

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMFINZI™ 120 mg/2.4 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her mL'si 50 mg durvalumab içerir.

2,4 mL'lik bir flakon 120 mg durvalumab içerir.

Durvalumab, rekombinant DNA teknolojisi ile memeli (Çin hamster over) hücrelerinde üretilen bir insan immünoglobulin (IgG1_κ) monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi (steril konsantre).

Berrak ila opalesan, renksiz ila hafif sarı, gözle görülür partikül içermeyen çözelti. Çözeltinin pH düzeyi yaklaşık 6,0'dır, ozmolalitesi ise yaklaşık 400 mOsm/kg'dir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

IMFINZI PD-L1 düzeyi %1 ve üzeri olan, rezeke edilemeyen lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK), platin bazlı kemoradyoterapi sonrası progresyon görülmeyen yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Tedavi süresi fayda gören hastalarda 1 yıla kadar olup progresyon geliştiğinde kesilmelidir. Durvalumab kullanan hastalarda daha sonraki basamaklarda PD-1 ve PD-L1 antikoru kullanılamaz. EGFR, ALK ve ROS-1 mutasyonu bulunan hastalarda IMFINZI kullanılamaz.

Performans durumu 0-1 olan yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri (YE-KHAK) erişkin hastalarının birinci basamak tedavisinde 4 kür etoposid ve karboplatin ya da sisplatin ile kombinasyon ve ardından idame monoterapi olarak progresyona kadar IMFINZI endikedir.

IMFINZI, gemsitabin ve sisplatin ile kombinasyon halinde, rezeke edilemeyen veya metastatik, PD-L1 \geq %1 (tümörde ve/veya infiltre eden immün hücrelerde) pozitif safra yolu kanserli (SYK) yetişkinlerin birinci basamak tedavisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Lokal olarak ilerlemiş KHDAK hastaları için PD-L1 testi

Lokal olarak ilerlemiş KHDAK hastaları, valide edilmiş bir testle doğrulanmış PD-L1 tümör ekspresyonuna dayanarak tedavi açısından değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

IMFINZI™ monoterapisi için önerilen doz ve kemoterapi ile kombinasyon halindeki IMFINZI için önerilen doz Tablo 1'de sunulmaktadır. IMFINZI, 1 saat boyunca intravenöz infüzyonla uygulanır.

Tablo 1. Önerilen IMFINZI Dozu

| Endikasyon | Önerilen IMFINZI Dozu | Tedavi Süresi |
|------------------------------|---|---|
| Lokal Olarak İlerlemiş KHDAK | 2 haftada bir 10 mg/kg veya 4 haftada bir 1500 mg ^a | Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye kadar veya maksimum 12 ay boyunca ^b |
| YE-KHAK | 4 kür boyunca her 3 haftada (21 gün) bir kemoterapi ^{e,f} ile kombinasyon halinde 1500 mg ^c ardından her 4 haftada bir monoterapi olarak 1500 mg | Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar |
| SYK | 8 küre kadar her 3 haftada (21 gün) bir kemoterapi ^{e,f} ile kombinasyon halinde 1500 mg ^d ardından her 4 haftada bir monoterapi olarak 1500 mg | Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar |

^a Vücut ağırlığı 30 kg veya daha az olan hastalar, ağırlık 30 kg'ın üzerine çıkana kadar monoterapi olarak 2 haftada bir 10 mg/kg veya 4 haftada bir 20 mg/kg kilogram IMFINZI'ye eşdeğer ağırlık bazlı doz almalıdır.

^b Hastalık progresyonu doğrulanana kadar, hastalık progresyonuna ilişkin başlangıç kanıtı olan klinik açıdan stabil hastalar için tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

^c Vücut ağırlığı 30 kg veya daha az olan YE-KHAK'li hastalar, ağırlığa dayalı olarak 20 mg/kg IMFINZI dozu almalıdır. Her 3 haftada (21 gün) bir kemoterapi dozu ile kombinasyon halinde,

ardından ağırlık 30 kg'ın üzerine çıkana kadar 4 haftada bir monoterapi olarak 20 mg/kg almalıdır.

^d Vücut ağırlığı 36 kg veya daha az olan SYK hastaları, ağırlığa dayalı olarak 20 mg/kg IMFINZI dozu almalıdır. Her 3 haftada (21 gün) bir kemoterapi dozu ile kombinasyon halinde, ardından ağırlık 36 kg'ın üzerine çıkana kadar 4 haftada bir monoterapi olarak 20 mg/kg almalıdır.

^e IMFINZI aynı gün kemoterapiden önce uygulanır.

^f IMFINZI kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, dozlama bilgileri için etoposid, gempitabin, karboplatin ve sisplatin'e ait Kullanma Talimatlarına bakın.

Dozun yükseltilmesi veya azaltılması önerilmemektedir. Hasta bazında güvenlilik ve tolerabilite esas alınarak dozlara ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi gerekebilir.

İmmün aracıli advers reaksiyonların tedavisine ilişkin açıklamalar Tablo 2'de yer almaktadır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 2. IMFINZI™ için önerilen tedavi modifikasyonları ve tedavi önerileri

| Advers reaksiyonlar | Şiddeti ^a | IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu | Aksi Belirtilmedikçe Kortikosteroid Tedavisi |
|---|---|-------------------------------------|--|
| İmmün aracıli pnömonit/interstisyel akciğer hastalığı | Derece 2 | Dozlara ara verilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır. |
| | Derece 3 veya 4 | Tamamen kesilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır. |
| İmmün aracıli hepatit | Derece 2 ile ALT veya AST >3-5 x NÜS ve/veya toplam bilirubin >1.5-3 x NÜS | Dozlara ara verilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır. |
| | Derece 3 ile AST veya ALT ≤8 x NÜS veya toplam bilirubin ≤5 x NÜS | | |
| | Derece 3 ile AST veya ALT >8 x NÜS veya toplam bilirubin >5 x NÜS | Tamamen kesilir | |
| | Başka bir neden olmadan eşzamanlı ALT veya AST >3 x NÜS ve toplam bilirubin >2 x NÜS | | |
| İmmün aracıli kolit veya diyare | Derece 2 veya 3 | Dozlara ara verilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, |

| Advers reaksiyonlar | Şiddeti^a | IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu | Aksi Belirtilmedikçe Kortikosteroid Tedavisi |
|--|--|--|---|
| | Derece 4 | Tamamen kesilir | ardından doz azaltılır. |
| İmmün aracıli hipertiroidizm, tiroidit | Derece 2-4 | Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir | Semptomatik tedavi (bkz. Bölüm 4.8) |
| İmmün aracıli hipotiroidizm | Derece 2-4 | Değişiklik yok | Klinik gerekliliğe göre tiroid hormonu replasman tedavisi başlatılır. |
| İmmün aracıli adrenal yetmezlik veya hipofizit/hipopitüitarizm | Derece 2-4 | Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır ve klinik gerekliliğe göre hormon replasman tedavisi başlatılır. |
| İmmün aracıli tip 1 diabetes mellitus | Derece 2-4 | Değişiklik yok | Klinik gerekliliğe göre insülin ile tedavi başlatılır. |
| İmmün aracıli nefrit | Derece 2 ile serum kreatinin >1,5-3 x (NÜS veya başlangıç değeri) | Dozlara ara verilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır. |
| | Derece 3 ile serum kreatinin >3x başlangıç değeri veya >3-6 x NÜS; | Tamamen kesilir | |
| | Derece 4 ile serum kreatinin >6 x NÜS | | |
| İmmün aracıli döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) | >1 hafta süren Derece 2 | Dozlara ara verilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır. |
| | Derece 3 | | |
| | Derece 4 | Tamamen kesilir | |
| İmmün aracıli miyokardit | Derece 2-4 | Tamamen kesilir | 2 ila 4 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır ^b . |

| Advers reaksiyonlar | Şiddeti ^a | IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu | Aksi Belirtilmedikçe Kortikosteroid Tedavisi |
|---------------------------------------|--|---|--|
| İmmün aracılı Miyozit/polimiyozit | Derece 2 veya 3 | Dozlara ara verilir ^c | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır. |
| | Derece 4 | Tamamen kesilir | |
| İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar | Derece 1 veya 2 | İnfüzyona ara verilir veya hızı yavaşlatılır | Sonraki infüzyon reaksiyonlarının profilaksisi için premedikasyon düşünülebilir. |
| | Derece 3 veya 4 | Tamamen kesilir | |
| Enfeksiyon | Derece 3 veya 4 | Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir | |
| Miyastenia gravis | Derece 2 | Dozlara ara verilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır. |
| | Solunum veya otonomik yetmezlik belirtileri olan herhangi bir derece | Tamamen kesilir | |
| | Derece 3 veya 4 | | |
| Diğer immün aracılı yan etkiler | Derece 3 | Dozlara ara verilir | 1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır. |
| | Derece 4 | Tamamen kesilir | |

^a Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri, versiyon 4.03.

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; NÜS: normalin üst sınırı.

^b Kortikosteroidlere rağmen 2 ila 3 günde iyileşme görülmezse, derhal ilave immünoşüpresif tedaviye başlanır. İyileşme (Derece 0) durumunda, kortikosteroid doz azaltımına başlanmalı ve en az 1 ay devam edilmelidir.

^c Eğer yan etki 30 gün içinde \leq Derece 1'e ulaşacak şekilde düzelmezse veya solunum yetmezliği belirtileri varsa, IMFINZI'yi kalıcı olarak kullanmayı durdurunuz.

İmmün aracılı advers reaksiyon şüphesinde etiyojolojiyi doğrulamak ya da alternatif etiyojileri dışlamak için yeterli değerlendirme gerçekleştirilmelidir. Advers reaksiyonun ciddiyetine bağlı olarak, IMFINZI'ye ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Kötüleşme olması veya herhangi bir iyileşme görülmediği takdirde kortikosteroidlerin dozunu arttırmayı ve/veya ilave sistemik immünoşüpresanlar kullanmayı düşünün. Derece \leq 1'e düzelmeye olduktan sonra, kortikosteroid dozunun azaltılmasına başlanmalıdır ve azaltım en az 1 ay sürmelidir. Advers reaksiyonlar düzelerek Derece \leq 1'e gerilediği ve kortikosteroid dozu günde \leq 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürüldüğü takdirde, ara verilmesini takip eden 12 hafta içinde IMFINZI tekrar

başlatılabilir. Rekürren Derece 3 (şiddetli) immün aracılı advers reaksiyonlar ve replasman hormonları ile kontrol edilen endokrinopatiler hariç olmak üzere herhangi bir Derece 4 (yaşamı tehdit edici nitelikte) immün aracılı advers reaksiyonlar için IMFİNZI kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün aracılı olmayan advers reaksiyonlar söz konusu olduğunda, Derece 2 ve 3 advers reaksiyonlar için Derece ≤ 1 veya başlangıç durumuna geri dönülene kadar IMFİNZI'ye ara verin. Derece 4 advers reaksiyonlar söz konusu olduğunda (durdurma kararının eşlik eden klinik belirtilere/semptomlara ve klinik yargıya dayandırılması gerektiği Derece 4 laboratuvar anormallikleri hariç) IMFİNZI kesilmelidir.

Uygulama şekli:

IMFİNZI™ intravenöz uygulama içindir. İntravenöz infüzyon çözeltisi halinde, 1 saat boyunca uygulanır.

Uygulama öncesinde bu tıbbi ürünün seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda IMFİNZI için önerilen herhangi bir doz ayarlanması mevcut değildir. Şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalardan elde edilen veriler bu popülasyonla ilgili sonuçlar çıkarmak açısından çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta seviyeli karaciğer yetmezliği olan hastalarda durvalumab doz ayarlanması önerilmez. Şiddetli karaciğer yetersizliği bulunan hastalardan elde edilmiş veriler, bu popülasyon hakkında sonuç çıkarmak için çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

IMFİNZI™'nin güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki ergenlerde ve çocuklarda belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1). 75 yaş veya üzeri hastalar hakkındaki veriler sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

IMFİNZI™, durvalumaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası açık şekilde kaydedilmelidir.

İmmün aracılı pnömonit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı pnömonit veya intersitisyel akciğer hastalığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

Pnömonit ve radyasyon pnömoniti

Akciğerine radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda radyasyon pnömoniti sık görülür ve pnömonit ile radyasyon pnömonitinin klinik prezentasyonu çok benzerdir. PACIFIC çalışmasında, çalışmanın başlamasından önceki 1 ila 42 gün içinde en az 2 kür eşzamanlı kemoradyoterapi ile uygulanan tedaviyi tamamlamış olan hastalarda pnömonit veya radyasyon pnömoniti IMFINZI ile tedavi uygulanan grupta 161 (%33,9) hastada, plasebo grubunda ise 58 (%24,8) hastada ortaya çıkmıştır ve bunların arasında Derece 3 (%3,4'e karşılık %3) ve Derece 5 (%1,1'e karşılık %1,7) olaylar da mevcuttur.

Hastalar pnömonit veya radyasyon pnömonitinin belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Pnömonit şüphesi, radyografik görüntüleme ile doğrulanmalı, diğer enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyojinler dışlanmalı ve bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracılı hepatit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı hepatit görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Tedaviye başlamadan önce ve sonraki her infüzyondan önce alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total bilirubin ve alkalın fosfataz seviyelerini izleyiniz. Klinik değerlendirmeye dayalı olarak ek izlem düşünülmelidir. İmmün aracılı hepatit Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracılı kolit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı kolit veya diyare görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, kolit/diyare ve intestinal perforasyonun bulgu ve belirtilerine karşı takip edilmeli ve Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit

IMFINZI alan hastalarda immün aracılı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit ortaya çıkmıştır ve hipotiroidizm hipertiroidizmi izleyebilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye dayanarak belirtildiği şekilde anormal tiroid fonksiyon testleri açısından izlenmelidir. İmmün aracılı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracılı adrenal yetmezlik

IMFINZI™ alan hastalarda immün aracılı adrenal yetmezlik görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, adrenal yetmezliğin klinik bulgu ve belirtileri açısından takip edilmelidir. Semptomatik adrenal yetmezlikte hastalar Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracı tip 1 diabetes mellitus

IMFINZI™ alan hastalarda ilk olarak diyabetik ketoasidoz olarak ortaya çıkabilen ve erken teşhis edilmediği takdirde ölümcül olabilen immün aracı tip 1 diabetes mellitus görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, tip 1 diabetes mellitusun klinik bulgu ve belirtileri açısından takip edilmelidir. Semptomatik tip 1 diabetes mellitus hastaları Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracı hipofizit/hipopitüitarizm

IMFINZI alan hastalarda immün aracı hipofizit veya hipopitüitarizm ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar hipofizit veya hipopitüitarizmin klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Semptomatik hipofizit veya hipopitüitarizm ortaya çıkması durumunda hastalar bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracı nefrit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiolojinin olmaması ile tanımlanan immün aracı nefrit görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, IMFINZI™ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak anormal böbrek fonksiyon testleri açısından edilmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracı döküntü

IMFINZI alan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren ve net bir alternatif etiolojisi olmayan immün aracı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.8). PD-1 inhibitörleri ile tedavi uygulanan hastalarda Stevens-Johnson Sendromu veya toksik epidermal nekroliz olayları bildirilmiştir. Hastalar döküntü veya dermatit belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracı miyokardit

IMFINZI alan hastalarda ölümcül olabilen immün aracı miyokardit meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, immün aracı miyokarditin belirti ve semptomları açısından izlenmelidir ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün aracı pankreatit

İmmün aracı pankreatit, IMFINZI’nin kemoterapi ile birlikte alındığı hastalarda meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, immün aracı pankreatitin belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

Diğer immün aracı advers reaksiyonlar

IMFINZI’nin etki mekanizması göz önüne alındığında, başka potansiyel immün aracı advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. IMFINZI monoterapisi ile tedavi uygulanan hastalarda aşağıdaki immün aracı advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir: Miyastenia gravis, transvers miyelit, miyozit, polimiyozit, menenjit, ensefalit, Guillain-Barré sendromu, immün trombositopeni ve enfektif olmayan sistit (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar belirtiler ve semptomlar açısından izlenmeli ve bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

Hastalar infüzyonla ilişkili reaksiyonların belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. IMFINZI alan hastalarda infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

Hastalığa özel önlem (SYK)

Kolanjit ve safra yolu enfeksiyonları

İlerlemiş SYK’lı hastalarda kolanjit ve safra yolu enfeksiyonları nadir değildir. TOPAZ-1’de her iki tedavi grubunda kolanjit olayları bildirilmiştir (%14,5 [IMFINZI + kemoterapi] ve %8,2 [plasebo + kemoterapi]); bunlar çoğunlukla safra yolu stentleriyle ilişkilidir ve etiyolojik olarak immün aracılı değildir. SYK’lı hastalar (özellikle safra yolu stenti olanlar), tedaviye başlamadan önce ve sonrasında düzenli olarak kolanjit veya safra yolu enfeksiyonları gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Klinik çalışmalara dahil edilmeyen hastalar

Şunların görüldüğü hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir: başlangıçta ECOG performans skorunun ≥ 2 olması; çalışmanın başlamasından önceki 2 yıl içerisinde aktif veya önceden belgelenmiş otoimmün hastalık; immün yetmezlik öyküsü; şiddetli immün aracılı advers reaksiyon öyküsü; sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozu hariç (≤ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumlar; kontrol edilemeyen eşzamanlı hastalıklar; aktif tüberküloz veya hepatit B veya C veya HIV enfeksiyonu veya IMFINZI’nin başlamasından önceki veya sonraki 30 gün içinde canlı zayıflatılmış aşı uygulanan hastalar. Veri mevcut olmadığında, durvalumab bu popülasyonlarda potansiyel yarar/riskinin bireysel bazda dikkatle değerlendirilmesinin ardından, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

YE-KHAK’li hastalarda IMFINZI ile eşzamanlı profilaktik kraniyal radyasyonun (PCI) güvenliliği bilinmemektedir.

Her bir spesifik çalışma için dahil edilmeme kriterleri hakkında daha fazla bilgi için bölüm 5.1’e bakınız.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Durvalumaba başlamadan önce, sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozu (≤ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) hariç, sistemik kortikosteroidlerin veya immünosupresanların kullanılması, durvalumabın farmakodinamik aktivitesi ve etkililiği ile potansiyel etkileşimi nedeniyle önerilmemektedir. Bununla birlikte, immün aracılı advers reaksiyonların tedavi edilmesi için durvalumaba başladıktan sonra sistemik kortikosteroidler veya diğer immünosupresanlar kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Durvalumab ile hiçbir formal farmakokinetik (FK) ilaç-ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Durvalumabın primer eliminasyon mekanizmaları hedef aracılı dağılım veya retikuloendotelial sistem yoluyla protein katabolizması olduğundan, metabolik ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir. Durvalumab ve kemoterapi arasındaki FK ilaç-ilaç etkileşimi CASPIAN çalışmasında değerlendirilmiş olup, durvalumab ile eşzamanlı tedavinin, etoposid, karboplatin ya da sisplatinin FK’sini etkilemediğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, popülasyon FK analizine dayanarak, eşzamanlı kemoterapi tedavisi durvalumabın FK’sini anlamlı şekilde etkilememiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda IMFINZI için önerilen herhangi bir doz ayarlanması mevcut değildir. Şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalardan elde edilen veriler bu popülasyonla ilgili sonuçlar çıkarmak açısından için çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta seviyeli karaciğer yetmezliği olan hastalarda durvalumab doz ayarlanması önerilmez. Şiddetli karaciğer yetersizliği bulunan hastalardan elde edilmiş veriler, bu popülasyon hakkında sonuç çıkarmak için çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

IMFINZI™'nin güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki ergenlerde ve çocuklarda belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) için doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1). 75 yaş veya üzeri hastalar hakkındaki veriler sınırlıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlar durvalumab ile tedavi sırasında ve son durvalumab dozunun ardından en az 3 ay etkili bir kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. IMFINZI™ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda durvalumab kullanımıyla ilgili veri yoktur. Etki mekanizmasına dayanarak durvalumab, gebeliğin sürdürülmesi üzerinde etki potansiyeline sahiptir ve bir fare allojenik gebelik modelinde PD-L1 sinyalinin bozulmasının fetal kayıpta bir artışla sonuçlandığı gösterilmiştir. Durvalumab ile yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesi için bir gösterge değildir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan IgG1'in plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir ve durvalumabın plasentadan geçtiği hayvan çalışmalarında doğrulanmıştır. Durvalumab, bir gebe kadına verildiğinde fetusa zarar verebilir ve gebelik sırasında ve tedavi uygulaması sırasında ve son dozun ardından en az 3 ay süresince etkili bir kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda önerilmez.

Laktasyon dönemi

Durvalumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sinomolgus maymunlarından elde edilen mevcut toksikolojik veriler, doğumdan sonra 28. Günde anne sütünde düşük durvalumab düzeyleri olduğunu ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda, antikolar anne sütüne geçebilir, ancak emilim ve yenidoğana zarar verme potansiyeli bilinmemektedir. Bununla birlikte, emziren çocuk açısından potansiyel risk dışlanamaz. Çocuk için emzirmenin yararı ve kadın için tedavinin yararı göz önünde bulundurularak, emzirmenin kesilmesi ya da durvalumab tedavisinden kaçınılması hakkında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Durvalumabın insanlarda veya hayvanlarda fertilite üzerindeki muhtemel etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Durvalumabın araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Monoterapi olarak IMFİNZI

Monoterapi olarak IMFİNZI'nin güvenliliği, çok sayıda tümör tipinde 3006 hastadan toplanan verilere dayanmaktadır. IMFİNZI her 2 haftada bir 10 mg/kg ya da her 4 haftada bir 20 mg/kg dozunda uygulanmıştır.

En yaygın görülen advers reaksiyonlar (>%10) öksürük/balgamlı öksürük (%21,5), diyare (%16,3), döküntü (%16), pireksi (%13,8), üst solunum yolu enfeksiyonları (%13,5), karın ağrısı (%12,7), kaşıntı (%10,8) ve hipotiroidizm (%10,1) olmuştur. En yaygın (>%2) Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar, pnömoni (%3,5) ve aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışıdır (%2,3).

Hastaların %3,6'sında advers reaksiyonlar nedeniyle IMFİNZI kesilmiştir. Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon pnömonit (%1,1) ve pnömonidir (%0,8).

Hastaların %13,7'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle IMFİNZI ertelenmiş veya ara verilmiştir. Doz gecikmesine veya ara verilmesine neden olan en yaygın advers reaksiyonlar pnömoni (%2,7) ve aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%1,7) olmuştur.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFİNZI

IMFİNZI'nin kemoterapi ile kombinasyon halindeki güvenliliği, 2 çalışmadan (TOPAZ-1 ve CASPIAN) 603 hastanın havuzlanmış verilerine dayanmaktadır. En yaygın (>%10) advers reaksiyonlar nötropeni (%53,1), anemi (%43,9), bulantı (%37,5), yorgunluk (%36,8), trombositopeni (%28), kabızlık (%25,4), iştah azalması (%22,6), karın ağrısı (%18,4), alopesi (%18,4), lökopeni (%17,2), kusma (%16,9), pireksi (%15,1), döküntü (%14,8), diyare (%13,8), aspartat aminotransferaz artışı veya alanin aminotransferaz artışı (%10,9), öksürük/balgamlı

öksürük (%10,8) ve kaşıntıdır (%10,4). En yaygın (>%2) Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar, nötropeni (%35,2), anemi (17,4), trombositopeni (%11,1), lökopeni (%7,1), yorgunluk (%5), febril nötropeni (%3), aspartat aminotransferaz artışı veya alanin aminotransferaz artışı (%2,8) ve pnömonidir (%2,5).

Hastaların %2'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle IMFINZI kesilmiştir. Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon yorgunluktur (%0,3).

IMFINZI, hastaların %29,2'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle ertelenmiş veya ara verilmiştir. Doz gecikmesine veya ara verilmesine neden olan en yaygın advers reaksiyonlar nötropeni (%17,1), anemi (%3,8), trombositopeni (%4,3), lökopeni (%3,5), yorgunluk (%1,7) ve pireksidir (1,3).

Advers reaksiyonların tablolştırılmış özeti

Tablo 3'te, IMFINZI monoterapi havuzlanmış güvenlik veri setinde (N=3006) ve kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen hastalarda (N=603) advers reaksiyonların insidansı listelenmiştir. Advers ilaç reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan sıklık sırasıyla verilmektedir. Her bir AİR için karşılık gelen frekans kategorisi şöyle tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerden hesaplanamıyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddilik sıralamasıyla verilmektedir.

Tablo 3. IMFINZI ile tedavi edilen hastalarda advers ilaç reaksiyonları

| | Monoterapi olarak IMFINZI | Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI |
|---|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | | |
| Çok yaygın | Üst solunum yolu enfeksiyonları ^a | |
| Yaygın | Pnömoni ^{b,c} , Grip, Oral kandidiyazis, Dental ve oral yumuşak doku enfeksiyonları ^d | Pnömoni ^{b,c} , Üst solunum yolu enfeksiyonları ^a |
| Yaygın olmayan | | Grip, Oral kandidiyazis, Dental ve oral yumuşak doku enfeksiyonları ^d |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | | |
| Çok yaygın | | Anemi, Lökopeni ^y , Nötropeni ^z , Trombositopeni ^{aa} |
| Yaygın | | Febril nötropeni, Pansitopeni ^c |
| Seyrek | İmmün trombositopeni ^c | |
| Endokrin hastalıkları | | |
| Çok yaygın | Hipotiroidizm ^e | |
| Yaygın | Hipertiroidizm ^f | Adrenal yetmezlik, Hipertiroidizm ^f , Hipotiroidizm ^e |
| Yaygın olmayan | Tiroidit ^g , Adrenal yetmezlik | Tiroidit ^g , Tip 1 diyabetes mellitus |

| | Monoterapi olarak IMFINZI | Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI |
|--|--|---|
| Seyrek | Tip 1 diyabetes mellitus, Hipofizit/Hipopitüitarizm, Diyabet insipidus | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | | |
| Çok yaygın | | İştah azalması |
| Sinir sistemi hastalıkları | | |
| Yaygın | | Periferik nöropati ^x |
| Seyrek | Myasthenia gravis ^h , Menenjit ⁱ | |
| Bilinmiyor | Enfektif olmayan ensefalit ^j , Guillain-Barré sendromu, Transvers miyelit ^{bb} | |
| Kardiyak hastalıkları | | |
| Seyrek | Miyokardit | |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları | | |
| Çok yaygın | Öksürük/Balgamlı Öksürük | Öksürük/Balgamlı Öksürük |
| Yaygın | Pnömonit ^c , Disfoni | Pnömonit |
| Yaygın olmayan | İnterstisyel akciğer hastalığı | İnterstisyel akciğer hastalığı, Disfoni |
| Gastrointestinal hastalıkları | | |
| Çok yaygın | Diyare, Karın ağrısı ^k | Diyare, Karın ağrısı ^k , Kabızlık, Mide bulantısı, Kusma |
| Yaygın | | Stomatit ^v |
| Yaygın olmayan | Kolit ^l , Pankreatit ^m | Kolit ^l , Pankreatit ^m |
| Hepato-bilier hastalıkları | | |
| Çok yaygın | | Aspartat aminotransferaz artışı veya Alanin aminotransferaz artışı ⁿ |
| Yaygın | Aspartat aminotransferaz artışı veya Alanin aminotransferaz artışı ^{c,n} | Hepatit ^{c,o} |
| Yaygın olmayan | Hepatit ^{c,o} | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | | |
| Çok yaygın | Döküntü ^p , Kaşıntı | Döküntü ^p , Alopesi, Kaşıntı |
| Yaygın | Gece terlemeleri | Dermatit |
| Yaygın olmayan | Dermatit, Psöriyazis | Pemfigoid ^q , Gece terlemeleri, Psöriyazis |
| Seyrek | Pemfigoid ^q | |
| Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları | | |
| Çok yaygın | Artralji | |
| Yaygın | Miyalji | Miyalji, Artralji |
| Yaygın olmayan | Miyozit | |
| Seyrek | Polimiyozit ^r | |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | | |
| Yaygın | Kan kreatinin artışı, Dizüri | Kan kreatinin artışı, Dizüri |

| | Monoterapi olarak IMFINZI | Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI |
|---|--|---|
| Yaygın olmayan | Nefrit ^s | |
| Seyrek | Enfektif olmayan sistit | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları | | |
| Çok yaygın | Pireksi | Pireksi, Yorgunluk ^w |
| Yaygın | Periferik ödem ^t | Periferik ödem ^t |
| Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar | | |
| Yaygın | İnfüzyonla ilgili reaksiyon ^u | İnfüzyonla ilgili reaksiyon ^u |

Advers reaksiyon sıklıkları tek başına durvalumab ile tam olarak ilişkilendirilemeyebilir ancak altta yatan hastalıktan veya kombinasyon halinde kullanılan diğer tıbbi ürünlerden katkılar içerebilir.

^a larenjit, nazofarenjit, peritonsiller apse, farenjit, rinit, sinüzit, tonsilit, trakeobronşit ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içerir.

^b pneumocystis jirovecii pnömonisi, pnömoni, adenoviral pnömoni, bakteriyel pnömoni, sitomegaloviral pnömoni, hemofilus pnömonisi, pnömokok pnömonisi, streptokok pnömonisi, kandida pnömonisi ve lejyonella pnömonisi içerir.

^c ölümcül sonuçlanma dahil.

^d gingivitis, oral enfeksiyon, periodontitis, dental pulpitis, diş apsesi ve diş enfeksiyonunu içerir.

^e otoimmün hipotiroidizm, hipotiroidizm, immün aracılı hipotiroidizm, kan tiroid uyarıcı hormon artışı içerir.

^f hipertiroidizm, Basedow hastalığı, immün aracılı hipertiroidizm ve kan tiroid uyarıcı hormon düşüşü içerir.

^g otoimmün tiroiditi, tiroiditi ve subakut tiroiditi içerir.

^h AstraZeneca'nın sponsorluğunda havuzlanmış veri kümesi dışındaki klinik çalışmalardan rapor edilen sıklık seyrek ve Derece > 2'de hiçbir olay yoktur.

ⁱ menenjit ve enfektif olmayan menenjit içerir.

^j AstraZeneca sponsorluğunda havuzlanmış veri kümesi dışında devam eden klinik çalışmalardan rapor edilen sıklık seyrek ve iki ensefalit olayını içerir; biri Ölümcül Derece 5 (immün aracılı ensefalit) ve diğeri Derece 2 (otoimmün ensefalit)'dir.

^k karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı ve yan ağrısı içerir.

^l kolit, enterit, enterokolit ve proktit içerir.

^m pankreatit ve akut pankreatiti içerir.

ⁿ alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, hepatik enzim artışı ve transaminazlarda artış içerir.

^o hepatit, otoimmün hepatit, toksik hepatit, hepatik sitoliz, hepatoselüler hasar, akut hepatit, hepatotoksisite ve immün aracılı hepatit içerir.

^p eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü, püstüler döküntü, eritem, egzama ve döküntü içerir.

^q pemfigoid, büllöz dermatit ve pemfigusu içerir. Tamamlanmış ve devam eden çalışmalardan bildirilen sıklık yaygın değildir.

^r IMFINZI ile tedavi edilen bir hastada havuzlanmış veri kümesinin dışında devam eden sponsorlu bir klinik çalışmada polimiyozit (ölümcül) gözlemlenmiştir: herhangi bir derecede seyrek, Derece 3 veya 4 veya 5'te seyrek.

^s otoimmün nefrit, tubulointerstisyel nefrit, nefrit, glomerülonefrit ve membranöz glomerülonefrit içerir.

^t periferik ödem ve periferik şişliği içerir.

^u dozlama gününde veya dozlamadan 1 gün sonra başlayan infüzyonla ilişkili reaksiyon ve ürtiker içerir.

^v stomatit ve mukozal inflamasyon içerir.

^w yorgunluk ve asteni içerir.

^x periferik nöropati, parestezi ve periferik duyuşsal nöropati içerir.

^y lökopeni ve lökosit sayısında azalma içerir.

^z nötropeni ve nötrofil sayısında azalma içerir.

^{aa} trombositopeni ve trombosit sayısında azalma içerir.

^{bb} olaylar, pazarlama sonrası verilerden rapor edilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

IMFINZI immün aracılı advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Ciddi reaksiyonlar da dahil olmak üzere bunların çoğu, uygun tıbbi tedavinin başlamasından ve/veya tedavi modifikasyonlarından sonra çözülmüştür. Aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlara ilişkin veriler, PACIFIC çalışmasını ve durvalumabın onaylanmadığı endikasyonlarda farklı solid tümörleri bulunan hastalar üzerindeki çalışmaları da içeren 3006 hastayı kapsayan IMFINZI monoterapi birleşik güvenlilik veri tabanını yansıtmaktadır. Bütün çalışmalarda IMFINZI, her 2 haftada bir 10 mg/kg, her 4 haftada bir 20 mg/kg veya her 3 ya da 4 haftada bir 1500 mg dozunda uygulanmıştır. Kemoterapi ile kombinasyon halinde verildiğinde IMFINZI için anlamlı advers reaksiyonların ayrıntıları, IMFINZI monoterapisine kıyasla klinik olarak önemli farklılıklar kaydedilmişse sunulmaktadır. Bu advers reaksiyonlara yönelik tedavi kılavuzları bölüm 4.2 ve 4.4'te açıklanmıştır.

İmmün aracılı pnömonit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında (n = 3006 çoklu tümör tipi), immün aracılı pnömonit 92 (%3,1) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 25 (%0,8) hastadaki Derece 3, 2 (< %0,1) hastadaki Derece 4 ve 6 hastadaki (%0,2) Derece 5 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 55 gündü (aralık: 2-785 gün). 92 hastanın altmış dokuzu yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ve 2 hasta aynı zamanda infliksimab, 1 hasta da ayrıca siklosporin almıştır. IMFINZI 38 hastada durdurulmuştur. 53 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı pnömonit, PACIFIC çalışmasında çalışmanın başlangıcından önceki 1 ila 42 gün içinde eşzamanlı kemoradyoterapi ile uygulanan tedaviyi tamamlayan hastalarda (%9,9), birleşik güvenlilik veri tabanındaki diğer hastalara (%1,8) kıyasla daha sık şekilde ortaya çıkmıştır.

PACIFIC Çalışmasında, (IMFINZI kolunda n = 475, plasebo kolunda n = 234) immün aracılı pnömonit, IMFINZI uygulanan gruptaki 47 (%9,9) hastada ve plasebo grubunda yer alan 14 (%6) hastada ortaya çıkmıştır ve IMFINZI alan 9 (%1,9) hastada ve plasebo alan 6 (%2,6) hastada ortaya çıkan Derece 3 olaylar ile IMFINZI alan 4 (%0,8) hastada ve plasebo alan 3 (%1,3) hastada ortaya çıkan Derece 5 (ölümcül) olaylar buna dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre IMFINZI uygulanan grupta 46 gün (aralık: 2-342 gün), plasebo grubunda ise 57 gün (aralık: 26-253 gün) olarak belirlenmiştir. IMFINZI uygulanan grupta tüm hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür ve bunların 30'una yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmış, 2 hasta ise aynı zamanda infliksimab almıştır. Plasebo grubunda tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür ve bunların 12'sine yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır ve

ayrıca 1 hastaya siklofosfamid ve takrolimus uygulanmıştır. IMFINZI uygulanan gruptaki 29 hastada, plasebo uygulanan grupta ise 6 hastada olay çözümlenmiştir.

İmmün aracılı hepatit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı hepatit 68 (%2,3) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 35 (%1,2) hastadaki Derece 3, 6 (%0,2) hastadaki Derece 4 ve 4 (%0,1) hastadaki Derece 5 (ölümcül) olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 33 gün (aralık: 3-333 gün) olarak belirlenmiştir. 68 hastanın kırk beşi yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). Üç hasta da aynı zamanda mikofenolat tedavisi görmüştür. IMFINZI 9 hastada durdurulmuştur. 31 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı kolit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı kolit veya diyare 58 (%1,9) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 9 (%0,3) hastadaki Derece 3 ve 2 (< %0,1) hastadaki Derece 4 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 70 gün (aralık: 1-394 gün) olarak belirlenmiştir. 58 hastanın otuz sekizi yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). Bir hasta aynı zamanda infliksimab, 1 hasta da aynı zamanda mikofenolat almıştır. IMFINZI 9 hastada durdurulmuştur. 43 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı hipotiroidizm 245 (%8,2) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 4 (%0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 85 gün (aralık: 1-562 gün) olarak belirlenmiştir. 245 hastanın 240'ına hormon replasman tedavisi uygulanmıştır ve 6 hasta hipotiroidizm için yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştır. Hastaların hiçbirinde IMFINZI immün aracılı hipotiroidizm nedeniyle durdurulmamıştır.

İmmün aracılı hipertiroidizm

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı hipertiroidizm 50 (%1,7) hastada ortaya çıkmıştır, Derece 3 veya 4 vaka gözlenmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 43 gün (aralık: 1-196 gün) olarak belirlenmiştir. 50 hastanın kırk altısı ilaç tedavisi görmüştür (tiyamazol, karbimazol, propiltiyourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker), 11 hasta sistemik kortikosteroidler almıştır ve bu 11 hastanın 4'ü yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi görmüştür. Bir hastada IMFINZI immün aracılı hipertiroidizm nedeniyle durdurulmuştur. 39 hastada olay çözümlenmiştir. Yirmi hasta hipertiroidizmi takiben hipotiroidizm yaşamıştır.

İmmün aracılı tiroidit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı tiroidit 12 (%0,4) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 2 (<%0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 49 gün (aralık: 14-106 gün) olarak belirlenmiştir. 12 hastanın 10'u hormon replasman tedavisi görmüş, 1 hastaya yüksek doz kortikosteroid (en az

günde 40 mg prednizon veya eşdeğeri) uygulanmıştır. Bir hastada IMFİNZI immün aracılı tiroidit nedeniyle durdurulmuştur. Üç hastada tiroidit ardından hipotiroidizm görülmüştür.

İmmün aracılı adrenal yetmezlik

IMFİNZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı adrenal yetersizlik 14 (%0,5) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 3 (< %0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 146 gün (aralık: 20-547 gün) olarak belirlenmiştir. 14 hastanın tümü sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür; 14 hastanın 4'üne yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Hastaların hiçbirinde IMFİNZI immün aracılı adrenal yetersizlik nedeniyle durdurulmamıştır. 3 hastada olay çözümlenmiştir.

İmmün aracılı Tip 1 diabetes mellitus

IMFİNZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, Derece 3 immün aracılı tip 1 diabetes mellitus 1 (<%0,1) hastada ortaya çıkmıştır. Olay ortaya çıkana kadar geçen süre 43 gün olmuştur. Sekel ile iyileşen hasta, uzun süreli insülin tedavisi gerektirmiştir ve immün aracılı tip 1 diabetes mellitus nedeniyle IMFİNZI kalıcı olarak kesilmiştir.

İmmün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm

IMFİNZI monoterapisi ile birleştirilmiş güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm 2 (<%0,1) hastada (Derece 3) görülmüştür. Olaylar ortaya çıkana kadar geçen süre 44 gün ve 50 gün olmuştur. Her iki hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almış ve bir hastada IMFİNZI immün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm nedeniyle durdurulmuştur.

İmmün aracılı nefrit

IMFİNZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı nefrit 14 (%0,5) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 2 (< %0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 71 gün (aralık: 4-393 gün) olarak belirlenmiştir. Dokuz hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ve 1 hasta ayrıca mikofenolat almıştır. 5 hastada IMFİNZI durdurulmuştur. 8 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı döküntü

IMFİNZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) 50 (%1,7) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 12 (%0,4) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 43 gün (aralık: 4-333 gün) olarak belirlenmiştir. 50 hastanın yirmi üçü yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). IMFİNZI 3 hastada durdurulmuştur. 32 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

IMFİNZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar 49 (%1,6) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 5 (%0,2) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Derece 4 ya da 5 olay yoktur.

Laboratuvar Anomalileri

Durvalumab monoterapisi ile tedavi uygulanan hastalarda, başlangıçtan itibaren Derece 3 veya 4 laboratuvar anormallığı yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: artan alanin aminotransferaz için %2,4; artan aspartat aminotransferaz için %3,6; artan kan kreatinini için %0,5; artan amilaz için %5,7 ve artan lipaz için %5,6. TSH'de başlangıçta \leq NÜS'den herhangi bir derece $>$ NÜS'ye kayma yaşayan hastaların oranı %18,8 ve TSH'de başlangıçta \geq NAS olan herhangi bir derece $<$ NAS'ye kayma %18,1'dir.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde durvalumab tedavisi gören hastalarda, başlangıçtan itibaren Derece 3 veya 4 laboratuvar anomalisi gelişen hastaların oranı aşağıdaki gibiydir: artan alanin aminotransferaz için %6,4; artan aspartat aminotransferaz için %6,5; artan kan kreatinini için %4,2; artan amilaz için %6,4 ve artan lipaz için %11,7. TSH'de başlangıçta \leq NÜS'den herhangi bir derece $>$ NÜS'e kayma yaşayan hastaların oranı %20,3 ve TSH'de başlangıçta \geq NAS olan herhangi bir derece $<$ NAS'ye kayma %24,1'tür.

İmmünojenisite

Monoterapi olarak IMFINZI'nin immünojenitesi, 2 haftada bir 10 mg/kg veya tek ajan olarak her 4 haftada bir 20 mg/kg IMFINZI ile tedavi uygulanan ve anti-ilaç antikor (ADA) varlığı açısından değerlendirilebilir olan 2280 hastadaki birleştirilmiş verilere dayanmaktadır. 69 hastanın (%3) tedaviyle ortaya çıkan ADA testi pozitifdir. Durvalumaba yönelik nötralize edici antikorlar (nAb) hastaların %0,5'inde (12/2280) tespit edilmiştir. ADA'ların varlığı güvenilirlik üzerinde klinik açıdan anlamlı etki ortaya çıkarmamıştır. ADA'nın etkililik üzerindeki etkisinin belirlenmesi için hasta sayısı yeterli değildir. Popülasyon farmakokinetiği analizine göre ADA açısından pozitif hastalarda hafifçe daha düşük maruziyet beklenmektedir, fakat FK maruziyetteki azalma tipik bir hastayla karşılaştırıldığında %30'un altındadır ve klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir.

Çoklu faz III çalışmalarında, diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halindeki IMFINZI ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %0 ila %10,1'i tedaviye bağlı ADA geliştirmiştir. IMFINZI ile tedavi edilen hastaların %0 ila %1,7'sinde diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halinde durvalumab'a karşı nötralize edici antikorlar tespit edilmiştir. ADA varlığının farmakokinetik veya güvenilirlik üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

Yaşlılar

Yaşlılar (\geq 65 yaş) ile daha genç hastalar arasında güvenilirlik açısından genel olarak farklılık bildirilmemiştir.

75 yaş ve üzeri hastalar için PACIFIC, CASPIAN ve TOPAZ-1 çalışmalarındaki güvenilirlik verileri, bu popülasyon hakkında bir sonuç çıkarmak için çok sınırlıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Durvalumab ile doz aşımı konusunda herhangi bir bilgi yoktur. Doz aşımı durumunda, hastaların advers reaksiyon belirtileri veya semptomları açısından yakından izlenmesi ve derhal uygun semptomatik tedaviye başlanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikolar ve antikor ilaç konjugatları, PD-1/PD-L1 (Programlanmış hücre ölümü proteini 1/ölüm ligandı 1) inhibitörleri
ATC kodu: L01FF03

Etki mekanizması

Programlanmış hücre ölümü ligand-1 (PD-L1) proteininin ekspresyonu, tümörlerin, immün sistem tarafından tespit edilmesinden ve eliminasyonundan kaçınmasına yardımcı olan adaptif bir immün yanıttır. PD-L1, inflamatuvar sinyallerce (örn., IFN-gamma) indüklenebilir ve hem tümör hücrelerinde hem de tümör mikro çevresinde tümör ile ilişkili immün hücrelerde eksprese olabilir. PD-L1, T hücre fonksiyonunu ve aktivasyonunu PD-1 ve CD80 (B7.1) ile etkileşim yoluyla bloke eder. PD-L1, reseptörlerine bağlanarak, sitotoksik T-hücre aktivitesini, proliferasyonunu ve sitokin üretimini azaltır.

Durvalumab, PD-L1'in PD-1 ve CD80 (B7.1) ile etkileşimini seçici bir şekilde bloke eden, tamamen insana ait, immünoglobulin G1 kapa (IgG1κ) monoklonal antikordur. Durvalumab, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksositeye (ADCC) neden olmaz. PD-L1/PD-1 ve PD-L1/CD80 etkileşimlerinin seçici blokajı anti-tümör immün yanıtlarını güçlendirir ve T-hücresi aktivasyonunu artırır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

KHDAK ve YE-KHAK klinik çalışmalarında 2 haftada bir 10 mg/kg veya 4 haftada bir 1500 mg Durvalumab dozları incelenmiştir. Maruziyet modellemesi ve simülasyonuna, maruziyet-güvenlilik ilişkisi ve maruziyet-etkililik verilerin karşılaştırmasına göre 2 haftada bir 10 mg/kg veya 4 haftada bir 1500 mg durvalumab dozları arasında etkililik ve güvenlilik açısından klinik açıdan önemli bir fark beklenmemektedir.

KHDAK – PACIFIC Çalışması

IMFINZI™'nin etkililiği, lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen 713 KHDAK hastası ile gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma olan PACIFIC çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalar, çalışmaya başlamadan önceki 1 ila 42 gün içinde radyasyon tedavisi ile birlikte en az 2 kür definitif platin bazlı kemoterapiyi tamamlamıştır ve ECOG performans durumları 0 veya 1'dir. Hastaların %92'si toplam 54 ila 66 Gy radyasyon dozu almıştır. Kemoradyasyon sonrasında progrese olan hastalar, daha önce herhangi bir anti PD-1 veya anti-PD-L1 antikoru maruziyeti olan hastalar, aktif veya çalışma başladıktan önceki 2 yıl içinde önceden belgelenmiş otoimmün bir hastalığı; immün yetmezlik öyküsü; şiddetli immün aracılı advers reaksiyonlar öyküsü; sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozları hariç sistemik immunosupresyon gerektiren tıbbi durumları; aktif tüberküloz veya hepatit B veya C veya HIV

enfeksiyonu olan veya IMFINZI™ tedavisi başlamadan önceki 30 gün içinde ve başladıktan sonraki 30 gün içinde canlı atenüe aşı olmuş olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Hastalar, 12 aya kadar veya kabul edilemez toksisite ya da doğrulanmış hastalık progresyonuna kadar 2 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla 10 mg/kg IMFINZI™ (n=476) veya 10 mg/kg plasebo (n=237) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon cinsiyet, yaş (<65 yaşa karşı \geq 65 yaş) ve sigara kullanma durumuna (sigara kullanana karşı sigara kullanmayan) göre tabakalandırılmıştır. 12. ayda hastalık kontrolü olan hastalara, hastalık progresyonu olduğunda yeniden tedavi edilme seçeneği verilmiştir. Tümör değerlendirmeleri ilk 12 ay 8 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir yapılmıştır.

Hastalar tümör PD-L1 ekspresyonu düzeyinden bağımsız şekilde çalışmaya dahil edilmiştir. Mümkün olması durumunda kemoradyoterapiden önce alınan arşiv amaçlı tümör dokusu numuneleri, VENTANA PD-L1 (SP263) IHC tayini kullanılarak tümör hücrelerinde (TC) PD-L1 ekspresyonu açısından retrospektif olarak test edilmiştir. Randomize edilen 713 hastanın %63'ü PD-L1 ekspresyonunu belirlemek için yeterli nitelik ve nicelikte doku numunesi sağlamıştır, %37'si ise bilinmemektedir.

Demografik özelliklerin ve başlangıçtaki hastalık özelliklerinin çalışma kolları arasında iyi şekilde dengelenmiş olduğu görülmüştür. Genel çalışma popülasyonunun başlangıçtaki demografik özellikleri şu şekildedir: erkek (%70), \geq 65 yaş (%45), \geq 75 yaş (%8), Beyaz (%69), Asyalı (%27), diğer (%4), sigara kullanmakta olan (%16), geçmişte sigara kullanmış olan (%75), hiç sigara kullanmamış olan (%9), ECOG Performans Durumu 0 (%49), ECOG Performans Durumu 1 (%51). Hastalık özelliklerinin şu şekilde olduğu belirlenmiştir: Evre IIIA (%53), Evre IIIB (%45), skuamöz (%46), skuamöz olmayan (%54) histolojik alt grupları. PD L1 ekspresyonu bilinen 451 hastanın %67'sinin TC \geq %1 [PD-L1 TC %1-24 (%32), PD L1 TC \geq %25 (%35)], %33'ünün ise TC<%1 olduğu belirlenmiştir.

Çalışmanın iki primer sonlanma noktası, plaseboya kıyasla IMFINZI ile elde edilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımdır (OS). Sekonder etkililik sonlanma noktası, randomizasyondan itibaren 12 aylık (PFS 12) ve 18 aylık (PFS 18) PFS'yi ve Randomizasyondan İkinci Progresyona Kadar Geçen Süreyi (PFS2) içermiştir. PFS, Körleştirilmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) ile RECIST v1.1'e göre değerlendirilmiştir.

Çalışma IMFINZI ile tedavi uygulanan grupta PFS'de plasebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir [tehlike oranı (HR) = 0,52 (%95 GA: 0,42, 0,65), p <0,0001]. Çalışma IMFINZI ile tedavi uygulanan grupta OS'de plasebo grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir [HR = 0,68 (%95 GA: 0,53, 0,87), p <0,00251].

Medyan 34,2 aylık takip ile 5 yıllık takip analizinde IMFINZI plaseboya kıyasla daha iyi OS ve PFS göstermeye devam etmiştir. Tablo 4 primer analiz ve takip analizinin OS ve PFS sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 4. PACIFIC çalışması için etkililik sonuçları

| | Primer Analiz ^a | | 5 Yıllık Takip Analiz ^b | |
|--|----------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | IMFINZI (n = 476) | Plasebo (n = 237) | IMFINZI (n = 476) | Plasebo (n = 237) |
| OS | | | | |
| Ölüm sayısı (%) | 183 (%38,4) | 116 (%48,9) | 264 (%55,5) | 155 (%65,4) |
| Ortalama (ay) (%95 GA) | NR (34,7, NR) | 28,7 (22,9, NR) | 47,5 (38,1, 52,9) | 29,1 (22,1, 35,1) |
| HR (%95 GA) | 0,68 (0,53, 0,87) | | 0,72 (0,59, 0,89) | |
| 2- yönlü p değeri | 0,00251 | | | |
| 24. aydaki OS (%) (%95 GA) | %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-değeri | 0,005 | | | |
| 48. aydaki OS (%) (%95 GA) | | | %49,7 (%45, %54,2) | %36,3 (%30,1, %42,6) |
| 60. aydaki OS (%) | | | %42,9 (%38,2, %47,4) | %33,4 (%27,3, %39,6) |
| PFS | | | | |
| Olay sayısı (%) | 214 (%45) | 157 (%66,2) | 268 (%56,3) | 175 (%73,8) |
| Medyan PFS (ay) (%95 GA) | 16,8 (13, 18,1) | 5,6 (4,6, 7,8) | 16,9 (13, 23,9) | 5,6 (4,8, 7,7) |
| HR (%95 GA) | 0,52 (0,42, 0,65) | | 0,55 (0,45, 0,68) | |
| p-değeri | p < 0,0001 | | | |
| 12. aydaki PFS (%) (%95 GA) | %55,9 (%51, %60,4) | %35,3 (%29, %41,7) | %55,7 (%51, %60,2) | %34,5 (%28,3, %40,8) |
| 18. aydaki PFS (%) (%95 GA) | %44,2 (%37,7, %50,5) | %27 (%19,9, %34,5) | %49,1 (%44,2, %53,8) | %27,5 (%21,6, %33,6) |
| 48. aydaki PFS (%) (%95 GA) | | | %35 (%29,9, %40,1) | %19,9 (%14,4, %26,1) |
| 60. aydaki PFS (%) (%95 GA) | | | %33,1 (%28, %38,2) | %19 (%13,6, %25,2) |
| PFS2^c | | | | |
| Medyan PFS2 (ay) (%95 GA) | 28,3 (25,1, 34,7) | 17,1 (14,5, 20,7) | | |
| HR (%95 GA) | 0,58 (0,46, 0,73) | | | |
| p-değeri | p < 0,0001 | | | |

^a 13 Şubat 2017 tarihli veri kesme noktasında primer PFS analizi. 22 Mart 2018 tarihli veri kesme noktasında primer OS ve PFS2 analizi.

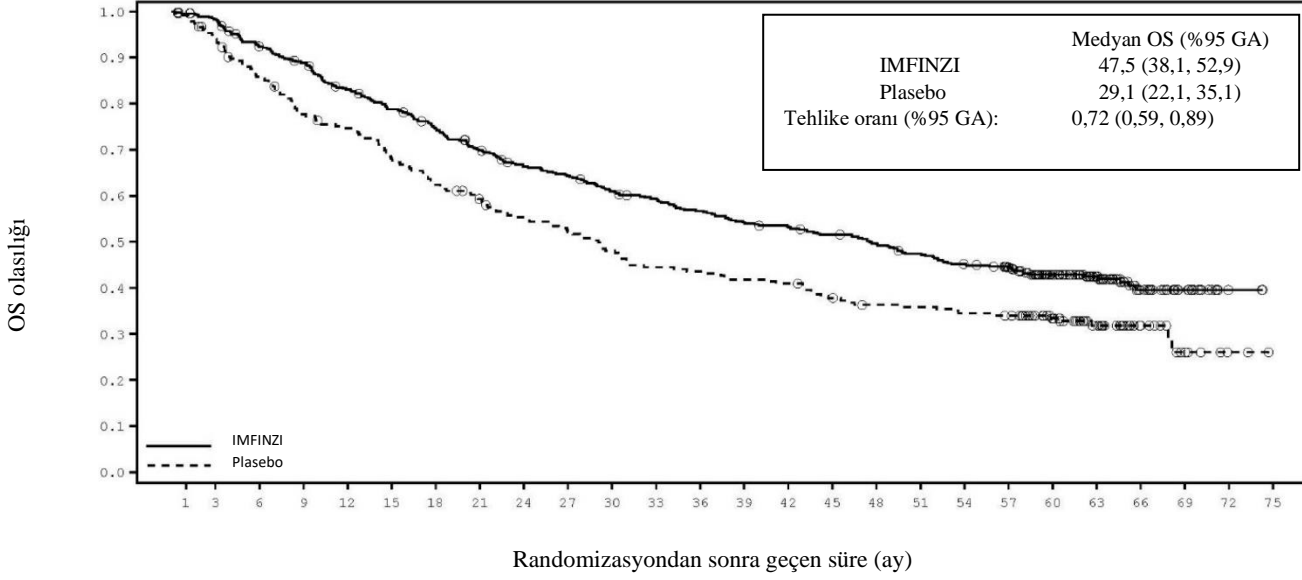
^b 11 Ocak 2021 tarihli veri kesme noktasına takip OS ve PFS analizi.

^c PFS2 randomizasyondan ikinci progresyon tarihine (yerel standart klinik uygulama ile tanımlanan) veya ölüme dek geçen süre olarak tanımlanır.

NR: Ulaşılmadı

Şekil 1 ve 2 5 yıllık takip analizinden OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrilerini gösterir.

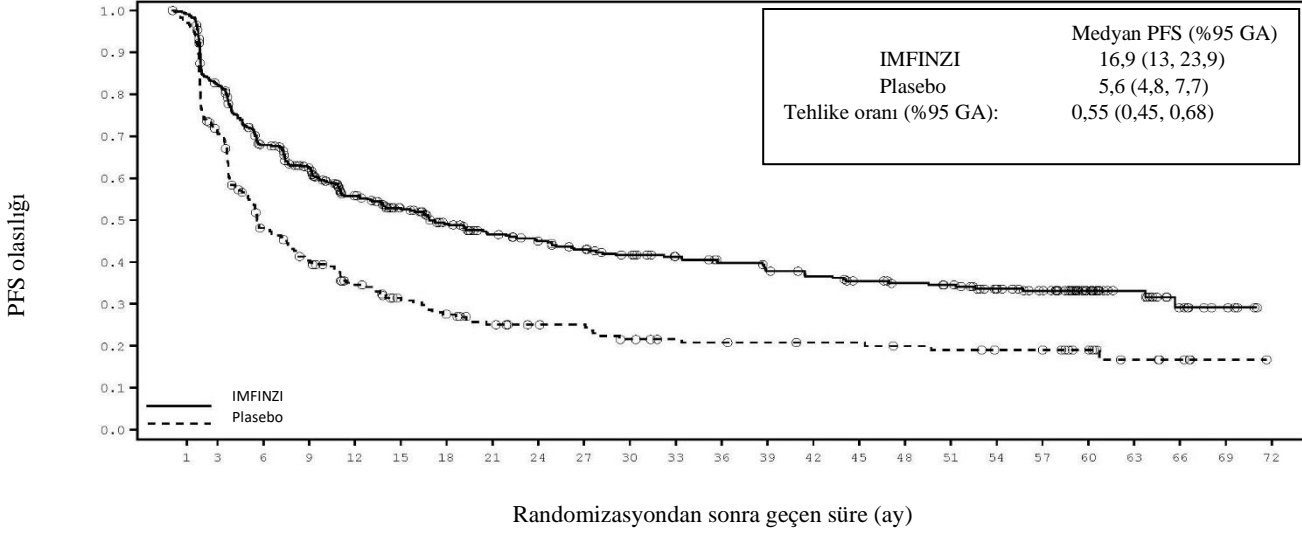
Şekil 1. Kaplan-Meier OS eğrisi



Risk altındaki hasta sayısı

| Ay | 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 |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| IMFİNZI | 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 |
| Plasebo | 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 |

Şekil 2. Kaplan-Meier PFS eğrisi



Risk altındaki hasta sayısı

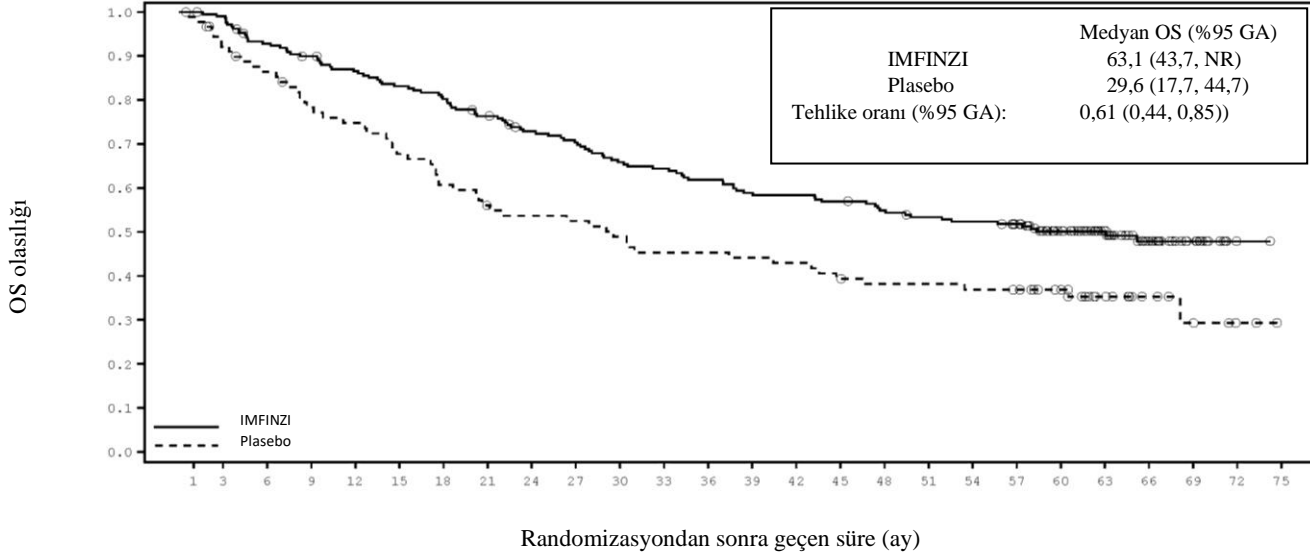
| Ay | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 | 66 | 69 | 72 |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| IMFINZI | 476 | 377 | 301 | 267 | 215 | 190 | 165 | 147 | 137 | 128 | 119 | 110 | 103 | 97 | 92 | 85 | 81 | 78 | 67 | 57 | 34 | 22 | 11 | 5 | 0 |
| Plasebo | 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 |

Plasebo alanlara kıyasla IMFİNZI alan hastaların lehine PFS ve OS'de görülen iyileşmeler, etnik köken, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı öyküsü, EGFR mutasyon durumu ve histolojiyi içeren tüm analiz edilen önceden tanımlanmış alt gruplarda tutarlı bir şekilde gözlenmiştir.

PD-L1 ekspresyonuna göre post-hoc alt grup analizi

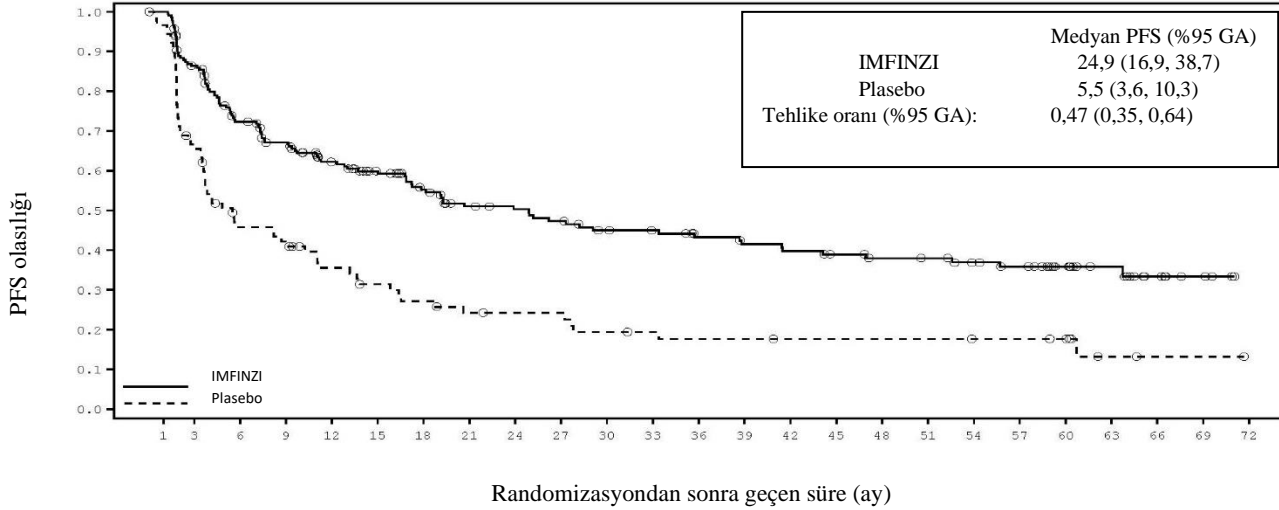
Tümör PD-L1 ekspresyonu ($\geq \%25$, $\%1-24$, $\geq \%1$, $< \%1$) ve PD-L1 durumu belirlenemeyen (PD-L1 bilinmiyor) hastalar üzerinde etkililiği değerlendirmek üzere ek alt grup analizleri yapılmıştır. 5 yıllık takip analizinden elde edilen PFS ve OS sonuçları Şekil 3, 4, 5 ve 6'da özetlenmektedir.

Şekil 3. PD-L1 TC \geq %1 için Kaplan-Meier OS eğrisi



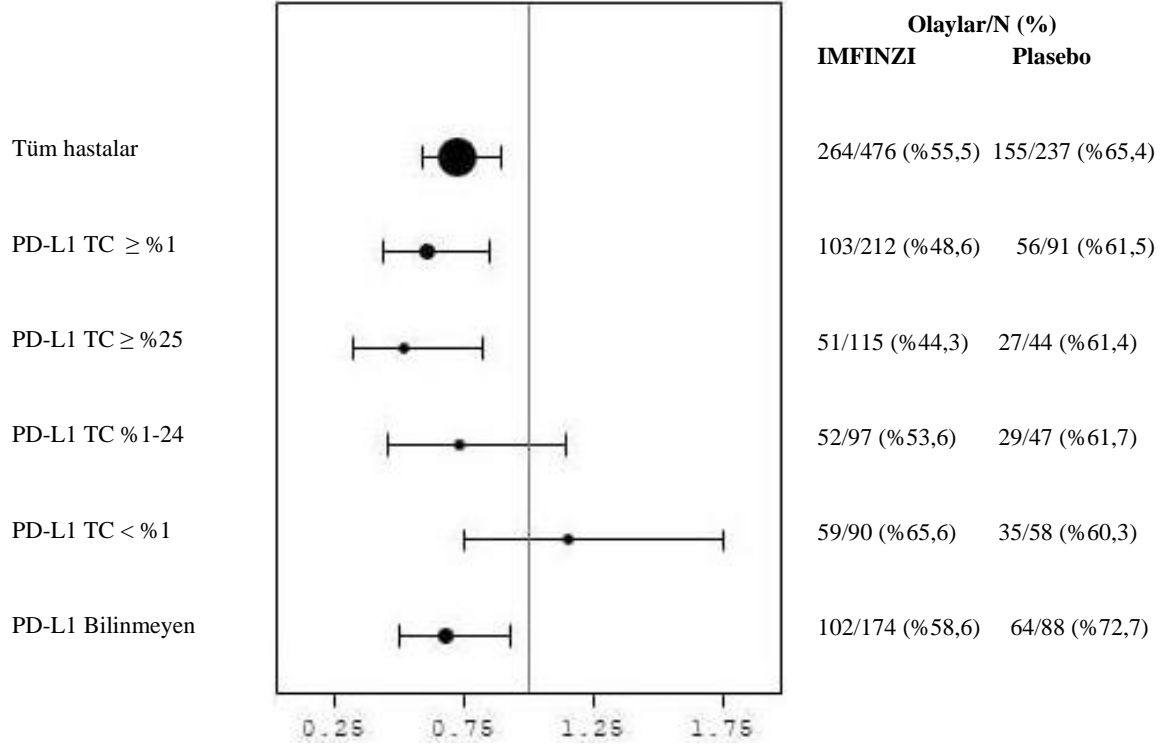
| Risk altındaki hasta sayısı | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 | 66 | 69 | 72 | 75 |
|-----------------------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| 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 |
| Plasebo | | 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 |

Şekil 4. PD-L1 TC \geq %1 için Kaplan-Meier PFS eğrisi

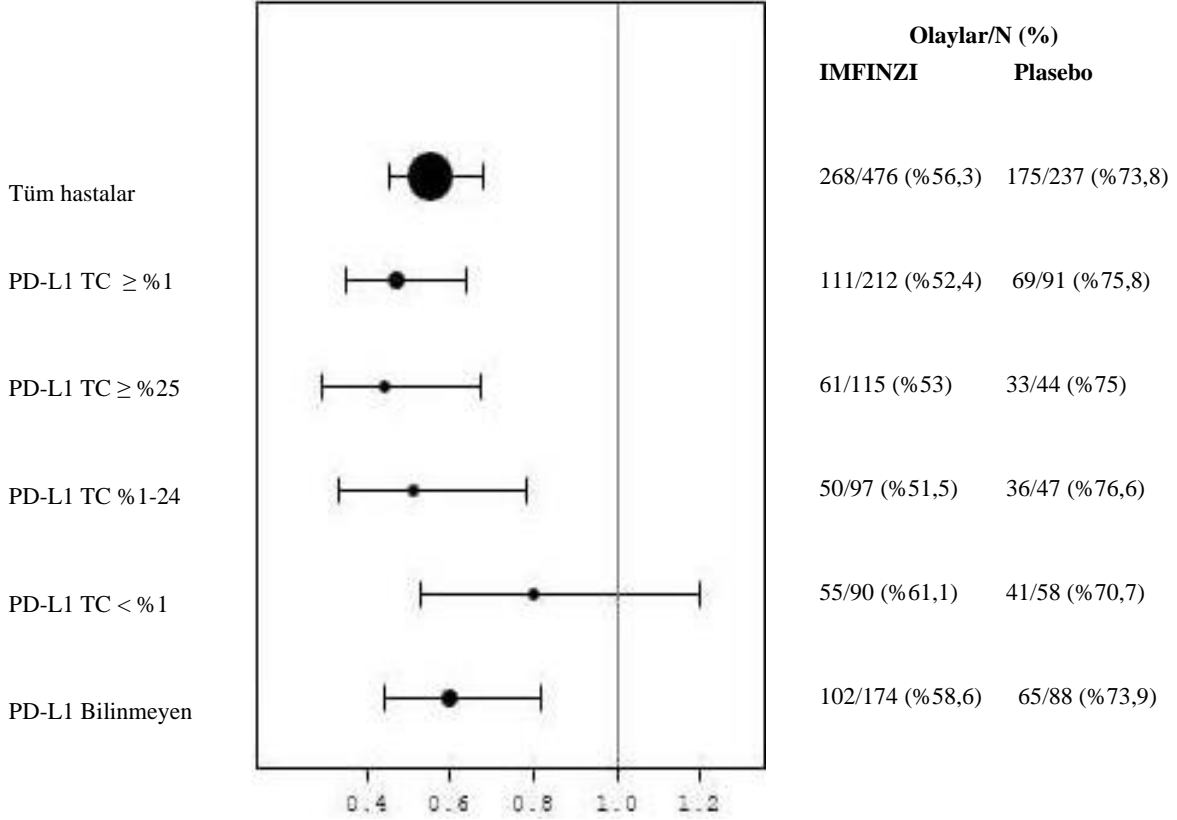


| Risk altındaki hasta sayısı | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 | 54 | 57 | 60 | 63 | 66 | 69 | 72 |
|-----------------------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 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 |
| Plasebo | | 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 |

Şekil 5: PD-L1 Ekspresyonuna göre Forest OS grafiği



Şekil 6. PD-L1 Ekspresyonuna göre Forest PFS grafiği



Genel olarak, PD-L1 TC \geq %1 alt grubunda durvalumabın güvenlilik profili, PD-L1 TC <%1 alt grubunda olduğu gibi, tedavi amaçlı popülasyonla tutarlılık sergilemiştir.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO)

Hasta tarafından bildirilen semptomlar, fonksiyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL), EORTC QLQ-C30 ve akciğer kanseri modülü (EORTC QLQ-LC13) kullanılarak toplanmıştır. LC13 ve C30 başlangıçta, ilk 8 hafta boyunca her 4 haftada bir, ardından tedavi periyodunun tamamlanmasına veya toksisite veya hastalık progresyonundan dolayı IMFINZI'nin kesilmesine kadar her 8 haftada bir değerlendirilmiştir. Uyumun IMFINZI ve plasebo tedavisi grupları arasında benzer olduğu görülmüştür (değerlendirilebilir tamamlanmış formlar toplamda %83'e karşılık %85,1).

Başlangıçta, IMFINZI ve plasebo grupları arasında hasta tarafından bildirilen semptomlarda, fonksiyonda ve HRQoL'de hiçbir fark gözlenmemiştir. 48. Haftaya kadar çalışma boyunca, IMFINZI ile plasebo grupları arasında semptomlar, işlevsellik ve HRQoL (10 puana eşit veya daha büyük bir fark ile değerlendirildiği üzere) açısından klinik olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.

KHAK – CASPIAN Çalışması

CASPIAN, etoposid ve karboplatin veya sisplatin ile kombinasyon halindeki tremelimumab ile veya tremelimumab olmadan IMFINZI'nin etkililiğini değerlendirmek üzere tasarlanmış bir çalışmadır. CASPIAN, WHO/ECOG performans durumu 0 veya 1, vücut ağırlığı > 30 kg olan ve KHAK için birinci basamak tedavi olarak platin bazlı bir kemoterapi rejimi almaya uygun, yaşam beklentisi ≥ 12 hafta olan, RECIST 1.1'e göre en az bir hedef lezyon ve yeterli organ ve kemik iliği fonksiyonuna sahip, tedavi görmemiş 805 YE-KHAK hastasında yapılan randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmadır. Asemptomatik ya da tedavi edilmiş beyin metastazları olan hastalar çalışmaya uygundur. Göğüs radyasyonu tedavisi öyküsü; aktif primer bağışıklık yetmezliği öyküsü; paraneoplastik sendrom (PNS) dahil olmak üzere otoimmün bozuklukları; aktif ya da önceden belgelenmiş otoimmün veya enflamatuar bozuklukları; tedavinin ilk dozundan önceki 14 gün içerisinde sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozu dışında sistemik immünosupresanlar kullanan; aktif tüberküloz ya da hepatit B veya C ya da HIV enfeksiyonu bulunan ya da IMFINZI tedavisi başlamadan önceki 30 gün içinde ve başladıktan sonraki 30 gün içinde canlı atenüe aşı olmuş olan hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Randomizasyon, 1. Kürdeki planlı platin bazlı (karboplatin ya da sisplatin) tedaviye göre tabakalandırılmıştır.

Hastalar 1:1:1 oranında aşağıdaki gibi randomize edilmiştir:

- 1. Kol: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposid ile karboplatin ya da sisplatin
- 2. Kol: IMFINZI 1500 mg + etoposid ile karboplatin ya da sisplatin
- 3. Kol: 4 ila 6 kür boyunca, 1. Günde karboplatin (EAA 5 veya 6 mg/mL/dak) veya sisplatin (75-80 mg/m²) ve her 21 günlük siklusun 1., 2. ve 3. günlerinde intravenöz etoposid (80-100 mg/m²).

Kol 1 ve 2'ye randomize edilen hastalar için, etoposid ile karboplatin ya da sisplatin, randomizasyondan sonra her 3 haftada bir şeklindeki programda 4 kür ile sınırlandırılmıştır. IMFINZI monoterapisi, hastalık progresyonuna ya da kabul edilemez toksisiteye kadar her 4 haftada bir devam etmiştir. Hastanın klinik olarak stabil olması ve araştırmacı tarafından belirlendiği gibi klinik fayda sağlaması durumunda IMFINZI monoterapisinin uygulanmasına hastalık progresyonundan sonra da izin verilmiştir.

3. kola randomize edilen hastaların toplam 6 kür etoposid ile karboplatin ya da sisplatin almalarına izin verilmiştir. Etoposid + platinin tamamlanmasından sonra, Profilaktik Kranyal Işınlama'ya (PCI) yalnızca 3. kolda araştırmacının takdirine göre izin verilmiştir.

Tümör değerlendirmeleri, randomizasyon tarihinden itibaren 6. ve 12. haftada ve ardından doğrulanan objektif hastalık progresyonuna kadar her 8 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Sağkalım değerlendirmeleri, tedavinin sonlandırılmasından sonra her 2 ayda bir yapılmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktaları, IMFINZI + etoposid + platin (Kol 2) karşısında tek başına etoposid + platin (Kol 3) ve IMFINZI + tremelimumab + etoposid + platin (Kol 1) karşısında tek başına etoposid + platinin (Kol 3) Genel Sağkalımıdır (OS). Kilit sekonder sonlanım noktası

progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Diğer sekonder sonlanım noktaları Objektif Yanıt Oranı (ORR), OS ve PFS değerlendirme noktaları ile Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlardır (PRO). PFS ve ORR, araştırmacı değerlendirmeleri kullanılarak RECIST v1.1'e göre değerlendirilmiştir.

Demografik bilgiler ve başlangıç hastalık özellikleri çalışmanın iki kolunda da (2. kolda 268 hasta ve 3. kolda 269 hasta) oldukça iyi dengelenmiştir. Genel çalışma popülasyonunun başlangıç demografik bilgileri şu şekildedir: erkek (%69,6); yaş \geq 65 yaş (%39,6); medyan yaş 63 (aralık: 28 ila 82 yaş), beyaz (%83,8), Asyalı (%14,5), siyahi/Afro-Amerikan (%0,9), diğer (%0,6), Hispanik olmayanlar ya da Latin (%96,1), şimdi ya da eskiden sigara kullanan (%93,1), hiç sigara kullanmamış (%6,9), WHO/ECOG PS 0 (%35,2), WHO/ECOG PS 1 (%64,8), Evre IV %90,3, sisplatin alan hastalar %24,6 ve karboplatin alan hastalar % 74,1 idi ve 3. kolda hastaların %56,8'i 6 kür etoposid + platin ve hastaların %7,8'i PCI almıştır.

Planlanmış bir ara (primer) analizde çalışma, tek başına etoposid + platine (Kol 3) kıyasla IMFINZI + etoposid + platin (Kol 2) ile OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir [HR=0,73 (%95 GA: 0,591, 0,909), p=0,0047]. Anlamlılık açısından resmi olarak test edilmemiş olmasına rağmen, tek başına etoposid + platine kıyasla IMFINZI + etoposid + platin PFS'de de iyileşme göstermiştir [HR=0,78 (%95 GA: 0,645, 0,936)].

Planlı son analizden (veri kesim tarihi: 27 Ocak 2020) elde edilen PFS, ORR ve DoR sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir. PFS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 7'de gösterilmektedir.

Planlı uzun süreli OS takip analizinden (veri kesim tarihi: 22 Mart 2021) (medyan takip: 39,3 ay) OS sonuçları Tablo 5'te sunulmaktadır. IMFINZI + etoposid + platin (Kol 2) ile etoposid + platin (Kol 3) karşılaştırması OS'de sürekli iyileşme göstermeye devam etmiştir. OS için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 6'da sunulmaktadır.

Tablo 5. CASPIAN Çalışması için Etkililik Sonuçları

| | Son analiz ^a | | Uzun süreli takip analizi ^b | |
|-----------------------------------|--|---|--|---|
| | Kol 2: IMFINZI + etoposid ve karboplatin veya sisplatin (n=268) | Kol 3: etoposid + ve karboplatin veya sisplatin (n=269) | Kol 2: IMFINZI + etoposid ve karboplatin veya sisplatin (n=268) | Kol 3: etoposid + ve karboplatin veya sisplatin (n=269) |
| OS | | | | |
| Ölüm sayısı (%) | 210 (78,4) | 231 (85,9) | 221 (82,5) | 248 (92,2) |
| Medyan OS (ay) (%95 GA) | 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 GA) ^{b,c} | 0,75 (0,625, 0,910) | | 0,71 (0,595, 0,858) | |
| p-değeri ^d | 0,0032 | | 0,0003 | |
| 18 ayda OS (%) (%95 GA) | 32 (26,5, 37,7) | 24,8 (19,7, 30,1) | 32 (26,5, 37,7) | 24,8 (19,7, 30,1) |
| 36 ayda OS (%) (%95 GA) | | | 17,6 (13,3, 22,4) | 5,8 (3,4, 9,1) |

| | Son analiz ^a | | Uzun süreli takip analizi ^b | |
|---|--|---|--|---|
| | Kol 2: IMFINZI + etoposid ve karboplatin veya sisplatin (n=268) | Kol 3: etoposid + ve karboplatin veya sisplatin (n=269) | Kol 2: IMFINZI + etoposid ve karboplatin veya sisplatin (n=268) | Kol 3: etoposid + ve karboplatin veya sisplatin (n=269) |
| PFS | | | | |
| Olay sayısı (%) | 234 (87,3) | 236 (87,7) | | |
| Medyan PFS (ay) (%95 GA) | 5,1 (4,7, 6,2) | 5,4 (4,8, 6,2) | | |
| HR (95% CI) ^c | 0,80 (0,665, 0,959) | | | |
| 6 ayda PFS (%) (%95 GA) | 45,4 (39,3, 51,3) | 45,8 (39,5, 51,9) | | |
| 12 ayda PFS (%) (%95 GA) | 17,9 (13,5, 22,8) | 5,3 (2,9, 8,8) | | |
| ORR n (%) (%95 GA)^e | 182 (67,9) (62, 73,5) | 156 (58) (51,8, 64) | | |
| Tam Yanıt n (%) | 7 (2,6) | 2 (0,7) | | |
| Kısmi Yanıt n (%) | 175 (65,3) | 154 (57,2) | | |
| Medyan DoR (ay) (%95 GA)^{e,f} | 5,1 (4,9, 5,3) | 5,1 (4,8, 5,3) | | |

^a 27 Ocak 2020 veri kesim tarihindeki son PFS, ORR ve DoR analizi.

^b 22 Mart 2021 veri kesim tarihindeki uzun süreli takip OS analizi.

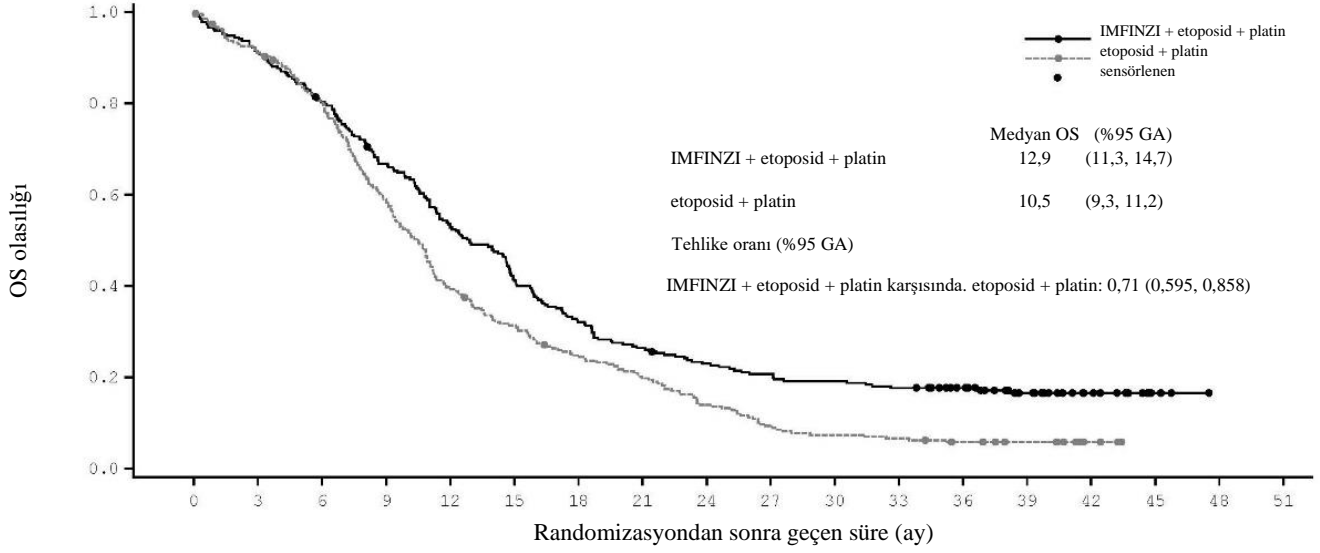
^c Analiz, 1. kürdeki planlı platin tedavisine (karboplatin veya sisplatin) göre ayarlanan katmanlandırılmış log-sıra testi kullanılarak ve ilişki sıra testleri yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

^d Ara analizde (11 Mart 2019 veri kesim tarihi) OS p-değeri 0,0047 olup, gözlemlenen gerçek olay sayısında O'Brien Fleming türü sınırına sahip Lan-DeMets alfa harcama işlevine dayalı olarak % 4 genel 2 taraflı alfa için 0,0178 istatistiksel anlamlılık beyan sınırını karşılamıştır.

^e Doğrulanmış Objektif Yanıt.

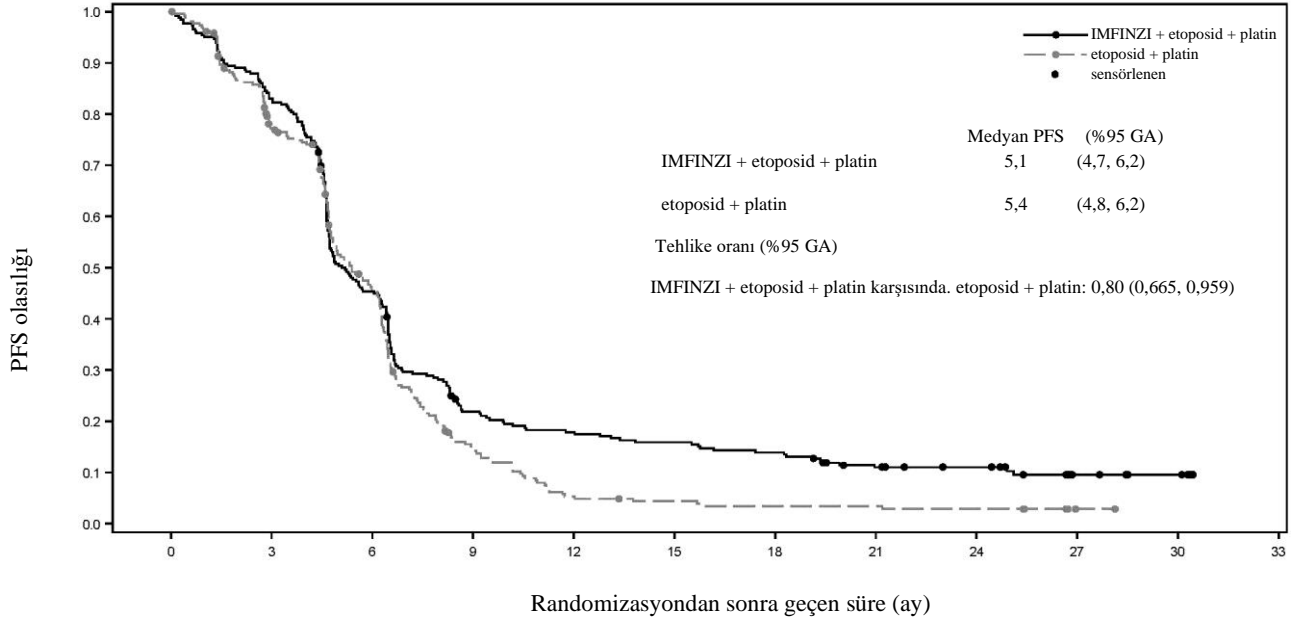
^f Post-hoc analiz.

Şekil 7. Kaplan-Meier OS eğrisi



| Risk altındaki hasta sayısı | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| IMFINZI + etoposid + platin | 268 | 244 | 214 | 177 | 140 | 109 | 85 | 70 | 60 | 54 | 50 | 46 | 39 | 25 | 13 | 3 | 0 | 0 |
| etoposid + platin | 269 | 243 | 212 | 156 | 104 | 82 | 64 | 51 | 36 | 24 | 19 | 17 | 13 | 10 | 3 | 0 | 0 | 0 |

Şekil 8. Kaplan-Meier PFS eğrisi



| Risk altındaki hasta sayısı | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
|-----------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| IMFINZI + etoposid + platin | 268 | 220 | 119 | 55 | 45 | 40 | 35 | 24 | 18 | 8 | 5 | 0 |
| etoposid + platin | 269 | 195 | 110 | 33 | 12 | 9 | 7 | 7 | 6 | 1 | 0 | 0 |

Alt grup analizi

Tek başına etoposid + platin alanlara kıyasla IMFINZI + etoposid + platin alan hastalar için OS'deki olumlu gelişmeler, demografik özellikler, coğrafi bölge, karboplatin veya sisplatin kullanımını ve hastalık özelliklerine göre önceden belirlenmiş alt gruplar arasında tutarlı bir şekilde gözlenmiştir.

SYK – TOPAZ-1 Çalışması

TOPAZ-1, gemsitabin ve sisplatin ile kombinasyon halinde IMFINZI'nin etkililiğini değerlendirmek için tasarlanmış bir çalışmadır. TOPAZ-1, rezeke edilemeyen veya metastatik SYK (intrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiyokarsinom ve safra kesesi karsinomu dahil) ve ECOG Performans durumu 0 veya 1 olan 685 hastada yapılmış randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmadır. Hastalar, ilerlemiş/rezeke edilemez durumda daha önce tedavi almamıştır. Ameliyattan ve/veya adjuvan tedavinin tamamlanmasından > 6 ay sonra rekürren hastalık gelişen hastalar dahil edilmiştir. Hastaların yeterli organ ve kemik iliği işlevine sahip olması ve kabul edilebilir serum bilirubin seviyelerine (≤ 2 x normalin üst sınırı (NÜS)) sahip olması ve klinik olarak anlamlı safra obstrüksiyonun randomizasyondan önce iyileşmesi gerekmiştir.

Ampullar karsinoması, beyin metastazları, aktif veya önceden belgelenmiş otoimmün veya enflamatuar bozuklukları, HIV enfeksiyonu veya tüberküloz veya hepatit C dahil aktif enfeksiyonları olan hastalar veya ilk IMFINZI dozundan önceki 14 gün içinde halihazırda veya önceden immünosupresif ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Antiviral tedavi kullanan aktif HBV'li hastaların çalışmaya katılmalarına izin verilmiştir.

Randomizasyon, hastalık durumu (başlangıçta rezeke edilemeyen veya rekürren) ve primer tümör yerleşimine (intrahepatik kolanjiokarsinom, ekstrahepatik kolanjiokarsinom ve safra kesesi karsinomu) göre sınıflandırılmıştır.

Hastalar aşağıdakilerden birini almak için 1:1 randomize edilmiştir:

- Kol 1: Her 3 haftada bir (21 gün) 8 kür kadar 1. günde uygulanan IMFINZI 1500 mg + gemsitabin 1000 mg/m² ve sisplatin 25 mg/m² (her biri 1. ve 8. günlerde uygulanan), ardından hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 4 haftada bir IMFINZI 1500 mg veya
- Kol 2: Her 3 haftada bir (21 gün) 8 kür kadar 1. günde uygulanan plasebo + gemsitabin 1000 mg/m² ve sisplatin 25 mg/m² (her biri 1. ve 8. günlerde uygulanan), ardından hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 4 haftada bir plasebo.

Tümör değerlendirmeleri, randomizasyon tarihinden sonraki ilk 24 hafta boyunca her 6 haftada bir ve ardından objektif hastalık progresyonu doğrulanana kadar her 8 haftada bir yapılmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası OS, başlıca sekonder sonlanım noktası PFS'dir. Diğer sekonder sonlanım noktaları ORR, DoR ve PRO'dur. PFS, ORR ve DoR, RECIST v1.1'e göre araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

Demografik bilgiler ve başlangıç hastalık özellikleri, çalışmanın iki kolunda da iyi dengelenmiştir (Kol 1'de 341 hasta ve Kol 2'de 344 hasta). Genel çalışma popülasyonunun başlangıç demografik

bilgileri şu şekildedir: erkek (%50,4), yaş < 65 (%53,3), beyaz (%37,2), Asyalı (%56,4), siyahi/Afro-Amerikan (%2), diğer (%4,2), Hispanik olmayan veya Latin (%93,1), ECOG PS 0 (%49,1) ve PS 1 (%50,9), primer tümör yerleşimi (intrahepatik safra kanalı %55,9, ekstrahepatik safra kanalı %19,1 ve safra kesesi %25), hastalık durumu [rekürren (%19,1) vs, rezeke edilemeyen (%80,7), metastatik (%86) ve lokal ileri (%13,9)]. PD-L1 ekspresyonu, Ventana PD-L1 (SP263) testi ve TAP (tümör alanı pozitifliği) algoritması kullanılarak tümör ve immün hücrelerde değerlendirilmiştir, hastaların %58,7'sinde TAP \geq %1 ve %30,1'inde TAP < %1 bulunmuştur.

OS ve PFS, medyan 9,8 aylık takip süresinin ardından önceden planlı bir ara analizde (veri kesim tarihi 11 Ağustos 2021) resmi olarak test edilmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 6 ve Şekil 9'da gösterilmiştir. OS için olgunluk %62 ve PFS için olgunluk %84'tür. IMFINZI + kemoterapi (Kol 1), plasebo + kemoterapi (Kol 2) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir.

Tablo 6. TOPAZ-1 Çalışması için Etkililik Sonuçları^a

| | IMFINZI + gemsitabin ve sisplatin (n=341) | Plasebo + gemsitabin ve sisplatin (n=344) |
|---|--|--|
| OS | | |
| Ölüm sayısı (%) | 198 (58,1) | 226 (65,7) |
| Medyan OS (ay) (%95 GA)^b | 12,8 (11,1, 14) | 11,5 (10,1, 12,5) |
| HR (%95 GA) ^c | 0,80 (0,66, 0,97) | |
| p-değeri ^{c,d} | 0,021 | |
| Tüm hastalarda medyan takip süresi (ay) | 10,2 | 9,5 |
| PFS | | |
| Olay sayısı (%) | 276 (80,9) | 297 (86,3) |
| Medyan PFS (ay) (%95 GA)^b | 7,2 (6,7, 7,4) | 5,7 (5,6, 6,7) |
| HR (%95 GA) ^c | 0,75 (0,63, 0,89) | |
| p-değeri ^{c,e} | 0,001 | |
| Tüm hastalarda medyan takip süresi (ay) | 7,2 | 5,6 |
| ORR^f | 91 (26,7) | 64 (18,7) |
| Tam Yanıt n (%) | 7 (2,1) | 2 (0,6) |
| Kısmi Yanıt n (%) | 84 (24,6) | 62 (18,1) |
| DoR | | |
| Medyan DoR (ay) (%95 GA)^b | 6,4 (5,9, 8,1) | 6,2 (4,4, 7,3) |

^a 11 Ağustos 2021 veri kesim tarihindeki analiz.

^b Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplanmıştır. Medyan için GA, Brookmeyer-Crowley yöntemine göre türetilmiştir.

^c HR analizi, katmanlı bir Cox orantılı tehlike modeli kullanılarak yapılmıştır ve 2 taraflı p-değeri, katmanlandırılmış bir log-sıra testine dayalıdır, her ikisi de hastalık durumu ve primer tümör lokasyonu için ayarlanmıştır.

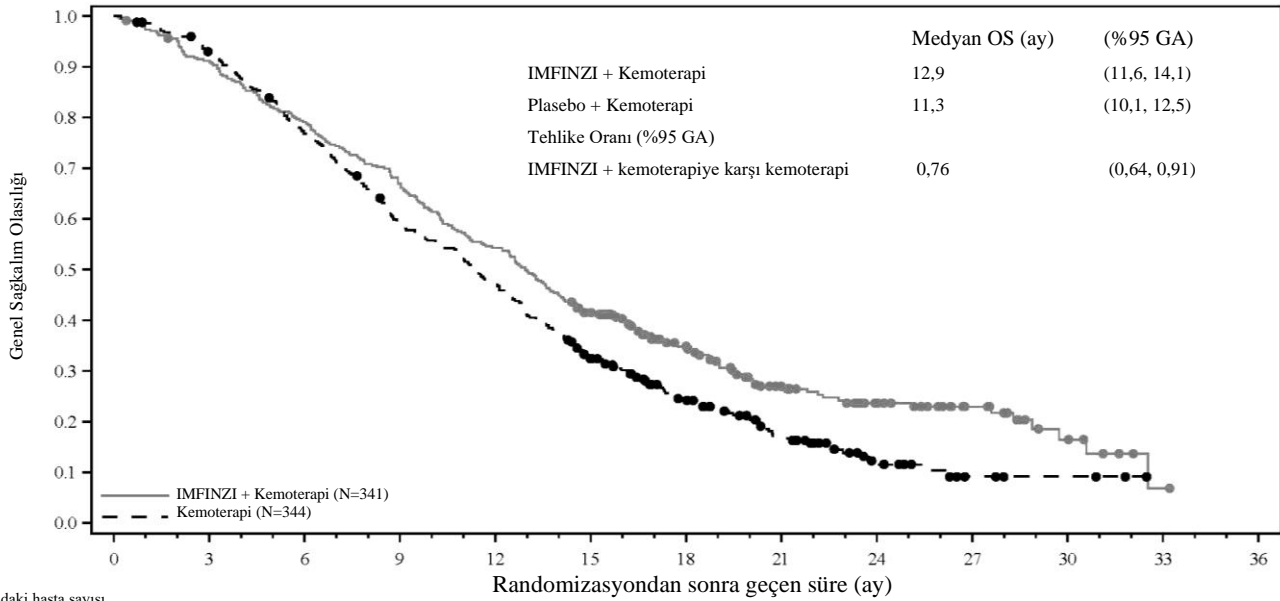
^d Gözlemlenen gerçek olay sayısı ile O'Brien Fleming tipi sınıra sahip bir Lan-DeMets alfa harcama fonksiyonuna dayanarak, ara analizde (veri kesim tarihi 11 Ağustos 2021), OS p-değeri 0,021'dir ve bu, %4,9 genel 2 taraflı alfa için 0,03'lük istatistiksel anlamlılığı açıklamak için sınırı karşılamıştır.

^e Gözlemlenen gerçek olay sayısı ile Pocock tipi sınıra sahip bir Lan-DeMets alfa harcama fonksiyonuna dayanarak, ara analizde (veri kesim tarihi 11 Ağustos 2021), PFS p-değeri 0,001'dir ve bu, %4,9 genel 2 taraflı alfa için 0,0481 istatistiksel anlamlılığı açıklamak için sınırı karşılamıştır.

^f Doğrulanmış Objektif Yanıt.

OS için olgunluk %77 olan ara analizden 6,5 ay sonra ek bir planlı OS takip analizi (veri kesim tarihi 25 Şubat 2022) gerçekleştirilmiştir. IMFINZI + kemoterapi, tek başına kemoterapiye kıyasla OS'de iyileşme göstermeye devam etmiştir [HR=0,76, (%95 GA: 0,64, 0,91)] ve medyan takip süresi 12 aya çıkmıştır.

Şekil 9: Kaplan-Meier OS eğrisi, 25 Şubat 2022 veri kesim tarihinde takip OS analizi

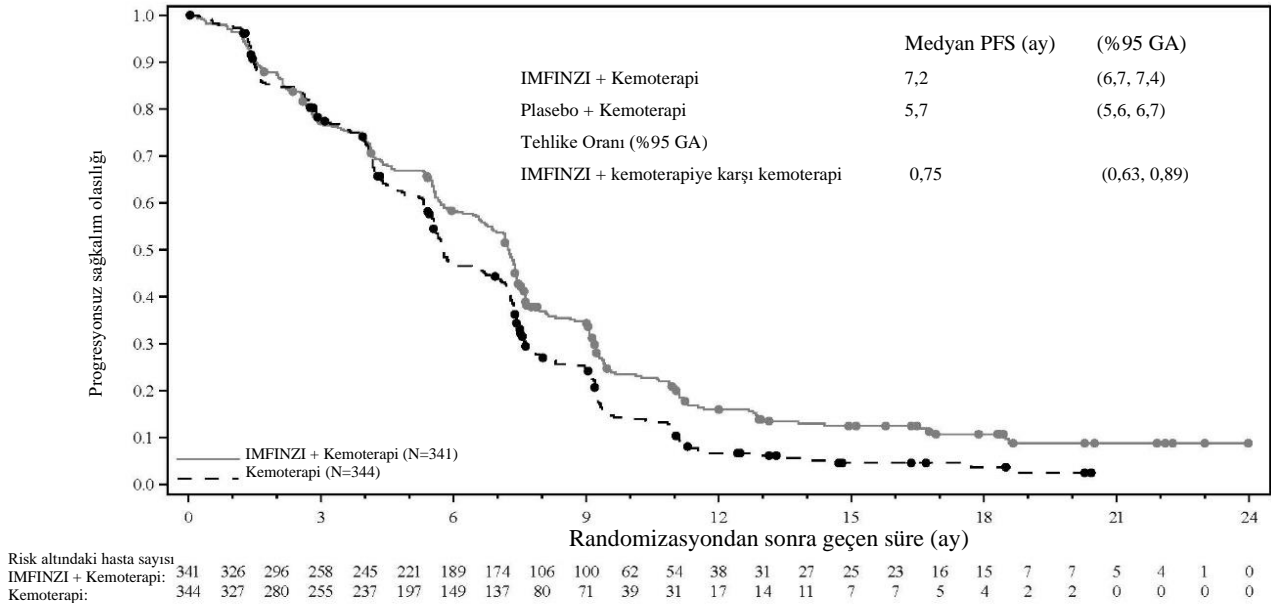


Risk altındaki hasta sayısı

IMFINZI + Kemoterapi: 341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0

Kemoterapi: 344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 3 2 1 0 0

Şekil 10: Kaplan-Meier PFS eğrisi, 11 Ağustos 2021 veri kesim tarihinde çıkarımsal (primer) analiz



Pediyatrik popülasyon

Malign neoplazmaların (merkezi sinir sistemi tümörleri, hematopoietik ve lenfoid doku neoplazmaları hariç) tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında durvalumab ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğü ertelenmiştir (pediyatrik hastalıklar hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Durvalumab farmakokinetiği (FK) hem tek ajan hem de kemoterapi ile kombinasyon halindeki IMFINZI için değerlendirilmiştir.

Emilim:

IMFINZI' nin intravenöz yolla uygulandığı düşünülürse, IMFINZI' nin absorpsiyonuyla ilgili veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

IMFINZI, IgG1 alt sınıfına dahil bir immüno globülin dir ve bu nedenle metabolize edilmez. Bunun yerine IMFINZI, endojen IgG moleküllerine benzer şekilde, retikuloendotelial sistem tarafından peptit ve amino asit bileşenlerine katabolize edilmektedir ve nihai ürünler endojen aminoasit havuzuna alınmaktadır.

Dağılım:

Durvalumab monoterapisi alan 1878 hastayı içeren bir popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak iki haftada bir ≥ 10 mg/kg doz aralığında geometrik ortalama kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}) 5,64 L'dir.

Eliminasyon:

Durvalumab klerensi (KL) zaman içinde azalarak 365. günde 8,6 mL/saat geometrik ortalama kararlı durum klerensi (KL_{ss}) ile sonuçlanmış olup, KL_{ss}'deki düşüşün klinik olarak anlamlı olduğu değerlendirilmemiştir. Başlangıç KL değerine dayalı terminal yarılanma ömrü (t_{1/2}) yaklaşık 18 gündür. Durvalumabın tek bir ajan olarak ve kemoterapi ile kombinasyon halindeki farmakokinetiği arasında klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Durvalumabın primer eliminasyon mekanizmaları hedef aracılı dağılım veya retiküloendotelial sistem yoluyla protein katabolizmasıdır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Durvalumabın farmakokinetiği solid tümörleri olan 2903 hastada iki, üç veya dört haftada bir monoterapi olarak intravenöz yoldan uygulanan 0,1 ila 20 mg/kg aralığındaki dozlarla çalışılmıştır. Farmakokinetik maruziyeti <3 mg/kg dozlarda doz orantısal değerler üzerinde (doğrusal olmayan farmakokinetik) ve ≥3 mg/kg dozlarda doz orantısal bir şekilde (doğrusal farmakokinetik) artmıştır. Kararlı duruma yaklaşık 16 haftada ulaşılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Diğer özel popülasyonlar:

Yaş (19 - 96 yaş), vücut ağırlığı (31 - 149 kg), cinsiyet, pozitif anti-ilaç antikor (ADA) durumu, albümin düzeyleri, LDH düzeyleri, kreatinin düzeyleri, çözünebilir PD-L1, tümör tipi, ırk veya ECOG durumu durvalumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki ortaya çıkarmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Hafif (kreatinin klirensi (CrCL) 60 ila 89 mL/dak) ve orta dereceli (kreatinin klirensi (CrCL) 30 ila 59 mL/dak) böbrek yetersizliği, durvalumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki sergilememiştir. Şiddetli böbrek yetersizliğinin (CrCL 15 ila 29 mL/dak) durvalumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir bununla birlikte, IgG monoklonal antikorları esas olarak böbrek yoluyla temizlenmediğinden, böbrek fonksiyonundaki bir değişikliğin durvalumab maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetersizliği (bilirubin ≤ NÜS ve AST > NÜS veya bilirubin > 1 ila 1,5 × NÜS ve herhangi bir AST) veya orta dereceli karaciğer yetersizliğinin (bilirubin > 1,5 ila 3 x NÜS ve herhangi bir AST) durvalumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki sergilememiştir. Şiddetli karaciğer yetersizliğinin (bilirubin > 3 x NÜS ve herhangi bir AST) durvalumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir; bununla birlikte, IgG monoklonal antikorları primer olarak hepatik mekanizmalar yoluyla uzaklaştırılmadığından, karaciğer fonksiyonundaki bir değişikliğin durvalumab maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite ve mutajenisite

Durvalumabın karsinojenik ve genotoksik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Literatürde bildirildiği gibi, PD-1 / PD-L1 mekanizması, annenin fetüse karşı bağışıklık toleransını devam ettirerek gebeliğin korunmasında merkezi bir rol oynar ve fare allojenik gebelik modellerinde PD-L1 sinyalinin bozulmasının fetüs kaybında bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. Hayvan üreme çalışmalarında, hamile cynomolgus maymunlarına gebeliğin doğrulanmasından başlanarak doğumdan kadar 10 mg/kg durvalumab klinik dozunda gözlemlenenden yaklaşık 18 kat daha yüksek maruziyet düzeylerinde (EAA'ya göre) durvalumab uygulamasının plasenta transferi ile ilişkili olduğu ancak maternal toksisite veya embriyofetal gelişim, gebelik sonucu veya postnatal gelişim üzerine etki göstermediği gözlenmiştir. Doğumdan sonraki 28. günde cynomolgous maymunun sütünde göz ardı edilebilir düzeyde durvalumab tespit edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Histidin
Histidin hidroklorür monohidrat
Trehaloz dihidrat
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır. Ürünün seyreltilmesinde %0.9 Sodyum Klorür Enjeksiyon veya %5 Dekstroz Enjeksiyon kullanılmalıdır.

Geçimlilik çalışmaları polyolefin (PO) veya polivinil-klorür (PVC) infüzyon torbaları ile yapıldığından, infüzyonluk çözelti hazırlanırken sadece PO veya PVC infüzyon torbaları kullanılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklandığında 36 ay

Seyreltilmiş çözelti

Hazırlama anından itibaren 2°C ila 8°C'de 30 güne kadar ve oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) 24 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, infüzyon için hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak olduğu takdirde, kullanım sırasındaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça, normalde 2°C ila 8°C'de 24 saatten veya oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) 12 saatten uzun olmayacaktır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Çalkalamayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Seyreltilen çözelti

İnfüzyonun hazırlanmasından sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Elastomerik tıpa ve gri alüminyum flip-off contalı Tip 1 cam flakon içindeki 2,4 mL (toplam 120 mg durvalumab) konsantre. 1 flakonluk ambalaj büyüklüğü.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Çözeltinin hazırlanması

IMFINZI™, tek dozluk bir flakonda sunulmaktadır ve herhangi bir koruyucu içermemektedir. Bu nedenle çözelti hazırlanırken aseptik teknik kullanılmalıdır.

- Müstahzarı partikül madde ve renk bozukluğuna karşı görsel olarak inceleyiniz. IMFINZI™ berrak ile opak arası, renksiz ile hafif sarı renkli çözeltidir. Eğer çözelti bulanıksa, renk bozukluğu varsa veya gözle görülür partiküller gözleniyorsa flakonun imha ediniz. Flakonun çalkalamayınız.
- IMFINZI flakonundan (flakonlarından) gereken hacmi çekiniz ve 9 mg/mL (%0.9) enjeksiyonluk sodyum klorür solüsyonu veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz solüsyonu içeren bir intravenöz (IV) torbaya aktarınız. Hafifçe ters-düz ederek seyreltilmiş çözeltiyi karıştırınız. Seyreltilmiş çözeltinin nihai konsantrasyonu 1 mg/mL ile 15 mg/mL arasında olmalıdır. Çözeltiyi dondurmuyunuz veya çalkalamayınız.
- Flakonda kalan kısım varsa bunu imha ediniz.

Uygulama

- İnfüzyon çözeltisini steril, proteine düşük bağlanma özellikli 0,2 veya 0,22 mikron düz eksenli filtre içeren bir intravenöz hattın 1 saat boyunca intravenöz yoldan uygulayınız.
- Aynı infüzyon hattından başka ilaçları birlikte uygulamayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok
Kat 3-4 34330 Levent-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2020/223

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.10.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ