенти с налична PD-L1 експресия, 67% са с TК ≥ 1% [PD-L1 ТК 1-24% (32%), PD-L1 ТК ≥ 25% (35%)] и 33% са ТК < 1%.

Двете първични крайни точки на проучването са преживяемост без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП) за IMFINZI спрямо плацебо. Вторичните крайни точки за ефикасност включват ПБП след 12 месеца (ПБП 12) и 18 месеца (ПБП 18) от рандомизирането и време от рандомизирането до втора прогресия (ПБП2). ПБП е оценена чрез заслепен независим централен преглед (Blinded Independent Central Review, BICR) по критериите на RECIST v.1.1.

Проучването показва статистически значимо подобрение на ПБП в групата, лекувана с IMFINZI, в сравнение с плацебо групата [коефициент на риска (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65), p <0,0001]. Проучването показва статистически значимо подобрение на ОП в групата, лекувана с IMFINZI, в сравнение с плацебо групата [HR=0,68 (95% CI: 0,53; 0,87), p = 0,00251].

При анализа на 5-годишния период на проследяване, с медиана на проследяването 34,2 месеца, IMFINZI продължава да демонстрира подобрена ОП и ПБП в сравнение с плацебо. Резултатите от първичния анализ и анализа на проследяването на ОП и ПБП са обобщени в Таблица 6.

**Таблица 6. Резултати за ефикасност от проучването PACIFIC**

|  | **Първичен анализа** | | **Анализ на 5-годишния период на проследяванеб** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI (n = 476)** | **Плацебо**  **(n = 237)** | **IMFINZI (n = 476)** | **Плацебо**  **(n = 237)** |
| **ОП** | | | | |
| Брой смъртни случаи (%) | 183 (38,4%) | 116 (48,9%) | 264 (55,5%) | 155 (65,4%) |
| **Медиана (месеци)**  **(95% CI)** | NR  (34,7; NR) | 28,7  (22,9; NR) | 47,5  (38,1; 52,9) | 29,1  (22,1; 35,1) |
| HR (95% CI) | 0,68 (0,53; 0,87) | | 0,72 (0,59; 0,89) | |
| 2-странна p-стойност | 0,00251 | |  | |
| **ОП след 24 месеца (%)**  **(95% CI)** | 66,3%  (61,7%; 70,4%) | 55,6%  (48,9%; 61,3%) | 66,3%  (61,8%; 70,4%) | 55,3%  (48,6%; 61,4%) |
| p-стойност | 0,005 | |  | |
| **ОП след 48 месеца (%)**  **(95% CI)** |  |  | 49,7%  (45,0%; 54,2%) | 36,3%  (30,1%; 42,6%) |
| **ОП след 60 месеца (%)**  **(95% CI)** |  |  | 42,9%  (38,2%; 47,4%) | 33,4%  (27,3%; 39,6%) |
| **ПБП** | | | | |
| Брой случаи (%) | 214 (45,0%) | 157 (66,2%) | 268 (56,3%) | 175 (73,8%) |
| **Медиана на ПБП (месеци)**  **(95% CI)** | 16,8  (13,0; 18,1) | 5,6  (4,6; 7,8) | 16,9  (13,0; 23,9) | 5,6  (4,8; 7,7) |
| HR (95% CI) | 0,52 (0,42; 0,65) | | 0,55 (0,45; 0,68) | |
| pстойност | p<0,0001 | |  | |
| **ПБП след 12 месеца (%)**  **(95% CI)** | 55,9%  (51,0%; 60,4%) | 35,3%  (29,0%; 41,7%) | 55,7%  (51,0%; 60,2%) | 34,5%  (28,3%; 40,8%) |
| **ПБП след 18 месеца (%)**  **(95% CI)** | 44,2%  (37,7%; 50,5%) | 27,0%  (19,9%; 34,5%) | 49,1%  (44,2%; 53,8%) | 27,5%  (21,6%; 33,6%) |
| **ПБП след 48  месеца (%)**  **(95% CI)** |  |  | 35,0%  (29,9%; 40,1%) | 19,9%  (14,4%; 26,1%) |
| **ПБП след 60 месеца (%)**  **(95% CI)** |  |  | 33,1%  (28,0%; 38,2%) | 19,0%  (13,6%, 25,2%) |
| **ПБП2в** | | | | |
| **Медиана на ПБП2 (месеци)**  **(95% CI)** | 28,3  (25,1; 34,7) | 17,1  (14,5; 20,7) |  |  |
| HR (95% CI) | 0,58 (0,46; 0,73) | |  | |
| p-стойност | p < 0,0001 | |  | |

a Първичен анализ на ПБП с дата на заключване на базата данни 13 февруари 2017 г. Първичен анализ на ОП и ПБП2 с дата на заключване на базата данни 22 март 2018 г.

б Анализ на проследяването на ОП и ПБП, с дата на заключване на базата данни 11 януари 2021 г.

в ПБП2 е определено като времето от датата на рандомизиране до датата на втората прогресия (определена според местната стандарна клинична практика) или смърт.

NR: не е достигната

Кривите на Kaplan-Meier на ОП и ПБП от анализа на 5-годишния период на проследяване са представени на Фигури2 и3.

**Фигура 2. Криви на KaplanMeier на ОП**

Chart, line chart

Description automatically generated

Вероятност за ОП

IMFINZI

Плацебо

Медиана на ОП (95% CI)

IMFINZI 47,5 (38,1; 52,9)

Плацебо 29,1 (22,1; 35,1)

Коефициент на риск (95% CI): 0,72 (0,59; 0,89)

Време от рандомизирането (месеци)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Брой пациенти в риск | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Месец | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 | 66 | 69 | 72 | 75 |
| IMFINZI | 476 | 464 | 431 | 414 | 385 | 364 | 343 | 319 | 298 | 289 | 273 | 264 | 252 | 241 | 236 | 227 | 218 | 207 | 196 | 183 | 134 | 91 | 40 | 18 | 2 | 0 |
| Плацебо | 237 | 220 | 199 | 179 | 171 | 156 | 143 | 133 | 123 | 116 | 107 | 99 | 97 | 93 | 91 | 83 | 78 | 77 | 74 | 72 | 56 | 33 | 16 | 7 | 2 | 0 |

**Фигура 3. Криви на KaplanMeier на ПБП**

Chart

Description automatically generated with low confidence

Медиана на ПБП (95% CI)

IMFINZI 16,9 (13,0; 23,9)

Плацебо 5,6 (4,8; 7,7) Коефициент на риск (95% CI): 0,55 (0,45; 0,68)

Вероятност за ПБП

IMFINZI

Плацебо

Време от рандомизирането (месеци)

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

Подобрението в ПБП и ОП в полза на пациентите, получаващи IMFINZI, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, се наблюдава последователно във всички предварително определени анализирани подгрупи, включително по етническа принадлежност, възраст, пол, анамнеза за тютюнопушене, статус на EGFR мутация и хистология.

*Post-hoc подгрупов анализ по отношение на PD-L1 експресията*

Допълнителни подгрупови анализи са проведени за оценка на ефикасността според PD-L1 експресията в туморните клетки (≥ 25%, 1-24%, ≥ 1%, < 1%) и при пациенти, чиито PD-L1 статус не може да бъде определен (PD-L1 неизвестен). Резултатите за ПБП и ОП от анализа на 5 годишния период на проследяване са обобщени във Фигури 4, 5, 6 и 7.

**Фигура 4. Криви на KaplanMeier на ОП при PD-L1 ТК ≥** **1%**

Chart, line chart

Description automatically generated

Медиана на ОП (95% CI)

IMFINZI 63,1 (43,7; NR)

Плацебо 29,6 (17,7; 44,7)

Коефициент на риск (95% CI): 0,61 (0,44; 0,85)

Вероятност за ОП

IMFINZI

Плацебо

Време от рандомизирането (месеци)

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

**Фигура 5. Криви на KaplanMeier на ПБП при PD-L1 ТК ≥** **1%**

Chart, line chart

Description automatically generated

Медиана на ПБП (95% CI)

IMFINZI 24,9 (16,9; 38,7)

Плацебо 5,5 (3,6; 10,3)

Коефициент на риск (95% CI): 0,47 (0,35; 0,64)

IMFINZI

Плацебо

Вероятност за ПБП

Време от рандомизирането (месеци)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Брой пациенти в риск | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Месец | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 | 66 | 69 | 72 |
| IMFINZI | 212 | 175 | 142 | 127 | 107 | 95 | 82 | 70 | 67 | 63 | 57 | 55 | 50 | 47 | 45 | 42 | 39 | 38 | 34 | 31 | 22 | 15 | 8 | 4 | 0 |
| Плацебо | 91 | 59 | 38 | 34 | 26 | 22 | 19 | 16 | 15 | 15 | 12 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 8 | 7 | 2 | 1 | 1 | 0 |

**Фигура 6. Диаграма на Forest за ОП според PD-L1 експресията**

**Събития/N (%)**

**IMFINZI Плацебо**

264/476 (55,5%) 155/237 (65,4%)

103/212 (48,6%) 56/91 (61,5%)

51/115 (44,3%) 27/44 (61,4%)

52/97 (53,6%) 29/47 (61,7%)

59/90 (65,6%) 35/58 (60,3%)

102/174 (58,6%) 64/88 (72,7%)

Table

Description automatically generated

Всички пациенти

PD-L1 TC ≥ 1%

PD-L1 TC ≥ 25%

PD-L1 TC 1-24%

PD-L1 TC < 1%

PD-L1 Неизвестна

**Фигура 7. Диаграма на Forest за ПБП според PD-L1 експресията**

**Събития/N (%)**

**IMFINZI Плацебо**

268/476 (56,3%) 175/237 (73,8%)

111/212 (52,4%) 69/91 (75,8%)

61/115 (53,0%) 33/44 (75,0%)

50/97 (51,5%) 36/47 (76,6%)

55/90 (61,1%) 41/58 (70,7%)

102/174 (58,6%) 65/88 (73,9%)

Table

Description automatically generated

Всички пациенти

PD-L1 TC ≥ 1%

PD-L1 TC ≥ 25%

PD-L1 TC 1-24%

PD-L1 TC < 1%

PD-L1 Неизвестна

Като цяло профилът на безопасност на дурвалумаб в подгрупата с PD-L1 ТК ≥ 1% е сходен с този на популацията с намерение за лечение, както и в подгрупата с PD-L1 ТК < 1%.

*Резултати, съобщени от пациентите (РСП)*

Симптомите, функционалните показатели и качеството на живот, свързано със здравето (КЖСЗ), съобщени от пациентите, са събирани с използване на EORTC QLQC30 и неговия модул за рак на белите дробове (EORTC QLQLC13). LC13 и C30 са оценявани на изходното ниво, на всеки 4 седмици през първите 8 седмици, последвано от оценка през 8 седмици до завършване на периода на лечение или преустановяване на IMFINZI поради токсичност или прогресия на заболяването. Комплайънсът е подобен между групите на лечение с IMFINZI и с плацебо (83% спр. 85,1% общо от попълнените формуляри, подходящи за оценка).

На изходното ниво не са наблюдавани разлики по отношение на симптомите, функционалните показатели и КЖСЗ, съобщени от пациентите, между групите с IMFINZI и с плацебо. През цялото време на проучването до седмица 48 липсва клинично значима разлика между групите с IMFINZI и с плацебо по отношение на симптомите, функционалните показатели и КЖСЗ (оценена чрез разлика пo-голяма или равна на 10 точки).

*НДКРБД – проучване POSEIDON*

POSEIDON е проучване, предназначено да оцени ефикасността на IMFINZI със или без тремелимумаб в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина. POSEIDON е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при 1 013 пациенти с метастатичен НДКРБД без сенсибилизиращи мутации на рецептора за епидермален растежен фактор (EGFR) или генни туморни аберации на анапластичен лимфом киназа (ALK). Пациентите с хистологично или цитологично документиран метастатичен НДКРБД отговарят на критериите за включване в проучването. Пациентите не са имали предшестваща химиотерапия или някаква друга системна терапия за метастатичен НДКРБД. Преди рандомизирането пациентите са имали туморен PDL1 статус, потвърден с помощта на теста Ventana PD-L1 (SP263). При включване в проучването пациентите имат функционален статус 0 или 1 според Световна здравна организация (СЗО)/Източна кооперативна онкологична група (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group).

Проучването изключва пациенти с активно или документирано преди това автоимунно заболяване; активни и/или нелекувани мозъчни метастази; анамнеза за имунен дефицит; приложение на системна имуносупресия в рамките на 14 дни преди началото на лечение с IMFINZI или тремелимумаб, с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди; активна туберкулоза или хепатит В или С или HIV-инфекция; или пациенти, получаващи жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на лечение с IMFINZI и/или тремелимумаб (вж. точка 4.4).

Рандомизацията е стратифицирана по експресия на PD-L1 в туморните клетки (ТК) (ТК ≥ 50% спрямо ТК < 50%), стадий на заболяването (Стадий IVА спрямо Стадий IVБ, съгласно 8-мото издание на Американския обединен комитет за рака), и хистология (несквамозен спрямо сквамозен).

Пациентите са рандомизирани 1:1:1 да получават:

* Рамо 1: IMFINZI 1 500 mg с тремелимумаб 75 mg и химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвано от IMFINZI 1 500 mg на всеки 4 седмици като монотерапия. Пета доза тремелимумаб 75 mg е приложена на Седмица 16 заедно с IMFINZI доза 6.
* Рамо 2: IMFINZI 1 500 mg и химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвано от IMFINZI 1 500 mg всеки 4 седмици като монотерапия.
* Рамо 3: Химиотерапия, съдържаща платина, на всеки 3 седмици за 4 цикъла. Пациетите могат да получат 2 допълнителни цикъла (общо 6 цикъла след рандомизацията), според клиничните показания, по преценка на изследователя.

В 3-те рамена на лечение пациентите получават една от следните схеми на химиотерапия, базирана на хистологичния резултат:

* Несквамозен НДКРБД
  + Пеметрексед 500 mg/m2 с карбоплатин AUC 5-6 или цисплатин 75 mg/m2 на всеки 3 седмици. Поддържащо лечение с пеметрексед може да се прилага, освен ако не е противопоказано според изследователя.
* Сквамозен НДКРБД
  + Гемцитабин 1 000 или 1 250 mg/m2 на Дни 1 и 8 с цисплатин 75 mg/m2 или кабоплатин AUC 5-6 на Ден 1 на всеки 3 седмици.
* Несквамозен или сквамозен НДКРБД
  + Nab‑паклитаксел 100 mg/m2 на Дни 1, 8 и 15 с карбоплатин AUC 5‑6 на Ден 1 на всеки 3 седмици.

Тремелимумаб е прилаган до максимум 5 дози, освен ако няма прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Лечението с IMFINZI и поддържащата терапия с пеметрексед, базирана на хистологичния резултат (когато е приложимо), е продължена до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

На седмица 6 и седмица 12 от датата на рандомизация са проведени оценки на тумора и след това на всеки 8 седмици до потвърдена обективна прогресия на заболяването. Оценки на преживяемостта са проведени на всеки 2 месеца след прекратяване на лечението.

Двойните първични крайни точки на проучването са ПБП и ОП за IMFINZI + химиотерапия, съдържаща платина, спрямо химиотерапия, съдържаща платина, като монотерапия. Основните вторични крайни точки на проучването са ПБП и ОП за IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина, и химиотерапия, съдържаща платина, като монотерапия. Вторичните крайни точки включват честота на обективен отговор (ЧОО) и продължителност на отговора (DoR, Duration of Response). ПБП, ЧОО и DoR, са оценени с помощта на BICR, съгласно критериите RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии за оценка на отговора при солидни тумори) версия 1.1.

Демографските характеристики и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между рамената на лечение. Изходните демографски характеристики на общата популация на проучването са както следва: мъже (76,0%), възраст ≥ 65 години (47,1%), възраст ≥ 75 години (11,3%) медиана на възрастта 64 години (диапазон: 27 до 87 години), бяла раса (55,9%), азиатци (34,6%), чернокожи или афроамериканци (2,0%), други (7,6%), хора, които не са от испански произход или латиноамериканци (84,2%), настоящ пушач или бивш пушач (78,0%), функционален статус 0 по СЗО/ECOG (33,4%), функционален статус 1 по СЗО/ECOG (66,5%). Характеристиките на заболяването са както следва: стадий IVА (50,0%), стадий IVБ (49,6%), хистологични подгрупи на сквамозен рак (36,9%), несквамозен рак (62,9%), мозъчни метастази (10,5%), експресия на PD-L1 върху ТК≥ 50% (28,8%), експресия на PD-L1 върху ТК < 50% (71,1%).

Проучването показва статистически значимо подобрение в ОП с IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина, спрямо химиотерапия, съдържаща платина. IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина, показва статистически значимо подобрение в ПБП спрямо химиотерапия, съдържаща платина, като монотерапия. Резултатите са обобщени по-долу.

**Таблица 7. Резултати за ефикасност от проучването POSEIDON**

|  | **Рамо 1: IMFINZI+тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина (n** **=** **338)** | **Рамо 3: химиотерапия, съдържаща платина**  **(n** **=** **337)** |
| --- | --- | --- |
| **ОП**а | | |
| Брой на смъртните случаи (%) | 251 (74,3) | 285 (84,6) |
| Медиана на ОП (месеци)  (95% CI) | 14,0  (11,7, 16,1) | 11,7  (10,5, 13,1) |
| HR (95% CI) б | 0,77 (0,650, 0,916) | |
| p-стойноств | 0,00304 | |
| **ПБП**а |  |  |
| Брой на събитията (%) | 238 (70,4) | 258 (76,6) |
| Медиана на ПБП (месеци)  (95% CI) | 6,2  (5,0, 6,5) | 4,8  (4,6, 5,8) |
| HR (95% CI) б | 0,72 (0,600, 0,860) | |
| p-стойноств | 0,00031 | |
| **ЧОО n (%)г,д** | 130 (38,8) | 81 (24,4) |
| Пълен отговор n (%) | 2 (0,6) | 0 |
| Частичен отговор n (%) | 128 (38,2) | 81 (24,4) |
| **Медиана на DoR (месеци)**  **(95% CI)****г,д** | 9.5  (7,2, NR) | 5,1  (4,4, 6,0) |

а Анализ на ПБП с дата на заключване на данните 24 юли 2019 г. (медиана на проследяването 10,15 мсеца). Анализ на ОП с дата на заключване на данните 12 март 2021 г. (медиана на проследяването 34,86 месеца). Границите за обявяване на ефикасност (Рамо 1 спрямо Рамо 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; 2-странно) са определени с помощта на алфа разходна функция Lan-DeMets, която се доближава до подхода на O’Brien Fleming. ПБП е оценена с помощта на BICR според критериите RECIST версия 1.1.

б HR са получени с помощта на модела на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по PD-L1, хистология и стадий на заболяване.

в 2-странна p-стойност въз основа на log-rank тест, стратифициран по PD-L1, хистология и стадий на заболяване.

г Потвърден обективен отговор.

д *Post hoc* анализ.

NR = не е достигнатоCI = доверителен интервал

**Фигура 8. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (ОП)**

Chart, line chart

Description automatically generated

Вероятност за OS

**IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина**

**Химиотерапия, съдържаща платина**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Медиана на OS | (95% CI) |
| **IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина** | 14,0 | (11,7, 16,1) |
| **Химиотерапия, съдържаща платина** | 11,7 | (10,5, 13,1) |
| Коефициент на риск (95% CI) |  |  |
| **IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина** | 0,77 | (0,650, 0,916) |

Време от рандомизация (месеци)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Брой на пациентите в риск | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Месец | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
| IMFINZI + дурвалумаб + химиотерапия, съдържаща платина | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 338 | 298 | 256 | 217 | 183 | 159 | 137 | 120 | 109 | 95 | 88 | 64 | 41 | 20 | 9 | 0 |
| Химиотерапия, съдържаща платина | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 337 | 284 | 236 | 204 | 160 | 132 | 111 | 91 | 72 | 62 | 52 | 38 | 21 | 13 | 6 | 0 |

**Фигура 9. Криви на Kaplan-Meier за ПБП**

Chart, line chart

Description automatically generated

Вероятност за PFS

Време от рандомизация (месеци)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Медиана на PFS | (95% CI |
| **IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина** | 6,2 | (5,0, 6,5) |
| **Химиотерапия, съдържаща платина** | 4,8 | (4,6, 5,8) |
| Коефициент на риск **(95% CI)** |  |  |
| **IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина** | 0,72 | (0,600, 0,860) |

**IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина**

**Химиотерапия, съдържаща платина**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Брой на пациентите в риск | | | | | | | | | |
| Месец | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
| IMFINZI +тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина | | | | | | | | | |
|  | 338 | 243 | 161 | 94 | 56 | 32 | 13 | 5 | 0 |
| Химиотерапия, съдържаща платина | | | | | | | | | |
|  | 337 | 219 | 121 | 43 | 23 | 12 | 3 | 2 | 0 |

Фигура 10 обобщава резултатите за ефикасност по отношение на ОП според PD-L1 туморната експресия в предварително определени подгрупови анализи.

**Фигура 10. Диаграма на Forest за ОП според PD-L1 експресията за IMFINZI+тремелимумаб+химиотерапия, съдържаща платина, спрямо химиотерапия, съдържаща платина**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ на събития/пациенти (%)** | |  |
| **IMFINZI + тремелимумаб + химиотерапия, съдържаща платина** | **Химиотерапия, съдържаща платина** | **HR (95% CI)** |
|  |  |  |
| 251 /338 (74,3%) | 285 /337 (84,6%) | 0,77 (0,65, 0,92) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 69 /101 (68,3%) | 80 / 97 (82,5%) | 0,65 (0,47, 0,89) |
|  |  |  |
| 182 /237 (76,8%) | 205 /240 (85,4%) | 0,82 (0,67, 1,00) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 151 /213 (70,9%) | 170 /207 (82,1%) | 0,76 (0,61, 0,95) |
|  |  |  |
| 100 /125 (80,0%) | 115 /130 (88,5%) | 0,77 (0,58, 1,00) |

**Chart, box and whisker chart

Description automatically generated**

Коефициент на риск (HR) (95% CI)

Всички пациенти

PD-L1 ≥ 50%

PD-L1 < 50%

PD-L1 ≥ 1%

PD-L1 < 1%

*Популация в старческа възраст*

Общо 75 пациенти на възраст ≥75 години са включени в рамената на лечение с IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия (n=35) и химиотерапия, съдържаща платина, като монотерапия (n=40) на проучването POSEIDON. Наблюдаван е коефициент на риск (HR) 1,05 (95% CI: 0,64, 1,71) за ОП за IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, спрямо химиотерапия, съдържаща платина, в рамките на тази проучвана подгрупа. Поради изследователския характер на този подгрупов анализ не могат да бъдат направени категорични заключения.

*ДРБД – проучване ADRIATIC*

ADRIATIC е проучване, предназначено да оцени ефикасността на IMFINZI със или без тремелимумаб. ADRIATIC е рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано, многоцентрово проучване при 730 пациенти с хистологично или цитологично потвърден ЛС‑ДРБД (стадий I до III според AJCC, 8-мо издание),чието заболяване не е прогресирало след съпътстваща химиолъчетерапия. Пациентите, които са в стадий I или II, трябва да са медицински неоперабилни, както е определено от изследователя. Пациентите са завършили 4 цикъла на дефинитивна химиотерапия, съдържаща платина, 60-66 Gy веднъж дневно (QD) в продължение на 6 седмици или 45 Gy два пъти дневно (BID) в продължение на 3 седмици, в рамките на 1 до 42 дни преди първата доза от проучваното лечение. Профилактичното краниално облъчване (ПКО) може да се извърши по преценка на изследователя след химиолъчетерапия и в рамките на 1 до 42 дни преди първата доза от проучваното лечение. При включване в проучването пациентите са имали функционален статус 0 или 1 по СЗО/ECOG.

Проучването изключва пациенти с активно или документирано преди това автоимунно заболяване в рамките на 5 години от започване на проучването; с анамнеза за активен първичен имунен дефицит; анамнеза за пневмонит степен ≥ 2 или активна туберкулоза, или хепатит B или C, или HIV инфекция и пациенти с активно интерстициално белодробно заболяване. Пациенти със смесена ДРБД и НДРБД хистология също са изключени.

Рандомизирането е стратифицирано по стадий (I/II срещу III) и получаване на ПКО (да спрямо не). Пациентите са рандомизирани 1:1:1, за получаване на:

* Рамо 1: IMFINZI 1 500 mg + плацебо на всеки 4 седмици за 4 цикъла, последвано от IMFINZI 1 500 mg на всеки 4 седмици.
* Рамо 2: Плацебо + второ плацебо на всеки 4 седмици за 4 цикъла, последвано от еднократно плацебо на всеки 4 седмици.
* Рамо 3: IMFINZI 1 500 mg + тремелимумаб 75 mg на всеки 4 седмици за 4 цикъла, последвано от IMFINZI 1 500 mg на всеки 4 седмици.

След като 600 пациенти са рандомизирани във всичките три рамена, рандомизирането към рамо 3 е завършено и следващите 130 пациенти са рандомизирани 1:1 към рамо 1 или 2 и получават или IMFINZI 1 500 mg на всеки 4 седмици, или плацебо на всеки 4 седмици.

Лечението продължава до прогресия на заболяването, до неприемлива токсичност или максимално за 24 месеца. Оценките на тумора са провеждани на всеки 8 седмици през първите 72 седмици, след това на всеки 12 седмици до 96 седмици и след това на всеки 24 седмици.

Демографските данни и характеристиките на заболяването на изходното ниво са добре балансирани между рамената на проучването. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването в рамената с IMFINZI и на плацебо са както следва: мъже (69,1%), възраст ≥ 65 години (39,2%), бяла раса (50,4%), чернокожи или афроамериканци (0,8%), от азиатски произход (47,5%), други (1,3%), от испански или латиноамерикански произход (4,2%), настоящи пушачи (22,3%), бивши пушачи (68,5%), никога не са пушили (9,2%), функционален статус по СЗО/ECOG 0 (48,7%), фунционален статус по СЗО/ECOG 1 (51,3%), Стадий I (3,6%), Стадий II (9,1%), Стадий III (87,4) %).

Преди рандомизирането всички пациенти са получавали химиотерапия, съдържаща платина (66,2% цисплатин-етопозид, 33,8% карбоплатин-етопозид); 72,1% от пациентите са получили RT QD (от които 92,4% са получили ≥ 60 ≤ 66 Gy QD); 27,9% са получили RT два пъти дневно (от които 96,6% са получили 45 Gy два пъти дневно) и 53,8% от пациентите са получили ПКО. Отговорът към CRT е както следва: пълен отговор (12,3%), частичен отговор (73,8%), стабилно заболяване (14,0%).

Двойните първични крайни точки на проучването са OП и ПБП на IMFINZI спрямо плацебо. Вторичните крайни точки за ефикасност включват ЧОО на IMFINZI спрямо плацебо. ПБП и ЧОО са оценени чрез BICR съгласно RECIST v1.1.

При планиран междинен анализ проучването демонстрира статистически значимо подобрение на OП и ПБП за IMFINZI в сравнение с плацебо. Вижте таблица 8 и фигури 11 и 12.

**Taблица 8. Резултати за ефикасност от проучването ADRIATIC**

|  | **Рамо 1: IMFINZI (n=264)** | **Рамо 2: Плацебо (n=266)** |
| --- | --- | --- |
| **OПa** | | |
| Брой на смъртните случаи (%) | 115 (43,6) | 146 (54,9) |
| Медиана на OП (месеци) (95% CI)б | 55,9 (37,3, NR) | 33,4 (25,5, 39,9) |
| HR (95% CI)в | 0,73 (0,569, 0,928) | |
| p‑стойностг | 0,01042 | |
| **ПБПe** | | |
| Брой на събитията (%) | 139 (52,7) | 169 (63,5) |
| Медиана на ПБП (месеци) (95% CI)б | 16,6 (10,2, 28,2) | 9,2 (7,4, 12,9) |
| HR (95% CI)е | 0,76 (0,606, 0,950) | |
| p‑стойностг | 0,01608 | |

а Медианата на продължителността на проследяването на ОП при цензурирани пациенти е 37,19 месеца в рамото на IMFINZI и 37,24 месеца в рамото на плацебо.

б Изчислено с помощта на техниката на Kaplan Meier. CI за медиана, получена въз основа на метода на Brookmeyer Crowley.

в Анализът за HR е извършен с помощта на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска и двустранната p-стойност се основава на стратифициран Log-rank тест, като и двата са коригирани за получаване на ПКО.

г p-стойност въз основа на резултатите от предварително планирания междинен анализ. Въз основа на границата, определена по метода Lan‑DeMets alpha spending function O'Brien Fleming type и действителния брой наблюдавани събития, границата за деклариране на статистическа значимост за OП е 0,01679 за 4,5% обща алфа, а за ПБП е 0,02805 за 5% обща алфа ( Lan◦and◦DeMets 1983).

д Оценено от BICR съгласно RECIST v1.1.

е Анализът за HR е извършен с помощта на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска и двустранната p-стойност се основава на стратифициран Log-rank тест, като и двата са коригирани за TNM етап и получаване на PCI.

**Фигура 11: Криви на Kaplan‑Meier за OП**

A graph showing a number of lines

Description automatically generated with medium confidence

Време от рандомизиране (месеци)

IMFINZI

Плацебо

Вероятност за OП

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Брой пациенти в риск | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 |
| IMFINZI | 264 | 261 | 248 | 236 | 223 | 207 | 189 | 183 | 172 | 162 | 141 | 110 | 90 | 68 | 51 | 39 | 27 | 19 | 11 | 5 | 1 | 0 |
| Плацебо | 266 | 260 | 247 | 231 | 214 | 195 | 175 | 164 | 151 | 143 | 123 | 97 | 80 | 62 | 44 | 31 | 23 | 19 | 8 | 5 | 1 | 0 |

**Фигура 12: Криви на Kaplan‑Meier за ПБП**

A black and white line drawing

Description automatically generated

Вероятност за ПБП

Време от рандомизиране (месеци)

IMFINZI

Плацебо

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Брой пациенти в риск | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 |
| IMFINZI | 264 | 212 | 161 | 135 | 113 | 105 | 101 | 98 | 84 | 78 | 51 | 51 | 33 | 21 | 19 | 10 | 10 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Плацебо | 266 | 208 | 146 | 122 | 100 | 88 | 79 | 76 | 71 | 69 | 47 | 47 | 34 | 23 | 22 | 15 | 14 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |

*ДРБД – проучване CASPIAN*

CASPIAN е проучване, предназначено да оцени ефикасността на IMFINZI със или без тремелимумаб в комбинация с етопозид и или карбоплатин, или цисплатин. CASPIAN е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при 805 нелекувани дотогава пациенти с ЕС-ДРБД с Функционален статус 0 или 1 по СЗО/ECOG, телесно тегло >30 kg, подходящи да получат химиотерапия на базата на платина като първа линия лечение на ДРБД, с очаквана продължителност на живота ≥12 седмици, с най-малко една таргетна лезия по критериите на RECIST 1.1 и достатъчна органна и костномозъчна функция. Участието на пациенти с безсимптомни или лекувани метастази в мозъка е допустимо. От проучването са изключвани пациенти с анамнеза за лъчетерапия на гръдния кош, анамнеза за активен първичен имунодефицит, автоимунни нарушения, включително паранеопластичен синдром (PNS), активни или предходни документирани автоимунни или възпалителни нарушения; употреба на системни имуносупресори в рамките на 14 дни преди първата доза от лечението с изключение на физиологична доза системни кортикостероиди, активна туберкулоза, хепатит B или C или HIV инфекция; пациенти, получили жива атенюирана ваксина в рамките на 30 дни преди или след началото на IMFINZI.

Рандомизирането е стратифицирано по планираната терапия на базата на платина (карбоплатин или цисплатин) в цикъл 1.

Пациентите са рандомизирани 1:1:1 за получаване на:

* Рамо 1: IMFINZI 1 500 mg + тремелимумаб 75 mg + етопозид и или карбоплатин, или цисплатин.
* Рамо 2: IMFINZI 1 500 mg + етопозид и или карбоплатин, или цисплатин.
* Рамо 3: Или карбоплатин (AUC 5 или 6 mg/ml/min), или цисплатин (75-80 mg/m2) в Ден 1 и етопозид (80-100 mg/m2) интравенозно в Дни 1, 2 и 3 от всеки 21-дневен цикъл в продължение на между 4 – 6 цикъла.

При пациентите, рандомизирани в Рамо 1 и 2, етопозид и или карбоплатин или цисплатин са ограничени до 4 цикъла през 3 седмици след рандомизирането. Монотерапията с IMFINZI продължава през 4 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Монотерапията с IMFINZI е разрешена след прогресия на заболяването, ако според изследователя пациентът е клинично стабилен и получава клинична полза.

На пациентите, рандомизирани в Рамо 3, е разрешено да получат общо до 6 цикъла етопозид и или карбоплатин или цисплатин. След завършване на етопозид + платина, PCI е разрешено само в Рамо 3 по преценка на изследователя.

Оценките на тумора се провеждат в Седмица 6 и Седмица 12 от датата на рандомизиране и след това през 8 седмици до потвърждаване на обективна прогресия на заболяването. Оценки на преживяемостта се извършват през 2 месеца след преустановяване на лечението.

Първичните крайни точки на проучването са ОП при IMFINZI + етопозид + платина (Рамо 2) спр. само етопозид + платина (Рамо 3) и IMFINZI + тремелимумаб + етопозид + платина (Рамо 1) спр. само етопозид + платина (Рамо 3). Основната вторична крайна точка е ПБП. Други вторични крайни точки са ОЧО, повратни точки на ОП и ПБП и РСП. ПБП и ОЧО са оценявани от изследователя по критериите на RECIST v1.1.

Демографските данни и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между двете рамена на проучването (268 пациенти в Рамо 2 и 269 пациенти в Рамо 3). Изходните демографски данни на общата популация в проучването са както следва: мъже (69,6%), възраст ≥ 65 години (39,6%), медиана на възрастта 63 години (диапазон: 28 до 82 години), бяла раса (83,8%), азиатци (14,5%), чернокожи или афроамериканци (0,9%), други (0,6 %), не испано или латино (96,1%), настоящи или бивши пушачи (93,1%), никога не са пушили (6,9%), WHO/ECOG PS 0 (35,2%), WHO/ECOG PS 1 (64,8%), стадий IV 90,3%, 24,6% от пациентите получават цисплатин и 74,1% от пациентите получават карбоплатин. В Рамо 3 56,8% от пациентите получават 6 цикъла с етопозид + платина и 7,8% от пациентите получават PCI.

Планираният междинен (първичен) анализ на проучването показва статистически значимо подобрение на ОП с IMFINZI + етопозид + платина (Рамо 2) спр. само етопозид + платина (Рамо 3) [HR=0,73 (95% CI: 0,591; 0,909), p=0,0047]. Въпреки че не е изпитвано официално за значимост, при IMFINZI + етопозид + платина се показва подобрение на ПБП спр. само етопозид + платина [HR=0,78 (95% CI: 0,645; 0,936)].

Резултатите от ПБП, ЧОО и DoR от планирания окончателен анализ (DCO: 27 януари 2020 г.) са обобщени в Таблица 9. Кривите по Kaplan-Meier са представени на Фигура 14.

Резултатите от ОП при планирания дългосрочен анализ на проследяването на ОП (DCO: 22 март 2021 г.) (медиана на проследяването: 39,3 месеца) са представени в Таблица 9. IMFINZI + етопозид + платина (Рамо 2) спр. етопозид + платина (Рамо 3) продължават да показват трайно подобрение в ОП. Кривите на Kaplan-Meier на ОП са представени на Фигура 13.

**Таблица 9. Резултати за ефикасността в проучването CASPIAN**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Окончателен анализа** | | **Анализ на дългосрочното проследяванеб** | |
|  | **Рамо 2: IMFINZI + етопозид и или карбоплатин или цисплатин**  **(n=268)** | **Рамо 3: етопозид + и или карбоплатин или цисплатин**  **(n=269)** | **Рамо 2: IMFINZI + етопозид и или карбоплатин или цисплатин (n=268)** | **Рамо 3: етопозид + и или карбоплатин или цисплатин (n=269)** |
| **ОП** |  | |  | |
| Брой смъртни случаи (%) | 210 (78,4) | 231 (85,9) | 221 (82,5) | 248 (92,2) |
| **Медиана на ОП (месеци)**  **(95% CI)** | 12,9  (11,3; 14,7) | 10,5  (9,3; 11,2) | 12,9 (11,3, 14,7) | 10,5 (9,3, 11,2) |
| HR (95% CI)б,в | 0,75 (0,625; 0,910) | | 0,71 (0,595, 0,858) | |
| p-стойностг | 0,0032 | | 0,0003 | |
| **ОП след 18 месеца (%) (95% CI)** | 32,0  (26,5; 37,7) | 24,8  (19,7; 30,1) | 32,0  (26,5, 37,7) | 24,8  (19,7, 30,1) |
| **ОП след 36 месеца (%) (95%CI)** |  |  | 17,6  (13,3, 22,4) | 5,8  (3,4, 9,1) |
| **ПБП** |  | |  |  |
| Брой събития (%) | 234 (87,3) | 236 (87,7) |  |  |
| **Медиана на ПБП (месеци)**  **(95% CI)** | 5,1  (4,7; 6,2) | 5,4  (4,8; 6,2) |  |  |
| HR (95% CI)**в** | 0,80 (0,665; 0,959) | |  |  |
| **ПБП след 6 месеца (%)**  **(95% CI)** | 45,4 (39,3; 51,3) | 45,8 (39,5; 51,9) |  |  |
| **ПБП след 12 месеца (%) (95% CI)** | 17,9 (13,5; 22,8) | 5,3 (2,9; 8,8) |  |  |
| **ОЧО n (%)**  **(95% CI)д** | 182 (67,9)  (62,0; 73,5) | 156 (58,0)  (51,8; 64,0) |  |  |
| Пълен отговор n (%) | 7 (2,6) | 2 (0,7) |  |  |
| Частичен отговор n (%) | 175 (65,3) | 154 (57,2) |  |  |
| **Медиана на DoR (месеци)**  **(95% CI)д,е** | 5,1  (4,9; 5,3) | 5,1  (4,8; 5,3) |  |  |

a Окончателен анализ на ПБП, ОЧО и DoR при заключване на данните на 27 януари 2020 г.

б Анализ на дългосрочното проследяване при заключване на данните на 22 март 2021 г.

в Анализът е извършен при използване на стратифициран log-rank тест, коригиран за планирана терапия с платина в Цикъл 1 (карбоплатин или цисплатин), и използване на подход с rank тестове за връзката.

г В междинния анализ (заключване на данните 11 март 2019 г.), p-стойността на ОП е 0,0047, която отговаря на границата за обявяване на статистическа значимост от 0,0178 за 4% обща двустранна алфа въз основа на Lan-DeMets alpha spending function с граница от типа O'Brien Fleming с действителния брой наблюдавани събития.

д Потвърден обективен отговор.

е *Post hoc* анализ.

**Фигура 13. Криви на Kaplan-Meier на ОП**

Chart

Description automatically generated

Вероятност за ОП

IMFINZI+етопозид+платина

етопозид+платина

цензурирано

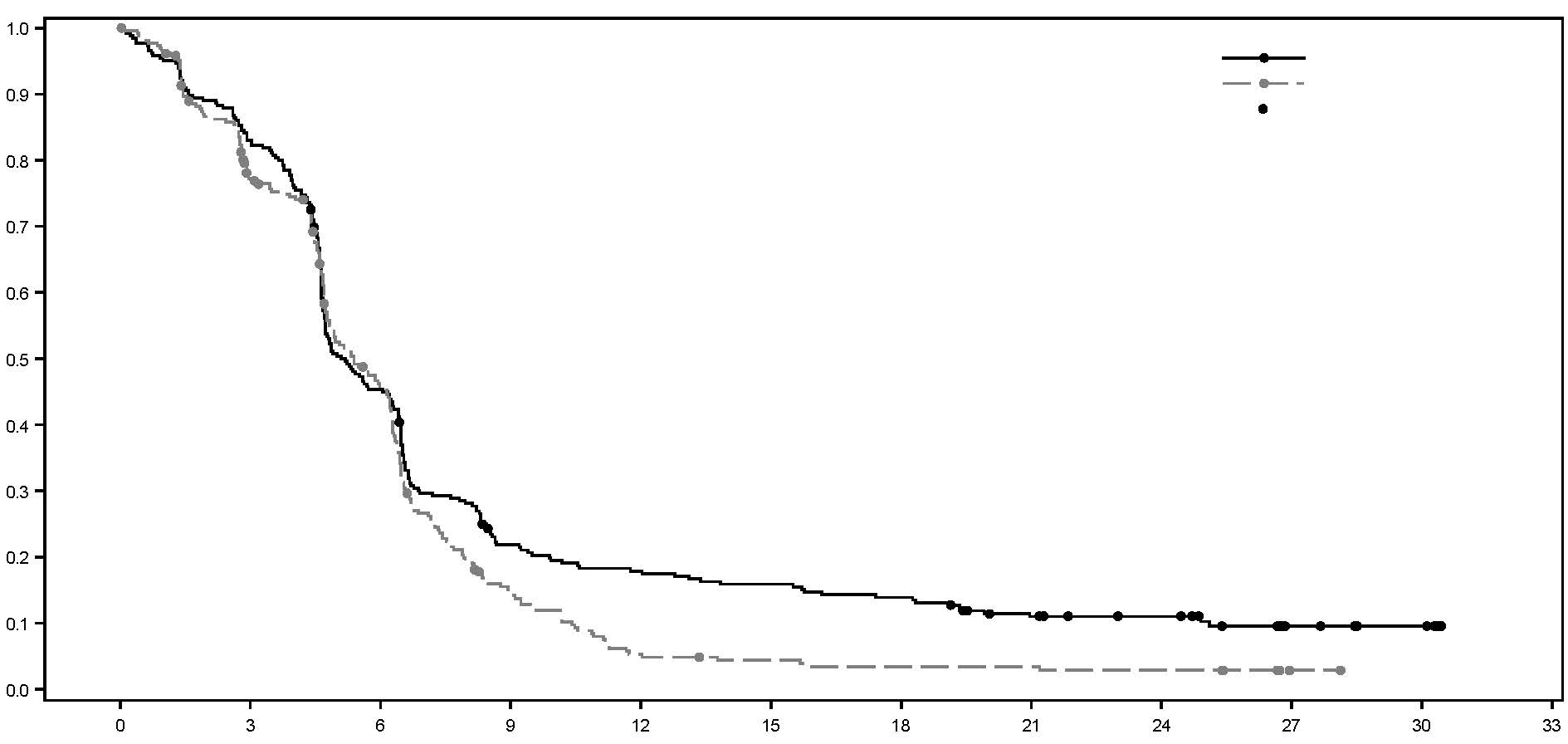
|  | Медиана на ОП |  | (95% CI) |
| --- | --- | --- | --- |
| IMFINZI + етопозид + платина | 12,9 |  | (11,3, 14,7) |
| етопозид + платина | 10,5 |  | (9,3, 11,2) |

|  |
| --- |
| Коефициент на риска (95% CI) |
| IMFINZI + етопозид + платина спр. етопозид + платина: 0,71 (0,595, 0,858) |

Време от рандомизирането (месеци)

| Брой пациенти в риск | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| IMFINZI + етопозид + платина | 268 | 244 | 214 | 177 | 140 | 109 | 85 | 70 | 60 | 54 | 50 | 46 | 39 | 25 | 13 | 3 | 0 | 0 |  |
| етопозид + платина | 269 | 243 | 212 | 156 | 104 | 82 | 64 | 51 | 36 | 24 | 19 | 17 | 13 | 10 | 3 | 0 | 0 | 0 |  |

**Фигура 14. Криви на Kaplan-Meier на ПБП**



Вероятност за ПБП

|  | Медиана на ПБП | (95% CI) |
| --- | --- | --- |
| IMFINZI + етопозид + платина | 5.1 | (4.7, 6.2) |
| етопозид + платина | 5.4 | (4.8, 6.2) |

censored

етопозид+платина

IMFINZI+етопозид+платина

|  |
| --- |
| Коефициент на риска (95% CI) |
| IMFINZI + етопозид + платина спр. етопозид + платина: 0.80 (0.665, 0.959) |

Време от рандомизирането (месеци)

| Брой пациенти в риск | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| IMFINZI + етопозид + платина | 268 | 220 | 119 | 55 | 45 | 40 | 35 | 24 | 18 | 8 | 5 | 0 |
| етопозид + платина | 269 | 195 | 110 | 33 | 12 | 9 | 7 | 7 | 6 | 1 | 0 | 0 |

*Анализ по подгрупи*

Подобрението на ОП в полза на пациентите, получаващи IMFINZI + етопозид + платина, в сравнение с пациентите, получаващи само етопозид + платина, се наблюдава последователно в предварително определените подгрупи въз основа на демографските данни, географския регион, употребата на карбоплатин или цисплатин и характеристиките на заболяването.

*РЖП – Проучване TOPAZ-1*

TOPAZ-1 е проучване за оценка на ефикасността на IMFINZI в комбинация с гемцитабин и цисплатин. TOPAZ-1 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване при 685 пациенти с неоперабилен или метастатичен РЖП (включително интрахепатален и екстрахепатален холангиокарцином и карцином на жлъчния мехур) и функционален статус по ECOG 0 или 1. Пациентите не са получавали предходна терапия в условията на авансирал/неоперабилен РЖП. Включени са пациенти, които са развили рецидив на заболяването > 6 месеца след операцията и/или след приключването на адювантна терапия. Пациентите трябва да имат адекватна функция на органите и костния мозък и да имат приемливи нива на серумния билирубин (≤ 2,0 пъти над горната граница на нормата (ГГН)), а всяка клинично значима билиарна обструкция трябва да бъде отстранена преди рандомизацията.   
  
Проучването изключва пациенти с ампуларен карцином, с мозъчни метастази, активни или предишни документирани автоимунни или възпалителни нарушения, HIV инфекция или активни инфекции, включително туберкулоза или хепатит С, или пациенти с настояща или предишна употреба на имуносупресивни лекарства в рамките на 14 дни преди първата доза IMFINZI. Пациенти с активен HBV са допуснати до участие, ако са на антивирусна терапия.  
  
Рандомизацията е стратифицирана по статус на заболяването (първоначално неоперабилно спр. рецидивиращо) и по локализация на първичния тумор (интрахепатален холангиокарцином спр. екстрахепатален холангиокарцином спр. карцином на жлъчния мехур).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават:

* Рамо 1: IMFINZI 1 500 mg, приложен в Ден 1 + гемцитабин 1000 mg/m2 и цисплатин 25 mg/m2 (всеки приложен в Дни 1 и 8) на всеки 3 седмици (21 дни) до 8 цикъла, последвани от IMFINZI 1500 mg на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или
* Рамо 2: Плацебо, приложено в Ден 1 + гемцитабин 1 000 mg/m2 и цисплатин 25 mg/m2 (всеки от тях приложен в Дни 1 и 8) на всеки 3 седмици (21 дни) до 8 цикъла, последвани от плацебо на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Оценката на тумора се извършва на всеки 6 седмици през първите 24 седмици след датата на рандомизиране, а след това на всеки 8 седмици до потвърждаване на обективна прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка на проучването е ОП, а основната вторична крайна точка е ПБП. Други вторични крайни точки са ОЧО, DoR и РСП. ПБП, ОЧО и DoR са оценени от изследователя в съответствие с RECIST v1.1.   
  
Демографските данни и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани между двете рамена на проучването (341 пациенти в Рамо 1 и 344 пациенти в Рамо 2). Изходните демографски данни на цялата изследвана популация са следните: мъже (50,4 %), възраст < 65 години (53,3 %), европеидна раса (37,2%), азиатски произход (56,4 %), чернокожи или афроамериканци (2,0 %), други (4,2 %), които не са от испански или латиноамерикански произход (93,1 %), ФС по ECOG 0 (49,1 %) спр. ФС 1 (50,9 %), локализация на първичния тумор (интрахепатален жлъчен канал 55,9 %, екстрахепатален жлъчен канал 19,1 % и жлъчен мехур 25,0 %), статус на заболяването [рецидивиращо (19,1%) спр. неоперабилно (80,7 %), метастатично (86,0 %) спр. локално авансирало (13,9 %)]. Експресията на PD-L1 е оценена на туморни и имунни клетки с помощта на теста Ventana PD-L1 (SP263) и алгоритъма TAP (tumour area positivity/позитивност на туморната зона), като 58,7% от пациентите имат TAP ≥ 1%, а 30,1% TAP < 1%.  
  
ОП и ПБП са официално тествани при предварително планиран междинен анализ (дата на заключване на данните 11 август 2021 г.) след медиана на проследяване 9,8 месеца. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 10 и Фигура 16. Процентът от планираното време на проследяване на ОП е 62%, а на ПБП е 84%. IMFINZI + химиотерапия (Рамо 1) показва статистически значимо подобрение спрямо плацебо + химиотерапия (Рамо 2) по отношение на ОП и при ПБП.

**Таблица 10. Резултати за ефикасност в проучването TOPAZ-1a**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI + гемцитабин и цисплатин**  **(n=341)** | **Плацебо + гемцитабин и цисплатин**  **(n=344)** |
| **ОП** |  |  |
| Брой смъртни случаи (%) | 198 (58,1) | 226 (65,7) |
| **Медиана на ОП (месеци)  (95% CI)б** | 12,8 (11,1; 14,0) | 11,5 (10,1; 12,5) |
| HR (95% CI)в | 0,80 (0,66; 0,97) | |
| p-стойноств,г | 0,021 | |
| Медиана на проследяване при всички пациенти (месеци) | 10,2 | 9,5 |
| **ПБП** |  |  |
| Брой събития (%) | 276 (80,9) | 297 (86,3) |
| **Медиана на ПБП (месеци) (95% CI)б** | 7,2 (6,7; 7,4) | 5,7 (5,6; 6,7) |
| HR (95% CI)в | 0,75 (0,63; 0,89) | |
| p-стойноств,д | 0,001 | |
| Медиана на проследяване при всички пациенти (месеци) | 7,2 | 5,6 |
| **ОЧОе** | 91 (26,7) | 64 (18,7) |
| Пълен отговор n (%) | 7 (2,1) | 2 (0,6) |
| Частичен отговор n (%) | 84 (24,6) | 62 (18,1) |
| **DoR** |  | |
| **Медиана на DoR (месеци)**  **(95% CI)б** | 6,4 (5,9; 8,1) | 6,2 (4,4; 7,3) |

a Анализ към момента на заключване на данните 11 август 2021 г.

б Изчислено по метода на Kaplan-Meier. CI за медианата, получена въз основа на метода на Brookmeyer-Crowley.

в Анализът за HR е извършен с помощта на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на рисковете, а 2-странната p-стойност се основава на стратифициран log-rank тест, като и двете са коригирани за статуса на заболяването и локализацията на първичния тумор.

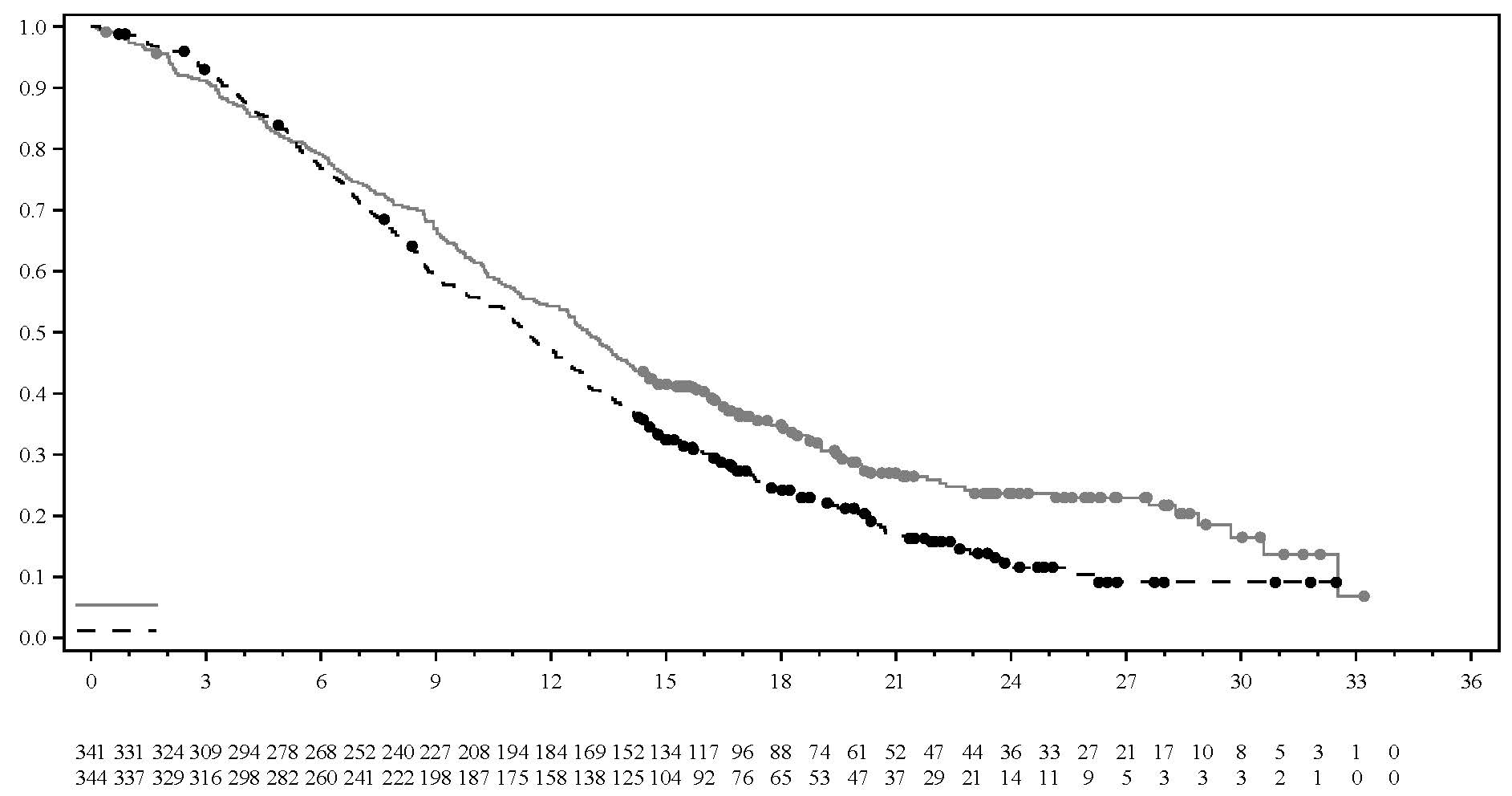
г При междинния анализ (дата на заключване на данните 11 август 2021 г.) р-стойността за ОП е 0,021, което отговаря на границата за обявяване на статистическа значимост 0,03 за 4,9% обща 2-странна алфа, базирана на разходна функция на алфа на Lan-DeMets с граница тип O'Brien Fleming при действителен брой наблюдавани събития.

Д При междинния анализ (дата на заключване на данните 11 август 2021 г.) р-стойността на ПБП е 0,001, което отговаря на границата за обявяване на статистическа значимост 0,0481 за 4,9% обща двустранна алфа, въз основа на алфа разходна функция на Lan-DeMets с граница от типа на Pocock при действителен брой наблюдавани събития.

е Потвърден обективен отговор

Допълнителен планиран анализ на проследяването на ОП (дата на заключване на данните 25 февруари 2022 г.) е извършен 6,5 месеца след междинния анализ, като процентът от планираното време на проследяване на ОП е 77%. IMFINZI + химиотерапия продължава да показва подобрена ОП в сравнение със самостоятелна химиотерапия [HR=0,76 (95% CI: 0,64; 0,91)] и медианата на проследяване се увеличава до 12 месеца.

**Фигура 15: Криви на Kaplan-Meier на ОП, анализ на проследяването на ОП при дата на заключване на данните - 25 февруари 2022 г.**



Медиана на ОП в месеци (95% CI)

IMFINZI + Химиотерапия 12,9 (11,6, 14,1)

Плацебо + Химиотерапия 11,3 (10,1, 12,5)

Коефициент на риска (95% CI)

IMFINZI + химиотерапия спр химиотерапия 0,76 (0,64, 0,91)

Време от рандомизирането (месеци)

Медиана на ОП в месеци (95% CI)

IMFINZI + Химиотерапия 12,9 (11,6, 14,1)

Плацебо + Химиотерапия 11,3 (10,1, 12,5)

Коефициент на риска (95% CI)

IMFINZI + химиотерапия спр химиотерапия 0,76 (0,64, 0,91)

Вероятност за ОП

Брой пациенти в риск

IMFINZI + Химиотерапия:

Химиотерапия:

IMFINZI +Химиотерапия (N=341)

Химиотерапия (N=344)

**Фигура 16: Криви на Kaplan-Meier на ПБП, инференциален (първичен) анализ при дата на заключване на данните - 11 август 2021 г.**

​​​​​​​​​​Chart

Description automatically generated

Вероятност за ПБП

Брой пациенти в риск

IMFINZI + Химиотерапия

Химиотерапия

IMFINZI + Химиотерапия (N=341)

Химиотерапия (N=344)

Време от рандомизирането в месеци

Медиана на ПБП в месеци (95% CI)

IMFINZI + Химиотерапия 7.2 (6.7, 7.4)

Плацебо + Химиотерапия 5.7 (5.6, 6.7)

Коефициент на риска (95% CI):

IMFINZI + Химиотерапия спр. химиотерапия 0.75 (0.63, 0.89)

*ХЦК – проучване HIMALAYA*

Ефикасността на IMFINZI като монотерапия и приложен в комбинация с единична доза тремелимумаб 300 mg, е оценена в проучването HIMALAYA, рандомизирано, открито, многоцентрово проучване при пациенти с потвърден неоперабилен ХЦК, които не са получавали преди това системно лечение за ХЦК. Проучването включва пациенти в стадий С или В (неподходящи за локорегионална терапия) по BCLC (система за стадиране на рака на черния дроб на клиниката в Барселона (Barcelona Clinic Liver Cancer)) и клас А по скалата Child-Pugh.

Проучването изключва пациенти с мозъчни метастази или анамнеза за мозъчни метастази, коинфекция с вирусен хепатит В и хепатит С; активно или документирано преди това стомашно-чревно (СЧ) кървене в рамките на 12 месеца; асцит, изискващ немедикаментозна интервенция в рамките на 6 месеца; чернодробна енцефалопатия в рамките на 12 месеца преди началото на лечението; активни или документирани преди това автоимунни или възпалителни заболявания.

Включени са пациенти с варици на хранопровода, с изключение на пациентите с активно или документирано преди това стомашно-чревно кървене в рамките на 12 месеца преди влизане в проучването.

Рандомизирането е стратифицирано по макроваскуларна инвазия (МВИ) (да спрямо не), етиология на чернодробното заболяване (потвърден вирусен хепатит В спрямо потвърден вирусен хепатит С спрямо други) и функционален статус по ECOG (0 спрямо 1). Проучването HIMALAYA рандомизира 1 171 пациенти в съотношение 1:1:1 да получават:

* IMFINZI: дурвалумаб 1 500 mg на всеки 4 седмици.
* Тремелимумаб 300 mg като единична доза + IMFINZI 1 500 mg; последвано от IMFINZI 1 500 mg на всеки 4 седмици.
* Сорафениб 400 mg два пъти дневно.

Оценки на тумора се провеждат на всеки 8 седмици за първите 12 месеца и след това на всеки 12 седмици. Оценките на преживяемостта са извършват на всеки месец за първите 3 месеца след прекратяване на лечението и след това на всеки 2 месеца.

Първичната крайна точка е превъзходство по отношение на ОП при сравнение на IMFINZI, приложен в комбинация с единична доза тремелимумаб, спрямо сорафениб. Основните вторични цели са неинфериорност на ОП, последвано от превъзходство, при сравнение на IMFINZI спрямо сорафениб. Другите вторични крайни точки включват ПБП, ЧОО според оценката на изследователя и DoR съгласно критериите RECIST версия 1.1.

Демографските характеристики и изходните характеристики на заболяването са добре балансирани сред проучваните рамена. Изходните демографски характеристики на общата проучвана популация са както следва: мъже (83,7%), възраст < 65 години (50,4%), бяла раса (44,6%), азиатци (50,7%), чернокожи или афроамериканци (1,7%), друга раса (2,3%), функционален статус по ECOG 0 (62,6%); клас А по скалата Child-Pugh (99,5%), макроваскуларна инвазия (25,2%), екстрахепатално разпространение (53,4%), изходна стойност на AFP (алфафетопротеин‑) < 400 ng/ml (63,7%), изходна стойност на AFP ≥ 400 ng/ml (34,5%), вирусна етиология; хепатит В (30,6%), хепатит С (27,2%), неинфектирани (42,2%), оценими данни за PD‑L1 (86,3%), PD-L1 позитивност на туморната зона (TAP, Tumour area positivity) ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [тест Ventana PD-L1 (SP263)].

Резултатите са представени в Таблица 11, Фигура 17 и Фигура 18.

**Таблица 11. Резултати за ефикасност в проучването HIMALAYA за IMFINZI, приложен в комбинация с единична доза тремелимумаб 300** **mg и IMFINZI като монотерапия спрямо сорафениб**

|  | **IMFINZI + тремелимумаб 300 mg**  **(n=393)** | **сорафениб**  **(n=389)** | **IMFINZI**  **(n=389)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Продължителност на проследяването** | | | |
| Медиана на проследяване (месеци)а | 33,2 | 32,2 | 32,6 |
| **ОП** | | | |
| Брой смъртни случаи (%) | 262 (66,7) | 293 (75,3) | 280 (72,0) |
| **Медиана на ОП (месеци)**  **(95% CI)** | **16,4**  **(14,2, 19,6)** | **13,8**  **(12,3, 16,1)** | **16,6**  **(14,1, 19,1)** |
| HR (95% CI)б,в | 0,78 (0,66, 0,92) | | - |
| p-стойностг | 0,0035 | | - |
| HR (95% CI)б,в,д | - | 0,86 (0,73, 1,03) | |
| **ПБП** | | | |
| Брой събития (%) | 335 (85,2) | 327 (84,1) | 345 (88,7) |
| **Медиана на ПБП (месеци)**  **(95% CI)** | 3,78  (3,68-5,32) | 4,07  (3,75-5,49) | 3,65  (3,19-3,75) |
| HR (95% CI) | 0,90 (0,77, 1,05) | | **-** |
| HR (95% CI) | - | 1,02 (0,88, 1,19) | |
| **ЧОО** | | | |
| **ЧОО n (%)е** | 79 (20,1) | 20 (5,1) | 66 (17,0) |
| Пълен отговор, n (%) | 12 (3,1) | 0 | 6 (1,5) |
| Частичен отговор, n (%) | 67 (17,0) | 20 (5,1) | 60 (15,4) |
| **DoR** | | | |
| **Медиана на DoR (месеци)** | 22,3 | 18,4 | 16,8 |

а Изчислено с помощта на обратния метод на Kaplan-Meier (с обратен индикатор на цензуриране).

б Въз основа на стратифициран модел на Cox, коригиран за лечение, етиология на чернодробно заболяване (вирусен хепатит В [HBV] спрямо вирусен хепатит С [HCV] спрямо друго), ECOG (0 спрямо 1).

в Извършено с помощта на стратифициранlog-rank тест, коригиран за лечение, етиология на чернодробно заболяване (вирусен хепатит В [HBV] спрямо вирусен хепатит С [HCV] спрямо друго), ECOG (0 спрямо 1) и макроваскуларна инвазия (да спрямо не).

г Въз основа на алфа разходна функция Lan-DeMets с граница тип O’Brien Fleming и действителният брой наблюдавани събития, границата за обявяване на статистическа значимост за IMFINZI + тремелимумаб 300 mg спрямо сорафениб е 0,0398 ([Lan◦и◦DeMets 1983](https://www.angelce.com/documentum/reviews/19609?exitmode=quit#_Ref432433138)).

д Границата за неинфериорност за HR (IMFINZI спрямо сорафениб) е 1,08, като се използва 95,67% доверителен интервал, базиран на алфа разходна функция Lan-DeMets с граница от типа O’Brien Fleming и действителният брой наблюдавани събития ([Lan◦и◦DeMets 1983](https://www.angelce.com/documentum/reviews/19609?exitmode=quit#_Ref432433138)). P-стойността, базирана на тестване за превъзходство на IMFINZI спрямо сорафениб, е 0,0674 и не достига статистическа значимост.

е Потвърден пълен отговор

CI=доверителен интервал

**Фигура 17. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (ОП) на IMFINZI, приложен в комбинация с единична доза тремелимумаб 300 mg**

Chart, line chart

Description automatically generated

Вероятност за обща преживяемост

IMFINZI + T300mg

Сорафениб

Сорафениб

Цензурирано

IMFINZI + T300mg

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Медиана на ОП | (95% CI) |
| IMFINZI + T300mg | 16,4 | (14,2-19,6) |
| Сорафениб | 13,8 | (12,3-16,1) |
| Коефициент на риск (95% CI) | | 0,78 (0,66, 0,92) |

Време от рандомизирането (месеци)

**Фигура 18. Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (ОП) на IMFINZI, приложен като монотерапия**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Медиана на ОП | (95% CI) |
| IMFINZI | 16,6 | (14,1-19,1) |
| Сорафениб | 13,8 | (12,3-16,1) |
| Коефициент на риск (95% CI) | | 0,86 (0,73, 1,02) |

S

**Chart, line chart

Description automatically generated**

Вероятност за обща преживяемост

Сорафениб

Сорафениб

IMFINZI

Цензурирано

IMFINZI

Време от рандомизирането (месеци)

*Рак на ендометриума – проучване DUO-E*

DUO-E е рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III – първа линия химиотерапия, съдържаща платина, в комбинация с IMFINZI, последвано от IMFINZI със или без олапариб при пациенти с авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума. Пациентите е трябвало да имат рак на ендометриума в една от следните категории: новодиагностицирано заболяване стадий III (измеримо заболяване според RECIST 1.1 след хирургична операция или диагностична биопсия), новодиагностицирано заболяване стадий IV (със или без заболяване след хирургична операция или диагностична биопсия) или рецидив на заболяване (измеримо или неизмеримо заболяване според RECIST 1.1), където потенциалът за излекуване чрез хирургична операция самостоятелно или в комбинация е слаб. За пациенти с рецидивиращо заболяване, предходна химиотерапия е разрешена само ако е прилагана като адювантно лечение и са изминали най-малко 12 месеца от датата на последната доза на приложената доза химиотерапия до датата на последвалия рецидив. Проучването включва пациенти с всички хистологични подтипове на епителния ендометриален карцином, включително карциносарком. Пациентите с ендометриален сарком са изключени.

Рандомизирането е стратифицирано по статус на механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (MMR) на туморната тъкан (с дефицит спрямо без дефицит), статус на заболяването (рецидивиращо спрямо новодиагностицирано) и географски регион (Азия спрямо останалата част на света). Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 в еднo от следните рамена:

* Рамо 1 (химиотерапия, съдържаща платина): химиотерапия, съдържаща платина (паклитаксел и карбоплатин) на всеки 3 седмици за максимум 6 цикъла с плацебо дурвалумаб на всеки 3 седмици. След приключване на химиотерапевтичното лечение пациентите без обективна прогресия на заболяването получават плацебо дурвалумаб на всеки 4 седмици и плацебо таблетки олапариб два пъти дневно като поддържащо лечение до прогресия на заболяването.
* Рамо 2 (химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI): химиотерапия, съдържаща платина (паклитаксел и карбоплатин) на всеки 3 седмици за максимум 6 цикъла с 1120 mg дурвалумаб на всеки 3 седмици. След приключване на химиотерапевтичното лечение пациентите без обективна прогресия на заболяването получават 1500 mg дурвалумаб на всеки 4 седмици с плацебо таблетки олапариб два пъти дневно като поддържащо лечение до прогресия на заболяването.
* Рамо 3 (химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб): химиотерапия, съдържаща платина (паклитаксел и карбоплатин) на всеки 3 седмици за максимум 6 цикъла с 1120 mg дурвалумаб на всеки 3 седмици. След приключване на химиотерапевтичното лечение пациентите без обективна прогресия на заболяването получават 1500 mg дурвалумаб на всеки 4 седмици с 300 mg олапариб таблетки два пъти дневно като поддържащо лечение до прогресия на заболяването.

Пациентите, които преустановят който и да е продукт (IMFINZI /плацебо или олапариб/плацебо) поради причини, различни от прогресия на заболяването, може да продължат лечението с другия продукт, ако е подходящо, въз основа на съображения за токсичност и по преценка на изследователя.

Лечението продължава до определена според RECIST v1.1 прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Оценка на туморния статус се извършва на всеки 9 седмици за първите 18 седмици от рандомизирането и на всеки 12 седмици след това.

Първичната крайна точка е PFS, определена чрез оценка на изследователя с използване на RECIST 1.1. Вторичните крайни точки за ефикасност включват OS, ORR и DoR.

Проучването демонстрира статистически значимо подобряване на PFS в ITT популацията за пациентите, лекувани с химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб в сравнение с химиотерапия, съдържаща платина [HR=0,55 (95% CI: 0,43, 0,69), p=<0,0001] и за пациентите, лекувани с химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI в сравнение с химиотерапия , съдържаща платина [HR=0,71 (95% CI: 0,57, 0,89), p=0,003]. Към момента на анализа на PFS, междинните данни за OS са достигнали 28% планирано време на проследяване със събития при 199 от 718 пациенти.

Статусът по отношение на механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (MMR) е определен централно с използване на имунохистохимичен панел за MMR анализ. От общо 718 пациенти, рандомизирани в проучването, 575 (80%) пациенти са с туморен статус без дефицит в механизма на възстановяване на несъответствията на ДНК (pMMR) и 143 (20%) пациенти са с туморен статус с дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR).

*Пациенти с рак на енометриума с дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR)*

Сред пациентите с dMMR туморен статус демографските характеристики и характеристиките на изходно ниво като цяло са добре балансирани между рамената на лечение. Демографските характеристики на изходно ниво във всичките три рамена са, както следва: медиана на възрастта 62 години (диапазон: от 34 до 85); 41% на възраст на или над 65 години; 1,5% на възраст на или над 75 години; 62% от бялата раса, 29% азиатци и 2% чернокожи или афроамериканци. Характеристиките на заболяването са, както следва: ECOG PS 0 (58%) или 1 (42%); 46% с новодиагностицирано и 54% с рецидивиращо заболяване. Хистологичните подтипове са ендометроиден (83%), смесен епителен (5%), серозен (3%), карциносарком (3%), недиференциран (2%) и друг (3%).

Резултатите при пациентите с dMMR туморен статус са обобщени в таблица 12 и на фигура 19. Медианата на времето на проследяване за PFS при цензурирани пациенти с dMMR туморен статус е 15,5 месеца в рамото на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI и 10,2 месеца в рамото на химиотерапия, съдържаща платина. Към момента на анализа на PFS междинните данни за OS са достигнали 26% планирано време на проследяване със събития при 25 от 95 пациенти, лекувани с химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI и химиотерапия, съдържаща платина.

**Таблица 12**. **Резултати за ефикасност в проучването DUO-E**  **(пациенти с dMMR туморен статус)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI**  **N=46** | **Химиотерапия, съдържаща платина**  **N=49** |
| **PFSa,**б | | |
| Брой събития (%) | 15 (32,6) | 25 (51,0) |
| **Медиана на PFS (месеци) (95% CI)в** | NR (NR, NR) | 7,0 (6,7, 14,8) |
| HR (95% CI) | 0,42 (0,22, 0,80) | - |
| **OS**б | | |
| Брой събития (%) | 7 (15,2) | 18 (36,7) |
| **Медиана на OS (месеци) (95% CI)в** | NR (NR, NR) | 23,7 (16,9, NR) |
| HR (95% CI) | 0,34 (0,13, 0,79) | - |
| **ORR**б | | |
| ORRг n (%) | 30 (71,4) | 17 (40,5) |
| **DoR**б | | |
| **Медиана на DoR (месеци) (95% CI)в** | NR (NR, NR) | 10,5 (4,3, NR) |

a По оценка на изследователя.

б Резултатите са въз основа на първия междинен анализ (DCO: 12 април 2023 г.).

в Изчислено с използване на техниката на Kaplan-Meier.

г Отговор: най-добър обективен отговор като потвърден пълен отговор или частичен отговор. Въз основа на броя пациенти в групата на лечение с измеримо заболяване на изходно ниво (N=42 в рамото на химиотерапия на база платина + IMFINZ, N=42 в рамото на химиотерапия на база платина).  
CI=доверителен интервал, HR=коефициент на риск, NR=не е достигната

**Фигура 19. Криви на Kaplan-Meier на PFS в DUO-E (пациенти с dMMR туморен статус)**

A graph of a number

Description automatically generated with medium confidence

Химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI  
Химиотерапия, съдържаща платина

Брой пациенти в риск:

Химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI

Химиотерапия, съдържаща платина

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Медиана на PFS | (95% CI) |
| Химиотерапия + IMFINZI | NR | (NR-NR) |
| Химиотерапия | 7,0 | (6,7-14,8) |
|  | Коефициент на риск | (95% CI) |
| Химиотерапия + IMFINZI спрямо химиотерапия | 0,42 | (0,22, 0,80) |

Време от рандомизирането (месеци)

Дял пациенти без събития

*Пациенти с рак на енометриума без дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (pMMR)*

Сред пациентите с pMMR туморен статус демографските характеристики и характеристиките на изходно ниво като цяло са добре балансирани между рамената на лечение. Демографските характеристики на изходно ниво във всичките три рамена са, както следва: медиана на възрастта 64 години (диапазон: от 22 до 86); 48% на възраст на или над 65 години; 8,1% на възраст на или над 75 години; 56% от бялата раса, 30% азиатци и 6% чернокожи или афроамериканци. Характеристиките на заболяването са, както следва: ECOG PS 0 (69%) или 1 (31%); 47% с новодиагностицирано и 53% с рецидивиращо заболяване. Хистологичните подтипове са ендометроиден (54%), серозен (26%), карциносарком (8%), смесен епителен (4%), светлоклетъчен (3%), недиференциран (2%), муцинозен (< 1%) и друг (3%).

Резултатите при пациентите с pMMR туморен статус са обобщени в таблица 13 и на фигура 20. Медианата на времето на проследяване при цензурирани пациенти с pMMR туморен статус е 15,2 месеца в рамото на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб и 12,8 месеца в рамото на химиотерапия, съдържаща платина. Към момента на анализа на PFS междинните данни за OS достигат 29% планирано време на проследяване със събития при 110 от 383 пациенти, лекувани с химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб и химиотерапия, съдържаща платина.

**Таблица 13**. **Резултати за ефикасност в проучването DUO-E**  **(пациенти с pMMR туморен статус)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб**  **N=191** | | **Химиотерапия, съдържаща платина**  **N=192** |
| **PFSa,**б | | | |
| Брой събития (%) | 108 (56,5) | | 148 (77,1) |
| **Медиана на PFS (месеци) (95% CI)в** | 15,0 (12,4, 18,0) | | 9,7 (9,2, 10,1) |
| HR (95% CI) | 0,57 (0,44, 0,73) | | - |
| **OS**б | | | |
| Брой събития (%) | 46 (24,1) | | 64 (33,3) |
| **Медиана на OS (месеци) (95% CI)в** | NR (NR, NR) | | 25,9 (25,1, NR) |
| HR (95% CI) | 0,69 (0,47, 1,00) | | - |
| **ORR**б | | | |
| ORRг n (%) | | 90 (61,2) | 92 (59,0) |
| **DoR**б | | | |
| **Медиана на DoR (месеци) (95% CI)в** | | 18,7 (10,5, NR) | 7,6 (7,1, 10,2) |

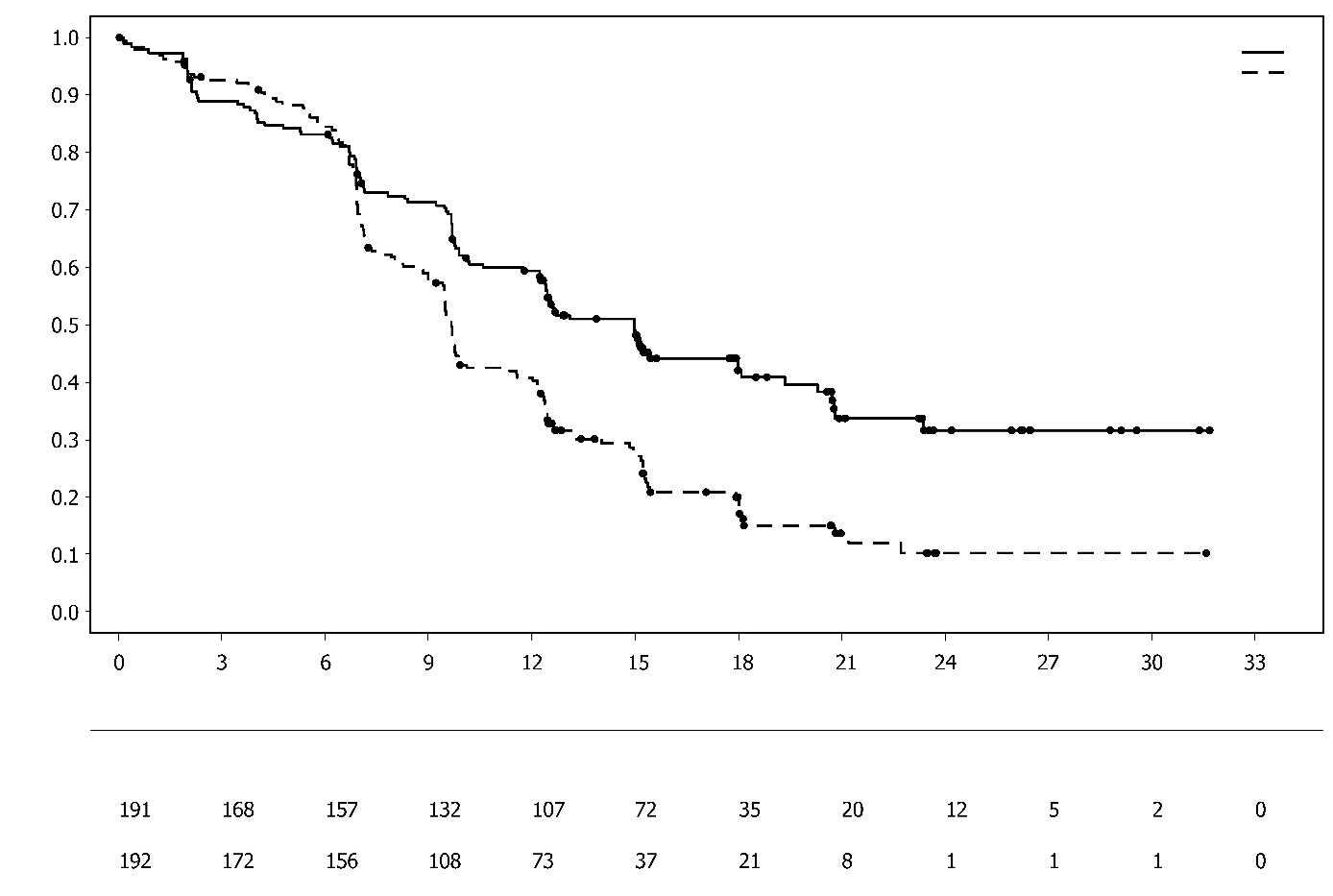
a По оценка на изследователя.

б Резултатите са въз основа на първия междинен анализ (DCO: 12 април 2023 г.).

в Изчислено с използване на техниката на Kaplan-Meier.

г Отговор: най-добър обективен отговор като потвърден пълен отговор или частичен отговор. Въз основа на броя пациенти в групата на лечение с измеримо заболяване на изходно ниво (N=147 в рамото на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб, N=156 в рамото на химиотерапия, съдържаща платина).  
CI=доверителен интервал, HR=коефициент на риск, NR=не е достигната

**Фигура 20. Криви на Kaplan-Meier на PFS в DUO-E (пациенти с pMMR туморен статус)**

****

Химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб  
Химиотерапия, съдържаща платина

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Медиана на PFS | (95% CI) |
| химиотерапия + IMFINZI + олапариб | 15,0 | (12,4-18,0) |
| химиотерапия | 9,7 | (9,2-10,1) |
|  | Коефициент на риск | (95% CI) |
| химиотерапия + IMFINZI + олапариб спрямо химиотерапия | 0,57 | (0,44, 0,73) |

Дял пациенти без събития

Време от рандомизирането (месеци)

Брой пациенти в риск:

Химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб

Химиотерапия, съдържаща платина

Сред пациентите с pMMR туморен статус PFS HR е 0,44 (95% CI: 0,31, 0,61) при пациенти с положителен статус на PD-L1 експресия (236/383; 62%) и 0,87 (95% CI: 0,59, 1,28) при пациенти с отрицателен статус на PD-L1 експресия (140/383; 37%) за рамото на химиотерапия, съдържаща платина + IMFINZI + олапариб спрямо рамото на химиотерапия, съдържаща платина. Положителна PD-L1 експресия е определена като tumour area positive (TAP) ≥ 1%.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Проучване D419EC00001 е многоцентрово, открито проучване за установяване на дозата и с разширяване на обхвата на дозата, за оценка на безопасността, предварителната ефикасност и фармакокинетиката на IMFINZI в комбинация с тремелимумаб, последвано от монотерапия с IMFINZI, при педиатрични пациенти с авансирали злокачествени солидни тумори (с изключение на тумори на централната нервна система), които са имали прогресия на заболяването и за които не съществува стандартно лечение. В проучването са включени 50 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години с основни категории на туморите: невробластом, солиден тумор и сарком. Пациентите получават или IMFINZI 20 mg/kg в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg, или IMFINZI 30 mg/kg в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици за 4 цикъла, последвано от монотерапия с IMFINZI на всеки 4 седмици. Във фазата за установяване на дозата комбинираната терапия с IMFINZI и тремелимумаб се предшества от един цикъл на монотерапия с IMFINZI; 8 пациенти в тази фаза обаче преустановяват лечението, преди да получат тремелимумаб. Така от 50-те пациенти, включени в проучването, 42 получават IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и 8 получават само IMFINZI. Във фазата на разширяване на обхвата на дозата се съобщава за ORR 5,0 % (1/20 пациенти) в оценимата за отговор група за анализ. Не са наблюдавани нови сигнали, свързани с безопасността, спрямо известните профили на безопасност на IMFINZI и тремелимумаб при възрастни. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката (ФК) на дурвалумаб е оценена при IMFINZI като самостоятелно средство, в комбинация с химиотерапия, в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, в комбинация с тремелимумаб и в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, последвана от IMFINZI в комбинация с олапариб.

ФК на дурвалумаб е проучена при 2 903 пациенти със солидни тумори с дози, вариращи от 0,1 до 20 mg/kg, прилагани интравенозно веднъж през две, три или четири седмици като монотерапия. ФК експозиция се повишава повече от пропорционално на дозата (нелинейна ФК) при дози <3 mg/kg и пропорционално на дозата (линейна ФК) при дози от 3 mg/kg. Стационарно състояние се достига след приблизително 16 седмици. Въз основа на популационен ФК анализ, включващ 1 878 пациенти, получавали монотерапия с дурвалумаб в дозов диапазон от 10 mg/kg през 2 седмици, средно геометричното на обема на разпределение в стационарно състояние (Vss) е 5,64 l. Клирънсът (CL) на дурвалумаб намалява с времето, което води до средно геометрично на клирънса в стационарно състояние (CLss) 8,16 ml/h на ден 365; намалението на CLss не се счита за клинично значимо. Терминалният полуживот (t1/2) въз основа на CL на изходното ниво е приблизително 18 дни. Няма клинично значима разлика между ФК на дурвалумаб като самостоятелно средство, в комбинация с химиотерапия, в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина, в комбинация с тремелимумаб и в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, последвана от IMFINZI в комбинация с олапариб. Основните пътища на елиминиране на дурвалумаб са белтъчен катаболизъм чрез ретикуло-ендотелната система или таргетно медиирана диспозиция.

Специални популации

Възрастта (19–96 години), телесното тегло (31149 kg), полът, положителният статус на антилекарствени антитела (ADA), нивата на албумин, нивата на LDH, нивата на креатинин, разтворимите PDL1, видът на тумора, расата или статусът по ECOG нямат клинично значим ефект върху ФК на дурвалумаб.

Бъбречно увреждане

Лека (креатининов клирънс (CrCL) 60 до 89 ml/min) и умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30 до 59 ml/min) нямат клинично значим ефект върху ФК на дурвалумаб. Ефектът на тежка спепен на бъбречно увреждане (CrCL 15 до 29 ml/min) върху ФК на дурвалумаб не е известен; тъй като основният път на очистване на моноклоналните IgG антитела обаче не е през бъбреците, не се очаква промяната в бъбречната функция да повлияе на експозицията на дурвалумаб.

Чернодробно увреждане

Лекото чернодробно увреждане (билирубин ≤ ГГН и AST > ГГН или билирубин >1,0 до 1,5 × ГГН и всяка стойност на AST) или умереното чернодробно увреждане (билирубин >1,5 до 3 × ГГН и всяка стойност на AST) нямат клинично значим ефект върху ФК на дурвалумаб. Ефектът на тежко чернодробно увреждане (билирубин >3.0 x ГГН и всяка стойност на AST) върху фармакокинетика на дурвалумаб не е известен обаче, тъй като моноклоналните антитела IgG не се изчистват основно чрез чернодробните пътища, не се очаква промяна в чернодробната функция да повлияе експозицията на дурвалумаб.

Педиатрична популация

ФК на дурвалумаб в комбинация с тремелимумаб е оценена в проучване при 50 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години в проучване D419EC00001. Пациентите получават или дурвалумаб 20 mg/kg в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg, или дурвалумаб 30 mg/kg в комбинация с тремелимумаб 1 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици за 4 цикъла, последвано от монотерапия с дурвалумаб на всеки 4 седмици. Въз основа на популационния ФК анализ системната експозиция на дурвалумаб при педиатрични пациенти ≥ 35kg, получаващи дурвалумаб 20 mg/kg на всеки 4 седмици, е сходна с експозицията при възрастни, получаващи дурвалумаб 20 mg/kg на всеки 4 седмици, докато при педиатрични пациенти (≥ 35kg), получаващи дурвалумаб 30 mg/kg на всеки 4 седмици, експозицията е приблизително 1,5 пъти по-висока в сравнение с експозицията при възрастни, получаващи дурвалумаб 20 mg/kg на всеки 4 седмици. При педиатрични пациенти < 35 kg, получаващи дурвалумаб 30 mg/kg на всеки 4 седмици, системната експозиция е сходна с експозицията при възрастни, получаващи дурвалумаб 20 mg/kg на всеки 4 седмици.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Канцерогенност и мутагенност

Канцерогенният и генотоксичният потенциал на дурвалумаб не е оценяван.

Репродуктивна токсичност

Както се съобщава в литературата, пътят PD1/PDL1 играе централна роля за запазване на бременността чрез поддържане на майчината имунна толерантност към плода и е доказано в миши алогенни модели на бременност, че нарушаването на PDL1 сигнализирането води до повишаване на феталните загуби. В проучвания за репродукцията при животни приложението на дурвалумаб на бременни дългоопашати макаци от потвърждаването на бременността до раждането при нива на експозиция приблизително 18 пъти по-високи от наблюдаваните при клиничната доза 10 mg/kg дурвалумаб (въз основа на AUC) е свързано с преминаване през плацентата, но не с токсичност при майката или ефекти върху ембриофеталното развитие, изхода от бременността или постнаталното развитие. Незначителни нива на дурвалумаб се установяват в млякото на дългоопашати макаци на 28-мия ден след раждането.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

Хистидин

Хистидинов хидрохлорид монохидрат

Трехалоза дихидрат

Полисорбат 80

Вода за инжекции

**6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

**6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон

3 години

Разреден разтвор

Доказанa е химична и физична стабилност в периода на употреба до 30 дни при 2°C до 8°C и до 24 часа от времето на приготвяне при стайна температура (до 25°C).

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C или 12 часа при стайна температура (до 25°C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

IMFINZI се предлага в два вида опаковки:

2,4 ml (общо 120 mg дурвалумаб) концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и сива отчупваща се алуминиева обкатка. Опаковка с 1 флакон.

10 ml (общо 500 mg дурвалумаб) концентрат във флакон от стъкло тип 1 с еластомерна запушалка и бяла отчупваща се алуминиева обкатка. Опаковка с 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Приготвяне на разтвора

IMFINZI се доставя в еднодозов флакон и не съдържа консерванти, трябва да се спазва асептична техника.

* Прегледайте визуално лекарствения продукт за видими частици и промяна на цвета. IMFINZI е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици. Не разклащайте флакона.
* Изтеглете необходимия обем от флакона(ите) с IMFINZI и прехвърлете в сак за интравенозна (i.v.) инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или на глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор. Смесете разредения разтвор, като обръщате внимателно сака. Крайната концентрация на разредения разтвор трябва да бъде между 1 mg/ml и 15 mg/ml. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.
* Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Приложение

* Приложете инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 1 час чрез интравенозна система, съдържаща стерилен вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини 0,2 или 0,22 микрона.
* Не прилагайте едновременно с други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB

SE151 85 Södertälje

Швеция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1322/002 120 mg флакон

EU/1/18/1322/001 500 mg флакон

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 септември 2018 г.

Дата на последно подновяване: 24 април 2023 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И**

**ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Frederick Manufacturing Center (FMC)

633 Research Court

Frederick,

Maryland

21703

САЩ

Samsung Biologics Co. Ltd

300, Songdo bio-daero

Yeonsu-gu,

Incheon, 21987

Република Корея

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65

88397 Biberach An Der Riss

Германия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje

Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

* **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

* **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

* по искане на Европейската агенция по лекарствата;
* винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
* **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

|  |  |
| --- | --- |
| **Описание** | **Срок** |
| Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се характеризира допълнително дългосрочната ефикасност на дурвалумаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел като първа линия на лечение на възрастни пациенти с първичен авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, които са кандидати за системна терапия, последвана от поддържащо лечение с дурвалумаб като монотерапия при рак на ендометриума с дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR), или в комбинация с олапариб при рак на ендометриума без дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (pMMR), ПРУ трябва да предостави резултатите от втория междинен анализ на OS и окончателния анализ на OS от проучване D9311C00001 (DUO-E), рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза III. | **Втори междинен анализ на OS:** м.декември 2025 г.  **Окончателен анализ на OS:** м. декември 2026 г. |
| Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За да се характеризира допълнително дългосрочната ефикасност на IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, като неоадювантно лечение, последвано от монотерапия IMFINZI като адювантно лечение, за лечение на възрастни с операбилен НДРБД с висок риск от рецидив, ПРУ трябва да представи резултатите от окончателния анализ на OS от проучването D9106C00001 (AEGEAN), двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово международно проучване фаза III | **Окончателен анализ на OS:** второ тримесечие на 2029 г. |

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

IMFINZI 50 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

дурвалумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един ml концентрат съдържа 50 mg дурвалумаб.

Един флакон с 2,4 ml концентрат съдържа 120 mg дурвалумаб.

Един флакон с 10 ml концентрат съдържа 500 mg дурвалумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, полисорбат 80, вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB

SE151 85 Södertälje

Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1322/002 120 mg флакон

EU/1/18/1322/001 500 mg флакон

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКT И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

IMFINZI 50 mg/ml стерилен концентрат

дурвалумаб

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

AstraZeneca AB

Б. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за пациента**

**IMFINZI 50 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор**дурвалумаб (durvalumab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

* Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
* Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
* Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява IMFINZI и за какво се използва

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи IMFINZI

3. Как ще Ви се приложи IMFINZI

4. Възможни нежелани реакции

5. Как да съхранявате IMFINZI

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява IMFINZI и за какво се използва**

IMFINZI съдържа активното вещество дурвалумаб, което представлява моноклонално антитяло, вид протеин, предназначен да разпознава специфично прицелно вещество в организма. IMFINZI действа като помага на Вашата имунна система да се бори с рака.

IMFINZI се използва за лечение на вид рак на белите дробове, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) при възрастни. Той се използва самостоятелно, когато Вашият НДРБД:

* се е разпространил в белия Ви дроб и не може да се отстрани с операция и
* се е повлиял или стабилизирал след начално лечение с химиотерапия и лъчетерапия.

Използва се в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, когато Вашият НДРБД:

* се е разпространил в двата Ви бели дроба (и/или в други части на тялото) и не може да се отстрани с операция и
* не е показал промени (мутации) в гените, наречени EGFR (рецептор на епидермалния растежен фактор) или ALK (анапластичен лимфом киназа).

Използва се в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, преди хирургична операция (неоадювантно лечение) и самостоятелно след хирургична операция (адювантно лечение), когато Вашият НДРБД:

* се е разпространил в белите Ви дробове и може да бъде премахнат чрез хирургична операция.

IMFINZI се използва за лечение на вид рак на белите дробове, наречен дребноклетъчен рак на белия дроб в лимитиран стадий (ЛС-ДРБД) при възрастни. Използва се, когато Вашият ДРБД:

* не е отстранен чрез операция и
* се е повлиял или е стабилизиран след първоначално лечение с химиотерапия и лъчетерапия.

IMFINZI в комбинация с химиотерапия се използва за лечение на вид рак на белия дроб, наречен дребноклетъчен рак на белия дроб в екстензивен стадий (ЕС‑ДРБД), при възрастни. Той се използва, когато ДРБД:

* се е разпространил в белите Ви дробове (или в други части на тялото) и
* не е лекуван преди това.

IMFINZI в комбинация с химиотерапия се използва при възрастни за лечение на вид рак на жлъчните пътища (холангиокарцином) и жлъчния мехур, които се наричат общо рак на жлъчните пътища (РЖП). Той се използва, когато Вашият РЖП:

* се е разпространил в жлъчните Ви пътища и жлъчния мехур (или в други части на организма).

IMFINZI се използва самостоятелно или в комбинация с тремелимумаб за лечение на вид рак на черния дроб, наречен авансирал или неоперабилен хепатоцелуларен карцином (ХЦК), при възрастни. Той се използва, когато ХЦК:

* не може да бъде отстранен чрез операция (неоперабилен) и
* може да се е разпространил в рамките на черния дроб или в други части на тялото.

IMFINZI се използва за лечение на вид рак на матката (рак на ендометриума), който се е разпространил извън първоначалния тумор или се е появил отново (рецидивирал) при възрастни. Той се използва в комбинация с химиотерапия (карбоплатин и паклитаксел), последвана от:

* IMFINZI самостоятелно, когато туморът е с дефицит на MMR, или
* IMFINZI в комбинация с олапариб, когато туморът е без дефицит на MMR.

Използва се тест, за да се определи MMR статуса на рака на ендометриума при Вас.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа IMFINZI или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Когато IMFINZI се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, е важно да сте прочели също така листовката на тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

**2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи IMFINZI**

**Не трябва да Ви се прилага IMFINZI**

* ако сте алергични към дурвалумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 “Съдържание на опаковката и допълнителна информация”). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи IMFINZI, ако:

* имате автоимунно заболяване (болест, при която имунната система на организма атакува своите собствени клетки);
* сте имали органна трансплантация;
* имате проблеми с белите дробове или дишането;
* имате чернодробни проблеми.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви се приложи IMFINZI.

Когато Ви се прилага IMFINZI, може да имате някои сериозни нежелани реакции.

Ако имате нещо от следните, веднага се обадете или посетете Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, които предотвратяват по-тежки усложнения и да помогне за намаляване на симптомите. Вашият лекар може да отложи следващата доза на IMFINZI или да спре лечението Ви с IMFINZI, ако имате:

* **възпаление на белите дробове**: симптомите може да включват новопоявила се кашлица или влошаване на кашлицата, задух или болка в гърдите;
* **възпаление на черния дроб**: симптомите може да включват гадене или повръщане, по-слабо усещане за глад, болка в дясната страна на корема, пожълтяване на кожата или бялото на очите, сънливост, тъмна урина или по-лесно от нормалното кървене или насиняване;
* **възпаление на червата**: симптомите може да включват диария или по-голям брой изхождания от обичайното, черни, катранени или лепкави изпражнения с кръв или слуз, силна стомашна болка или чувствителност, пробив на червата;
* **възпаление на жлезите** (особено на щитовидната жлеза, надбъбречната жлеза, хипофизата и панкреаса): симптомите може да включват ускорена сърдечна дейност, изключително силна умора, наддаване на тегло или загуба на тегло, замаяност или припадане, косопад, усещане за студ, запек, главоболие, което не преминава, или необичайно главоболие, коремна болка, гадене и повръщане;
* **диабет тип 1**:симптомите може да включват висока кръвна захар, по-силно от обичайното усещане за глад или жажда, уриниране по-често от обичайното, учестено и дълбоко дишане, обърканост, дъх със сладникава миризма, сладък или метален вкус в устата, или променена миризма на урината или потта;
* **възпаление на бъбреците**: симптомите може да включват намалено количество урина;
* **възпаление на кожата**:симптомите може да включват обрив, сърбеж, образуване на мехури по кожата или язви в устата или върху други лигавици;
* **възпаление на сърдечния мускул**: симптомите може да включват болка в гръдния кош, недостиг на въздух или неритмична сърдечна дейност;
* **възпаление или проблеми с мускулите**: симптомите може да включват мускулна болка, скованост или слабост, или бърза умора на мускулите;
* **възпаление на гръбначния мозък** (трансверзален миелит):симптомите могат да включват болка, изтръпване, мравучкане или слабост в ръцете или краката; проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, незадържане на урина, затруднено уриниране и запек;
* **реакции, свързани с инфузията**:симптомите може да включват студени тръпки или треперене, сърбеж или обрив, зачервяване на кожата, задух или свиркащи хрипове, замайване или повишена температура;
* **възпаление на мозъка** (енцефалит) **или възпаление на обвивката на главния и гръбначния мозък** (менингит): симптомите може да включват гърчове, скованост във врата, главоболие, повишена температура, втрисане, повръщане, чувствителност на очите към светлина, обърканост и сънливост;
* **възпаление на нервите**: симптомите може да включват болка, слабост и парализа в крайниците (синдром на Гилен-Баре);
* **възпаление на ставите**: признаците и симптомите включват болка в ставите, подуване и/или скованост (имуномедииран артрит).
* **възпаление на окото**: признаците и симптомите включват зачервяване на окото, болка в окото, чувствителност към светлина и/или промени в зрението (увеит).
* **нисък брой тромбоцити**: симптомите може да включват кървене (кървене от носа или венците) и/или насиняване;
* **нисък брой червени кръвни клетки при изследване**: симптомите може да включват задух, умора, бледа кожа и/или учестено сърцебиене. Когато IMFINZI се използва в комбинация с друго лекарство против рак (олапариб), ниският брой червени кръвни клетки може да е признак за чиста аплазия на червените кръвни клетки, състояние, при което не се произвеждат червени кръвни клетки, или автоимунна хемолитична анемия, прекомерeн разпад на червените кръвни клетки.

Ако имате някои от симптомите, изброени по-горе, веднага се обадете или посетете Вашия лекар.

IMFINZI действа на имунната Ви система. Той може да причини възпаление на части от тялото Ви. Рискът от тези нежелани реакции при Вас може да е по-висок, ако вече имате автоимунно заболяване (състояние, при което организмът атакува собствените си клетки). Възможно е също да получавате чести обостряния на Вашето автоимунно заболяване, които в по-голямата част от случаите са леки.

**Деца и юноши**

IMFINZI не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучван при тези пациенти.

**Други лекарства и IMFINZI**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства, получени без рецепта.

**Бременност**

* Този лекарствен продукт не се препоръчва по време на бременност.
* Кажете на Вашия лекар ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
* Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва ефективно да се предпазвате от забременяване, докато се лекувате с IMFINZI и в продължение на най-малко 3 месеца след последната Ви доза.

**Кърмене**

* Кажете на Вашия лекар, ако кърмите.
* Попитайте Вашия лекар дали може да кърмите по време на или след лечение с IMFINZI.
* Не е известно дали IMFINZI преминава в кърмата при човека.

**Шофиране и работа с машини**

Няма вероятност IMFINZI да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Ако обаче имате нежелани реакции, които засягат способността Ви за концентрация и реагиране, трябва да бъдете внимателни, когато шофирате или работите с машини.

**3. Как ще Ви се приложи IMFINZI**

IMFINZI ще Ви бъде приложен в болница или в клиника под наблюдението на лекар с опит.

* Препоръчителната доза IMFINZI е 10 mg на килограм телесно тегло през 2 седмици, 20 mg на килограм през 4 седмици, 1 120 mg през 3 седмици или 1 500 mg през 3 или 4 седмици.
* Вашият лекар ще Ви прилага IMFINZI чрез инфузия във вена (капково) за около 1 час.
* Вашият лекар ще реши колко терапии са Ви необходими.
* В зависимост от вида на рака, IMFINZI може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства.
* Когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия за рак на белия дроб, първо ще Ви бъде приложен тремелимумаб, последван от IMFINZI и след това химиотерапия.
* Когато IMFINZI се прилага в комбинация с химиотерапия за рак на белия дроб или рак на ендометриума, първо ще Ви бъде приложен IMFINZI, последван от химиотерапия.
* Когато IMFINZI се прилага в комбинация с тремелимумаб за рак на черния дроб, първо ще Ви бъде приложен тремелимумаб, последвано от IMFINZI.
* Моля, вижте листовката на другите противоракови лекарства, за да разберете как се използват тези лекарства. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

**Ако пропуснете своя час за приложение на IMFINZI**

* Обадете се веднага на Вашия лекар, за да си определите друг час.
* Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за Вашето лечение, попитайте Вашия лекар.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Когато се лекувате с IMFINZI, може да получите някои сериозни нежелани реакции (вижте точка 2).

Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите някои от следните нежелани реакции, които се съобщават в клиничните проучвания при пациенти, получаващи само IMFINZI:

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

* инфекции на горните дихателни пътища
* намалена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика умора или наддаване на тегло
* кашлица
* диария
* стомашна болка
* кожен обрив или сърбеж
* ставни болки (артралгия)
* повишена температура

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

* сериозни инфекции на белите дробове (пневмония)
* грипоподобно заболяване
* гъбична инфекция в устата
* инфекции на зъбите и меките тъкани в устата
* повишена активност на щитовидната жлеза, което може да предизвика ускорен пулс или загуба на тегло
* възпаление на белите дробове (пневмонит)
* прегракнал глас (дисфония)
* възпаление на черния дроб, което може да предизвика гадене или по-слабо усещане за глад (хепатит)
* отклонения в чернодробните изследвания (повишена аспартат аминотрансфераза; повишена аланин аминотрансфераза)
* нощни изпотявания
* мускулна болка (миалгия)
* отклонения в изследванията на бъбречната функция (повишен креатинин в кръвта)
* болезнено уриниране (дизурия)
* подуване на краката (периферен оток)
* реакция към инфузията на лекарството, която може да предизвика повишена температура или зачервяване

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

* нисък брой тромбоцити поради имунна реакция (имунна тромбоцитопения)
* възпаление на щитовидната жлеза (тиреоидит)
* намалена секреция на хормоните, произвеждани от надбъбречните жлези, което може да предизвика умора
* намалена функция на хипофизната жлеза; възпаление на хипофизната жлеза
* заболяване, водещо до високи нива на кръвната захар (захарен диабет тип 1)
* заболяване, при което мускулите стават слаби и е налице бърза умора на мускулите (миастения гравис)
* възпаление на мозъка (енцефалит)
* възпаление на сърцето (миокардит)
* образуване на съединителна тъкан в белите дробове
* възпаление на червата (колит)
* възпаление на панкреаса (панкреатит)
* възпаление на кожата (дерматит)
* червени, сърбящи, сухи, люспести петна от удебелена кожа (псориазис)
* мехури по кожата (пемфигоид)
* възпаление на мускулите (миозит)
* възпаление на ставите (имуномедииран артрит)
* възпаление на бъбреците (нефрит), което може да намали количеството на урината
* възпаление на пикочния мехур (цистит). Признаците и симптомите могат да включват често и/или болезнено уриниране, позиви за уриниране, кръв в урината, болка или напрежение в долната част на корема

**Редки (може да засегнат до 1 на 1 000** **души)**

* безвкусен диабет
* възпаление на окото (увеит)
* възпаление на обвивката на гръбначния и главния мозък(менингит)
* цьолиакия (характеризира се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глутен)
* възпаление на мускулите, причиняващо болка или скованост (ревматична полимиалгия)
* възпаление на мускулите и съдовете (полимиозит)

**Други нежелани лекарствени реакции, които са съобщавани с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

* възпаление на нервите (синдром на Гилен-Баре)
* възпаление на част от гръбначния мозък (трансверзален миелит)
* липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (панкреасна екзокринна недостатъчност)

Следните допълнителни нежелани реакции при самостоятелно прилагане на IMFINZI се съобщават в клиничните проучвания при пациенти, приемащи IMFINZI в комбинация с химиотерапия (честотата и тежестта на нежеланите реакции може да варират в зависимост от приеманите химиотерапевтични средства):

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

* нисък брой бели кръвни клетки
* нисък брой червени кръвни клетки
* нисък брой тромбоцити
* гадене, повръщане, запек
* косопад
* намален апетит
* усещане за умора или слабост
* възпаление на нервите, причиняващо скованост, слабост, изтръпване или пареща болка в ръцете и краката (периферна невропатия)

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

* нисък брой бели кръвни клетки с признаци на повишена температура (фебрилна неутропения)
* възпаление на устата или устните (стоматит)

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

* нисък брой червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (панцитопения)

Следните допълнителни нежелани реакции при самостоятелно прилагане на IMFINZI са съобщени в клинични проучвания при пациенти, приемащи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб и химиотерапия, съдържаща платина (честотата и тежестта на нежеланите реакции може да варира в зависимост от приетите химиотерапевтични средства):

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

* нисък брой на червените кръвни клетки
* нисък брой на белите кръвни клетки
* нисък брой на тромбоцитите
* намален апетит
* гадене, повръщане, запек
* косопад
* усещане за умора или слабост

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

* нисък брой на белите кръвни клетки с признаци на повишена температура (фебрилна неутропения)
* нисък брой на червените кръвни клетки, белите кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения)
* възпаление на нервите, което предизвиква скованост, слабост, изтръпване или пареща болка в ръцете и краката (периферна невропатия)
* възпаление на устата или устните (стоматит)
* отклонения в изследванията на панкреаса

**Други нежелани лекарствени реакции, които са съобщени с неизвестна честота (не може да бъде направена оценка от наличните данни)**

* пробив на червата (перфорация на червата)

Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени при самостоятелно прилагане на IMFINZI в клинични проучвания при пациенти, приемащи IMFINZI в комбинация с тремелимумаб:

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

* отклонения в изследванията на функцията на панкреаса

**Други нежелани лекарствени реакции, които са съобщени с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

* пробив на червата (перфорация на червата)

Следните допълнителни нежелани реакции са съобщени при самостоятелно прилагане на IMFINZI в клинични проучвания при пациенти, които получават IMFINZI в комбинация с химиотерапия, съдържаща платина, последвана от IMFINZI с олапариб:

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

* нисък брой червени кръвни клетки
* нисък брой бели кръвни клетки (неутропения и левкопения)
* нисък брой тромбоцити
* намален апетит
* възпаление на нервите, причиняващо скованост, слабост, изтръпване или пареща болка в ръцете и краката (периферна невропатия)
* гадене; повръщане; запек
* замаяност
* главоболие
* промени във вкуса на храните (дисгеузия)
* задух (диспнея)
* възпаление на устата или устните (стоматит)
* косопад
* чувство на умора или слабост

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

* нисък брой бели кръвни клетки с повишена температура (фебрилна неутропения)
* ниски нива на лимфоцити, вид бели кръвни клетки
* алергични реакции
* лошо храносмилане или киселини (диспепсия)
* кръвен съсирек в дълбока вена, обикновено на крака (венозна тромбоза), който може да причини симптоми като болка или подуване на краката
* неспособност за образуване на червени кръвни клетки (чиста аплазия на червените кръвни клетки), което може да причини симптоми като задух, умора, бледа кожа или учестено сърцебиене

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

* нисък брой червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (панцитопения)

Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите някоя от гореспоменатите нежелани реакции.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате IMFINZI**

IMFINZI ще Ви се прилага в болница или клиника и медицинският специалист ще бъде отговорен за неговото съхранение. Подробностите за съхранение са както следва:

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „.EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина.

Не използвайте, ако това лекарство е мътно, с променен цвят или съдържа видими частици.

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа IMFINZI**

Активното вещество е дурвалумаб.

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg дурвалумаб.

Всеки флакон съдържа или 500 mg дурвалумаб в 10 ml концентрат, или 120 mg дурвалумаб в 2,4 ml концентрат.

Другите съставки са: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, трехалоза дихидрат, полисорбат 80, вода за инжекции.

**Как изглежда IMFINZI и какво съдържа опаковката**

IMFINZI концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е без консерванти, бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици.

Той е наличен в опаковки, съдържащи или 1 стъклен флакон с 2,4 ml концентрат или 1 стъклен флакон с 10 ml концентрат.

**Притежател на разрешението за употреба**

AstraZeneca AB

SE151 85 Södertälje

Швеция

**Производител**

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje

Швеция

За допълнителна информация относно това лекарствo, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tel: +32 2 370 48 11 | | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  Tel: +370 5 2660550 | |
|  | **България**  АстраЗенека България ЕООД  Тел.: +359 24455000 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 | |
|  | **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 | |
|  | **Danmark**  AstraZeneca A/S  Tlf.: +45 43 66 64 62 | | **Malta**  Associated Drug Co. Ltd  Tel: +356 2277 8000 | |
|  | **Deutschland**  AstraZeneca GmbH  Tel: +49 40 809034100 | | **Nederland**  AstraZeneca BV  Tel: +31 85 808 9900 | |
|  | **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | | **Norge**  AstraZeneca AS  Tlf: +47 21 00 64 00 | |
|  | **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | | **Österreich**  AstraZeneca Österreich GmbH  Tel: +43 1 711 31 0 | |
| **España**  AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  Tel: +34 91 301 91 00 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 | |  |
| **France**  AstraZeneca  Tél: +33 1 41 29 40 00 | | **Portugal**  AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 21 434 61 00 | |  |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 | |  |
| **Ireland**  AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  Tel: +353 1609 7100 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 | |  |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 | |  |
| **Italia**  AstraZeneca S.p.A.  Tel: +39 02 00704500 | | **Suomi/Finland**  AstraZeneca Oy  Puh/Tel: +358 10 23 010 | |  |
| **Κύπρος**  Αλέκτωρ Φαρµακευτική Λτδ  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  AstraZeneca AB  Tel: +46 8 553 26 000 | |  |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  | |  |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Подготовка и приложение на инфузията

* Парентералните лекарствени продукти трябва да се преглеждат визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложението. Концентратът е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор, без видими частици. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици.
* Не разклащайте флакона.
* Изтеглете необходимия обем концентрат от флакона(ите) и прехвърлете в сак за интравенозна (i.v.) инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да приготвите разреден разтвор с крайна концентрация между 1 и 15 mg/ml. Смесете разредения разтвор, като обръщате внимателно сака.
* Веднъж разреден, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Разреденият разтвор не трябва да се замразява. Доказанa е химична и физична стабилност в периода на употреба до 30 дни при 2°C до 8°C и до 24 часа от времето на приготвяне при стайна температура (до 25°C).
* От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C или 12 часа при стайна температура (до 25°C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.
* Ако са в хладилник, саковете за интравенозна инфузия трябва да се оставят да достигнат стайна температура преди употреба. Приложете инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 1 час чрез интравенозна система, съдържаща стерилен, вграден филтър с ниска степен на свързване с протеини 0,2 или 0,22 микрона.
* Не прилагайте едновременно с други лекарствени продукти през същата инфузионна система.
* IMFINZI съдържа една доза. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.