

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™ 500 mg/10 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her mL'si 50 mg durvalumab içerir.

10 mL'lik bir flakon 500 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 antikorunu 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.

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	Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye kadar veya maksimum 12 ay boyunca ^a
YE-KHAK	4 kür boyunca her 3 haftada (21 gün) bir kemoterapi ^{c,d} ile kombinasyon halinde 1500 mg ^b ardından her 4 haftada bir monoterapi olarak 1500 mg	Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar

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

^b Vücut ağırlığı 30 kg veya daha az olan hastalar, 4 kür boyunca her 3 haftada (21 gün) bir kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI 20 mg/kg'a eşdeğer ağırlığa dayalı doz ve ardından ağırlık 30 kg'ın üzerine çıkana kadar 4 haftada bir monoterapi olarak 20 mg/kg almalıdır.

^c IMFINZI aynı gün kemoterapiden önce uygulanır.

^d IMFINZI kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, dozlama bilgileri için etoposid ve karboplatin ya da sisplatin ait Kullanma Talimatlarına bakın.

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

İmmün aracılı 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 aracılı 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 aracılı 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 aracılı kolit veya diyare	Derece 2 veya 3	Dozlara ara verilir	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 4	Tamamen kesilir	
İmmün aracılı hipertiroidizm, tiroidit	Derece 2-4	Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir	Semptomatik tedavi (bkz. Bölüm 4.8)
İmmün aracılı hipotiroidizm	Derece 2-4	Değişiklik yok	Klinik gerekliliğe göre tiroid hormonu replasman tedavisi başlatılır.
İmmün aracılı 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

Advers reaksiyonlar	Şiddeti ^a	IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu	Aksi Belirtilmedikçe Kortikosteroid Tedavisi
			göre hormon replasman tedavisi başlatılır.
İmmün aracılı tip 1 diabetes mellitus	Derece 2-4	Değişiklik yok	Klinik gerekliliğe göre insülin ile tedavi başlatılır.
İmmün aracılı 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; Derece 4 ile serum kreatinin >6 x NÜS	Tamamen kesilir	
İmmün aracılı 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 aracılı miyokardit	Derece 2	Dozlara ara verilir ^b	1 ila 2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlatılır, ardından doz azaltılır.
	Derece 3 veya 4, veya pozitif biyopsili herhangi bir Derece	Tamamen kesilir	
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	

Advers reaksiyonlar	Şiddeti ^a	IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu	Aksi Belirtilmedikçe Kortikosteroid Tedavisi
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. Sonrasında klinik karar doğrultusunda IMFINZI'ye devam edilebilir.

^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 düzelme 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 IMFINZI kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün aracılı olmayan advers reaksiyonlar söz konusu olduğunda, Derece 2 ve 3 advers reaksiyonlar için Derece \leq 1 veya başlangıç durumuna geri dönülene kadar IMFINZI'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) IMFINZI kesilmelidir.

Uygulama şekli:

IMFINZI™ 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 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:

Orta seviyeli ila şiddetli karaciğer yetersizliği bulunan hastalardan elde edilmiş veriler sınırlıdır. Durvalumabın klirensinde hepatik süreçlerin katılımının küçük olması nedeniyle, maruziyet açısından herhangi bir fark beklenmediğinden, karaciğer yetersizliği olan hastalar için önerilen herhangi bir IMFINZI dozu ayarlanması bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik 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

IMFINZI™, 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 etiyolojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı pnömonit veya intersitisyel akciğer hastalığı görülmüştür.

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 %3,0) ve Derece 5 (%1,1'e karşılık %1,7) olaylar da mevcuttur (bkz. bölüm 4.8).

Hastalar pnömonit veya radyasyon pnömonitinin belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Pnömonit şüphesi, radyografik görüntüleme ile doğrulanmalı, diğer enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyojiler 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). Hastalar, IMFINZI™ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye dayanarak belirtildiği şekilde anormal karaciğer testlerine karşı takip edilmelidir. 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 veya diyarenin 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 aracılı tip 1 diabetes mellitus

IMFINZI™ alan hastalarda ilk olarak diyabetik ketoasidoz olarak ortaya çıkabilen ve erken teşhis edilmediği takdirde ölümcül olabilen immün aracılı 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 aracılı hipofizit/hipopitüitarizm

IMFINZI alan hastalarda immün aracılı 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 aracılı nefrit

IMFINZI™ alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı nefrit görülmüştür (bkz. Bölüm

4.8). Hastalar, IMFINZI™ ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak anormal böbrek fonksiyon testlerine karşı takip edilmeli ve Bölüm 4.2’de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

İmmün aracılı döküntü

IMFINZI alan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren ve net bir alternatif etiyojisi olmayan immün aracılı 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.

Diğer immün aracılı advers reaksiyonlar

IMFINZI’nin etki mekanizması göz önüne alındığında, başka potansiyel immün aracılı advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. IMFINZI monoterapisi ile tedavi uygulanan hastalarda aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir: Miyastenia gravis, miyokardit, miyozit, polimiyozit, menenjit, ensefalit, Guillain-Barré sendromu, immün trombositopeni ve non-infektif sistit (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışma programında yer alan hastalarda pankreatit olayları bildirilmiştir.

Hastalar belirtiler ve semptomlar açısından izlenmeli ve bölüm 4.2’de diğer immün aracılı advers reaksiyonlar için 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.

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/riskin bireysel bazda dikkatle değerlendirilmesinin ardından, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

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

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 başlandıktan 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 retiküloendotelial 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:

Orta seviyeli ila şiddetli karaciğer yetersizliği bulunan hastalardan elde edilmiş veriler sınırlıdır. Durvalumabın klirensinde hepatik süreçlerin katılımının küçük olması nedeniyle, maruziyet açısından herhangi bir fark beklenmediğinden, karaciğer yetersizliği olan hastalar için önerilen herhangi bir IMFINZI dozu ayarlaması bulunmamaktadır (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 ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2). 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. kısım 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, emzirilen 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 IMFINZI'nin güvenliliği, çok sayıda tümör tipinde 3006 hastadan toplanan verilere dayanmaktadır. IMFINZI her 2 haftada bir 10 mg/kg ya da her 4 haftada bir 20 mg/kg dozunda uygulanmıştır.

En sık görülen advers reaksiyonlar (>%10) öksürük/balgamlı öksürük (%21,5), diyare (%16,3), döküntü (%16,0), pireksi (%13,8), üst solunum yolu enfeksiyonları (%13,5), karın ağrısı (%12,7), prurit (%10,8) ve hipotiroidizm (%10,1) olmuştur.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde verilen IMFINZI'nin güvenliliği, 265 KHAK hastasındaki verilere dayanmaktadır. IMFINZI her 3 haftada bir kemoterapi ile kombinasyon halinde ardından her 4 haftada bir monoterapi olarak 1500 mg dozunda uygulanmıştır. En sık görülen (>%20) advers reaksiyonlar nötropeni (%48,7), anemi (%38,5), bulantı (%33,6), yorgunluk (%32,1), alopesi (%31,3), trombositopeni (%21,1) ve lökopeni (%20,0) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Tablo 3’de, monoterapi güvenlilik veri kümesinde ve CASPIAN çalışmasında kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen hastalardaki 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 monoterapisi ve kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen hastalardaki advers ilaç reaksiyonları

	IMFINZI Monoterapisi		Kemoterapi ile Kombine IMFINZI			
	Herhangi bir Derece (%)	Derece 3-4 (%)	Herhangi bir Derece (%)	Derece 3-4 (%)	Derece 3-4 (%)	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar						
Üst solunum yolu enfeksiyonları ^a	Çok yaygın	13,5	0,2	Yaygın	9,1	0,4
Pnömoni ^{b,c}	Yaygın	8,9	3,5	Yaygın	5,7	1,9
Oral kandidiyazis	Yaygın	2,1	0	Yaygın olmayan	0,8	0
Dental ve oral yumuşak doku enfeksiyonları ^d	Yaygın	1,7	< 0,1	Yaygın	1,1	0
Influenza	Yaygın	1,6	< 0,1	Yaygın olmayan	0,4	0
Kan ve lenf sistemi hastalıkları						
Nötropeni				Çok yaygın	48,7	29,1
Anemi				Çok yaygın	38,5	9,1
Trombositopenif				Çok yaygın	21,1	6,8
Lökopenig				Çok yaygın	20,0	7,9
Febril nötropeni				Yaygın	6,4	5,3
Pansitopeni				Yaygın	3,0	1,5
İmmün trombositopeni ^c	Seyrek	<0,1	<0,1			
Endokrin hastalıkları						
Hipotiroidizm ^h	Çok yaygın	10,1	0,2	Yaygın	9,4	0
Hipertiroidizm ⁱ	Yaygın	4,6	0	Yaygın	9,8	0
Tiroiditj	Yaygın olmayan	0,8	< 0,1	Yaygın	1,5	0
Adrenal yetmezlik	Yaygın olmayan	0,6	< 0,1	Yaygın	1,1	0
Tip 1 diabetes mellitus	Seyrek	< 0,1	< 0,1	Yaygın olmayan	0,8	0,8

	IMFINZI Monoterapisi			Kemoterapi ile Kombine IMFINZI		
	Herhangi bir Derece (%)	Derece 3-4 (%)		Herhangi bir Derece (%)	Derece 3-4 (%)	
Hipofizit/Hipopitüitarizm	Seyrek	< 0,1	< 0,1			
Diabetes insipidus	Seyrek	< 0,1	< 0,1			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						
İştahta azalma				Çok yaygın	18,1	0,8
Sinir sistemi hastalıkları						
Miyastenia gravis	Seyrek ^k	< 0,1				
Enfektif olmayan ensefalit ^l	Bilinmiyor					
Menenjit ^m	Seyrek	< 0,1	< 0,1			
Guillain-Barré sendromu	Bilinmiyor					
Kardiyak hastalıklar						
Miyokardit	Seyrek	< 0,1	< 0,1			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar						
Öksürük/Balgamlı Öksürük	Çok yaygın	21,5	0,4	Çok yaygın	14,7	0,8
Pnömonit ^c	Yaygın	3,8	0,9	Yaygın	2,6	0,8
Disfoni	Yaygın	3,1	< 0,1	Yaygın olmayan	0,8	0
İnterstisyel akciğer hastalığı	Yaygın olmayan	0,6	0,1	Yaygın olmayan	0,8	0
Gastrointestinal hastalıklar						
Diyare	Çok yaygın	16,3	0,6	Yaygın	9,8	1,1
Abdominal ağrı ⁿ	Çok yaygın	12,7	1,8	Yaygın	8,7	0,4
Kolit ^o	Yaygın olmayan	0,9	0,3	Yaygın olmayan	0,8	0
Bulantı				Çok yaygın	33,6	0,4
Konstipasyon				Çok yaygın	16,6	0,8
Kusma				Çok yaygın	14,7	0
Stomatit ^p				Yaygın	6,0	0,4
Hepatobilyer hastalıklar						
Aspartat aminotransferazda artış veya Alanin aminotransferazda artış ^{c,q}	Yaygın	8,1	2,3	Yaygın	8,7	1,9
Hepatit ^{c,r}	Yaygın olmayan	0,8	0,4	Yaygın	1,9	1,1
Deri ve deri altı doku hastalıkları						
Döküntü ^s	Çok yaygın	16,0	0,6	Yaygın	9,4	0
Pruritus ^t	Çok yaygın	10,8	< 0,1	Yaygın	7,5	0
Gece terlemesi	Yaygın	1,6	< 0,1	Yaygın olmayan	0,4	0
Dermatit	Yaygın olmayan	0,7	< 0,1	Yaygın	1,5	0

	IMFINZI Monoterapisi			Kemoterapi ile Kombine IMFINZI		
	Herhangi bir Derece (%)	Derece 3-4 (%)		Herhangi bir Derece (%)	Derece 3-4 (%)	
Alopesi				Çok yaygın	31,3	1,1
Pemfigoid ^u	Seyrek	< 0,1	0			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları						
Miyalji	Yaygın	5,9	< 0,1	Yaygın	3,4	0
Miyozit	Yaygın olmayan	0,2	< 0,1			
Polimiyozit	Seyrek ^v	< 0,1	< 0,1			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları						
Kan kreatininde artış	Yaygın	3,5	< 0,1	Yaygın	1,9	0
Disüri	Yaygın	1,3	0	Yaygın	1,9	0
Nefrit ^w	Yaygın olmayan	0,3	< 0,1			
Non-infektif sistit	Seyrek	< 0,1	0			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						
Pireksi	Çok yaygın	13,8	0,3	Yaygın	8,3	0
Periferik ödem ^x	Yaygın	9,7	0,3	Yaygın	6,4	0,8
Yorgunluk ^y				Çok yaygın	32,1	3,4
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar						
İnfüzyon ile ilişkili reaksiyon ^z	Yaygın	1,6	0,2	Yaygın	1,9	0,4

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

^b akciğer enfeksiyonu, pneumocystis jirovecii pnömonisi, pnömoni, adenoviral pnömoni, bakteriyel pnömoni, sitomegaloviral pnömoni, haemophilus pnömonisi, pnömokokal pnömoni, streptokokal pnömoni, kandida pnömonisi ve legionella pnömonisini içerir.

^c ölümle sonuçlanma dahil.

^d gingivitis, oral enfeksiyon, periodontit, dental pulpitis, diş absesi ve diş enfeksiyonunu içerir.

^e nötropeni ve nötrofil sayısında düşüşü kapsar.

^f trombositopeni ve trombosit sayısında düşüşü kapsar.

^g lökopeni ve lökosit sayısında düşüşü kapsar.

^h otoimmün hipotiroidizm, hipotiroidizmi kapsar.

ⁱ hiperitiroidizm ve Basedow hastalığını kapsar.

^j otoimmün tiroidit, tiroidit, subakut tiroiditi kapsar.

^k AstraZeneca destekli klinik çalışmalarda birleştirilen veri kümesi dışında bildirilen sıklık seyrek şeklinde olup, Derece > 2 olay bulunmamaktadır.

^l otoimmün ensefalit ve ensefaliti kapsar.

^m menenjit ve enfektif olmayan menenjiti kapsar.

ⁿ karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı ile böğür ağrısını kapsar.

^o kolit, enterit, enterokolit ve proktiti kapsar.

^p stomatit ve mukoza enflamasyonunu kapsar.

^q artan alanin aminotransferaz, artan aspartat aminotransferaz, artan hepatik enzim ve

artan transaminazları kapsar.

- ^r hepatit, otoimmün hepatit, toksik hepatit, hepatosellüler hasar, akut hepatit, hepatotoksisite ve immün aracılı hepatiti kapsar.
- ^s eritematöz döküntü, jeneralize döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, püstüler döküntü, eritem ve döküntüyü kapsar.
- ^t jeneralize pruritus ve pruritusu kapsar.
- ^u pemfigoid, bullöz dermatit ve pemfigusu kapsar. Tamamlanan ve devam eden çalışmalarda bildirilen sıklık yaygın olmayan şeklindedir.
- ^v polimiyozit (ölümcül), birleştirilmiş veri kümesinin dışında devam eden destekli bir klinik çalışmada, IMFINZI ile tedavi edilen bir hastada gözlenmiştir: herhangi bir derecede seyrek, Derece 3 veya 4 veya 5'te seyrek.
- ^w otoimmün nefrit, tübülointerstisyel nefrit, nefrit, glomerülonefrit ve membranöz glomerülonefriti kapsar.
- ^x periferik ödem ve periferik şişliği kapsar.
- ^y yorgunluk ve asteniye kapsar.
- ^z infüzyonla ilişkili reaksiyon ve dozlama günü ya da dozlamadan 1 gün sonra başlayan ürtikeri kapsar.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

IMFINZI en yaygın olarak immün aracılı advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Ciddi reaksiyonlar da dahil olmak üzere bunların çoğu, uygun tıbbi tedavinin başlamasından veya IMFINZI'nin durdurulmasından sonra çözülmüştür. Aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlara ilişkin veriler, PACIFIC çalışmasını ve durvalumabın onaylanmadığı endikasyonlarda farklı solid tümörleri bulunan hastalar üzerindeki çalışmalarını da içeren 3006 hastayı kapsayan bir birleşik güvenilirlik 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 4.4'te açıklanmıştır.

İmmün aracılı pnömonit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında (n = 3006 çoklu tümör tipi), immün aracılı pnömonit 107 (%3,6) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 23 (%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 57 gündü (aralık: 2-785 gün). 107 hastanın 64'ü 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. 58 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı pnömonit, PACIFIC çalışmasında çalışmanın başlangıcından önceki 1 ila 42 gün içinde eşzamanlı kemoradyoterapi ile uygulanan tedaviyi tamamlayan hastalarda (%10,7), birleşik güvenilirlik veri tabanındaki diğer hastalara (%2,2) kıyasla daha sık şekilde ortaya çıkmıştır.

PACIFIC Çalışmasında, (IMFINZI kolunda n = 475, plasebo kolunda n = 234) immün aracılı pnömonit, IMFINZI uygulanan gruptaki 51 (%10,7) hastada ve plasebo grubunda yer alan 16

(%6,8) hastada ortaya çıkmıştır ve IMFINZI alan 8 (%1,7) 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 53 gün (aralık: 1-341 gün), plasebo grubunda ise 55,5 gün (aralık: 0-231 gün) olarak belirlenmiştir. IMFINZI uygulanan grupta 51 hastanın 44'ü sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür ve bunların 28'ine yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmış, 2 hasta ise aynı zamanda infliksimab almıştır. Plasebo grubunda 16 hastanın 11'i sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür ve bunların 9'una yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. IMFINZI uygulanan gruptaki 27 hastada, plasebo uygulanan grupta ise 6 hastada olay çözümlenmiştir.

İmmün aracılı hepatit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı hepatit 36 (%1,2) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 19 (%0,6) hastadaki Derece 3, 1 (<%0,1) hastadaki Derece 4 ve 2 (<%0,1) hastadaki Derece 5 (ölümcül) olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 67 gün (aralık: 7-333 gün) olarak belirlenmiştir. 36 hastanın 25'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). İki hasta da aynı zamanda mikofenolat tedavisi görmüştür. IMFINZI 7 hastada durdurulmuştur. 22 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı kolit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı kolit veya diyare 52 (%1,7) 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 73 gün (aralık: 1-394 gün) olarak belirlenmiştir. 52 hastanın 34'ü 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. 39 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı hipotiroidizm 222 (%7,4) 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. 222 hastanın 218'ine hormon replasman tedavisi uygulanmıştır ve beş hasta hipotiroidizm için yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ve takiben hormon replasmanı almıştır. Hastaların hiçbirinde IMFINZI immün aracılı hipotiroidizm nedeniyle durdurulmamıştır.

İmmün aracılı hipertiroidizm

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracılı hipertiroidizm 43 (%1,4) hastada ortaya çıkmıştır, Derece 3 veya 4 vaka gözlenmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 43 gün (aralık: 1-196 gün) olarak belirlenmiştir. 43 hastanın 39'u ilaç tedavisi görmüştür (tiyamazol, karbimazol, propiltiyourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokleri 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 aracı hipertiroidizm nedeniyle durdurulmuştur. 35 hastada olay çözümlenmiştir. On sekiz hasta hipertiroidizmi takiben hipotiroidizm yaşamıştır.

İmmün aracı tiroidit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracı tiroidit 11 (%0,4) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 2 (<%0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 41 gün (aralık: 14-106 gün) olarak belirlenmiştir. 11 hastanın 9'u hormon replasman tedavisi görmüş, 1 hastaya yüksek doz kortikosteroid (en az günde 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ardından hormon replasmanı uygulanmıştır. Bir hastada IMFINZI immün aracı tiroidit nedeniyle durdurulmuştur. İki hastada tiroidit ardından hipotiroidizm görülmüştür.

İmmün aracı adrenal yetmezlik

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracı adrenal yetersizlik 12 (%0,4) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 3 (< %0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 145,5 gün (aralık: 20-547 gün) olarak belirlenmiştir. 12 hastanın tümü sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür; 12 hastanın 4'üne yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Hastaların hiçbirinde IMFINZI immün aracı adrenal yetersizlik nedeniyle durdurulmamıştır. 3 hastada olay çözümlenmiştir.

İmmün aracı Tip 1 diabetes mellitus

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracı tip 1 diabetes mellitus 1 (<%0,1) hastada ortaya çıkmıştır (Derece 3). Olay ortaya çıkana kadar geçen süre 43 gün olmuştur. Hasta endokrin tedavisi almış ve IMFINZI immün aracı tip 1 diabetes mellitus nedeniyle durdurulmuştur. Hastanın olayı çözümlenmiştir.

İmmün aracı hipofizit/hipopitüitarizm

IMFINZI monoterapisi ile birleştirilmiş güvenilirlik veri tabanında, immün aracı 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 IMFINZI immün aracı hipofizit/hipopitüitarizm nedeniyle durdurulmuştur.

İmmün aracı nefrit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracı nefrit 9 (%0,3) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 2 (< %0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 87 gün (aralık: 29-393 gün) olarak belirlenmiştir. Altı hasta (%0,2) yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ve 1 hasta ayrıca mikofenolat almıştır. Beş hastada IMFINZI durdurulmuştur. 6 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İmmün aracı döküntü

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenilirlik veri tabanında, immün aracı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) 45 (%1,5) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 12 (%0,4) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 41 gün (aralık: 4-333 gün) olarak belirlenmiştir. 45 hastanın 20'si yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40

mg prednizon veya eşdeğeri). IMFINZI 3 hastada durdurulmuştur. 31 hastada olaylar çözümlenmiştir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar

IMFINZI 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 anormalliği 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 gibidir: artan alanin aminotransferaz için %4,9; artan aspartat aminotransferaz için %4,6; artan kan kreatinini için %3,4; artan amilaz için %4,8 ve artan lipaz için %8,1. TSH'de başlangıçta \leq NÜS'den herhangi bir derece $>$ NÜS'e kayma yaşayan hastaların oranı %17,7 ve TSH'de başlangıçta \geq NAS olan herhangi bir derece $<$ NAS'ye kayma %31,3'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. Altmış üç hastanın (%3,0) 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.

CASPIAN çalışmasında, her 3 haftada bir kemoterapi ile kombinasyon halindeki IMFINZI 1500 mg ile tedavi edilen ve ADA varlığı açısından değerlendirilebilen 201 hastadan 0 (%0) hastanın tedaviyle ortaya çıkan ADA testi pozitifdir. Tedaviyle ortaya çıkan ADA'nın, durvalumab FK, klinik güvenliliği ve etkililiği üzerindeki etkisi ölçülebilir değildir çünkü hiçbir hasta numunesi tedaviyle ortaya çıkan durvalumab ADA testinde pozitif sonuç vermemiştir.

Yaşlılar

Yaşlılar (\geq 65 yaş) ile daha genç hastalar arasında güvenilirlik açısından genel olarak farklılık bildirilmemiştir. 75 yaş veya üzeri KHDAK ve YE-KHAK hastalarından elde edilmiş veriler sınırlıdır.

Süphemeli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası süphemeli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir süphemeli 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 antikolarlar
ATC kodu: L01XC28

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 yanıtıdır. 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 kappa (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 – 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 doğrulanan 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]. Bkz. Tablo 4 ve Şekil 1 ve 2.

Medyan 34,2 aylık takip ile 4-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		4-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)	247 (%51,9)	149 (%62,9)
Ortalama (ay) (%95 GA)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,4, 52,6)	29,1 (22,1, 35,1)
HR (%95 GA)	0,68 (0,53, 0,87)		0,71 (0,57, 0,88)	
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)			%49,6 (%44,9, %54,1)	%36,3 (%30,1, %42,6)
PFS				
Olay sayısı (%)	214 (%45,0)	157 (%66,2)	266 (%55,9)	174 (%73,4)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)	16,8 (13,0, 18,1)	5,6 (4,6, 7,8)	17,2 (12,3, 23,8)	5,6 (4,6, 7,7)
HR (%95 GA)	0,52 (0,42, 0,65)		0,55 (0,44, 0,67)	
p-değeri	p < 0,0001			
12. aydaki PFS (%) (%95 GA)	%55,9 (%51,0, %60,4)	%35,3 (%29,0, %41,7)	%55,3 (%50,5, %59,8)	%34,4 (%28,2, %40,7)
18. aydaki PFS (%) (%95 GA)	%44,2 (%37,7, %50,5)	%27,0 (%19,9, %34,5)	%49,2 (%44,3, %53,)	%27,3 (%21,4, %33,5)
48. aydaki PFS (%) (%95 GA)			%35,3 (%30,3, %40,4)	%19,5 (%14,1, %25,7)

	Primer Analiz ^a		4-Yıllık Takip Analiz ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Plasebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Plasebo (n = 237)
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.

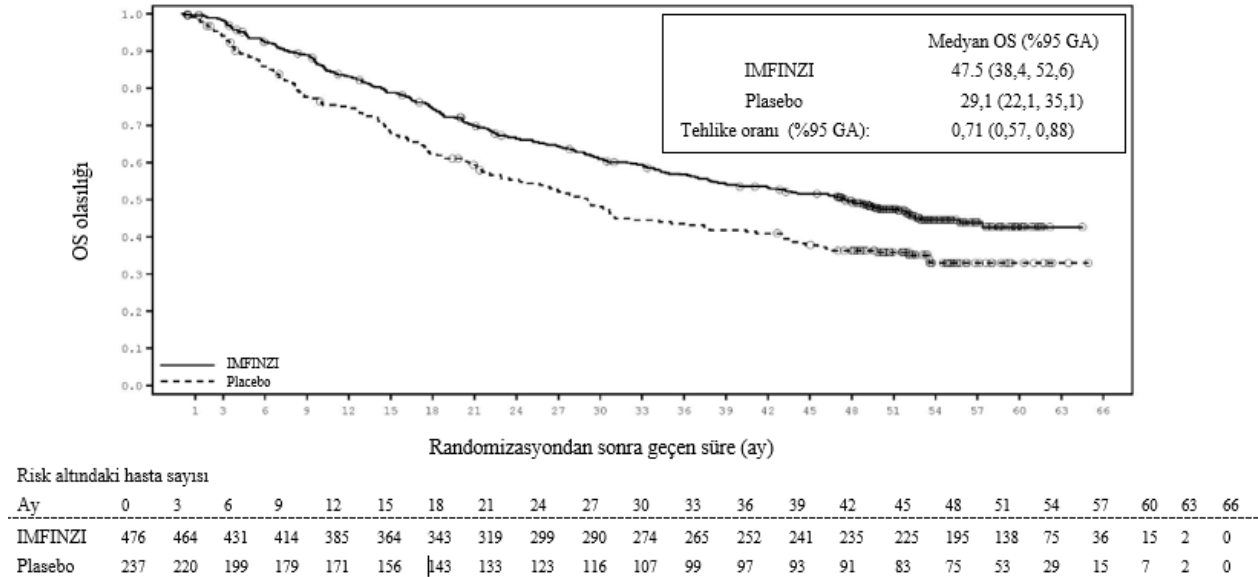
^b 20 Mart 2020 tarihli veri kesme noktasına takip OS ve PFS analizi.

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

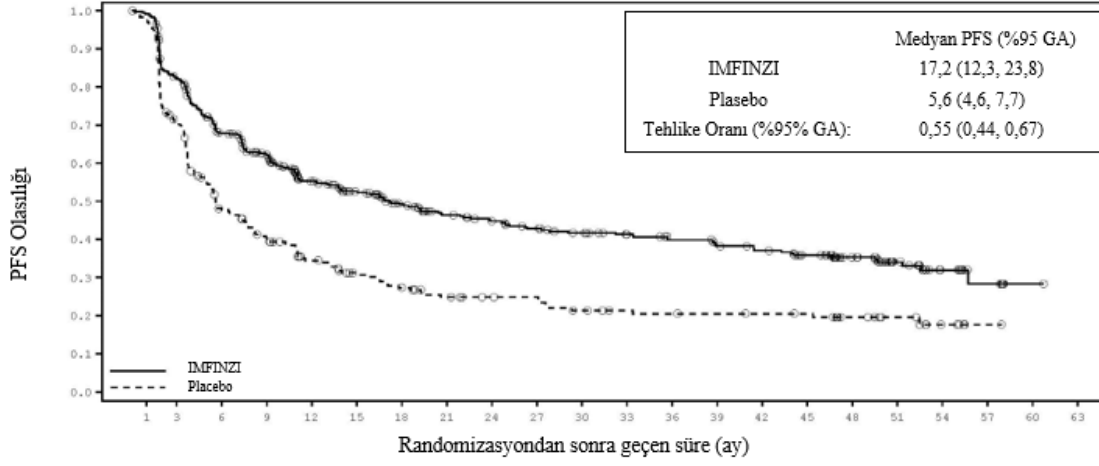
NR: Ulaşılmadı

Şekil 1 ve 2 4-yıllık takip analizinden OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrilerini gösterir.

Şekil 1. Kaplan-Meier OS eğrisi



Şekil 2. Kaplan-Meier PFS eğrisi



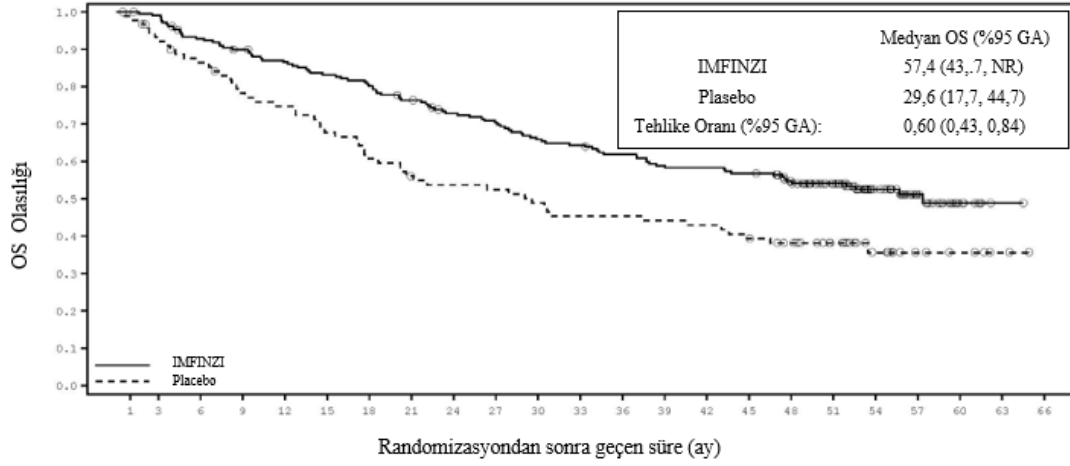
Risk altındaki hasta sayısı																						
Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
IMFINZI	476	377	301	266	213	189	165	146	136	127	119	110	103	97	92	80	59	37	18	8	1	0
Plasebo	237	163	105	86	67	55	47	40	36	35	29	26	25	24	23	22	16	11	5	1	0	0

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. 4 yıllık takip analizi için PFS ve OS bulguları Şekil 3, 4, 5 ve 6'da özetlenmektedir.

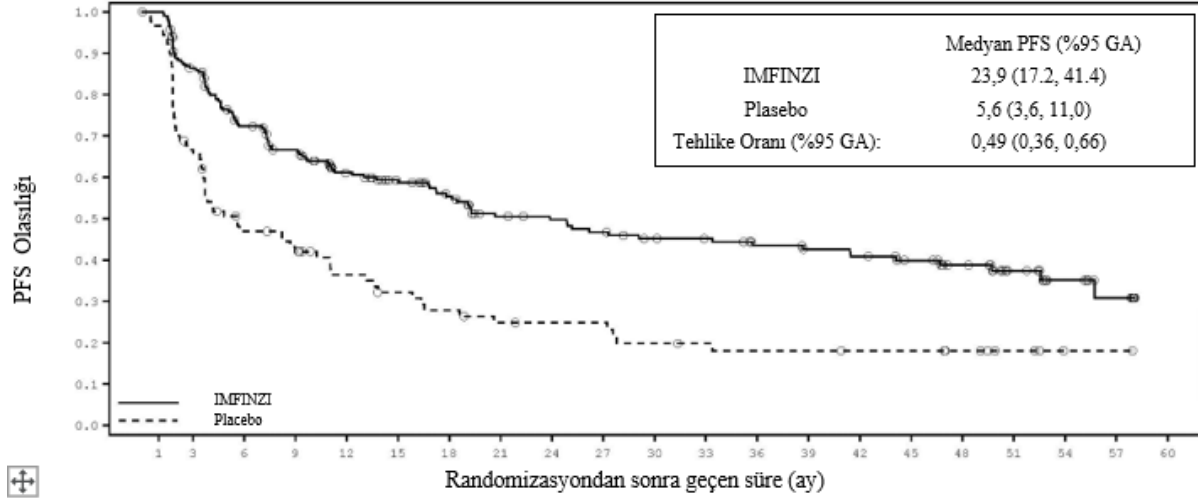
Şekil 3. PD-L1 TC \geq %1 için Kaplan-Meier OS eğrisi



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
IMFINZI	212	208	193	186	178	171	165	156	146	141	132	129	123	117	116	113	99	75	45	24	9	1	0
Plasebo	91	81	75	67	64	58	52	47	45	44	41	38	38	37	36	33	29	22	13	7	5	2	0

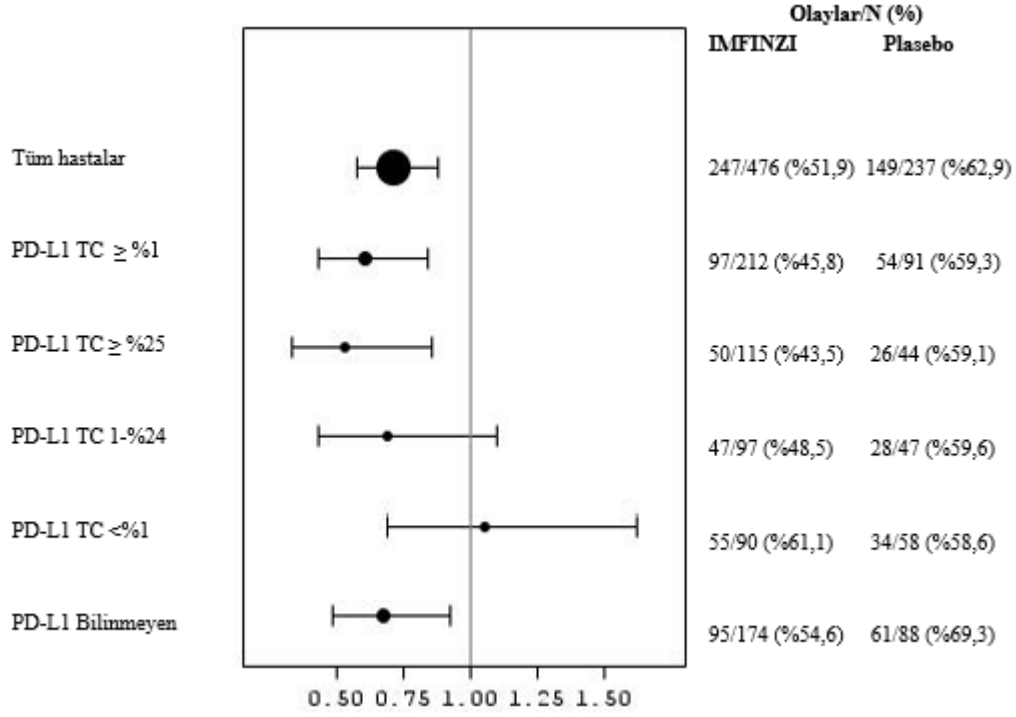
Şekil 4. PD-L1 TC \geq %1 için Kaplan-Meier PFS eğrisi



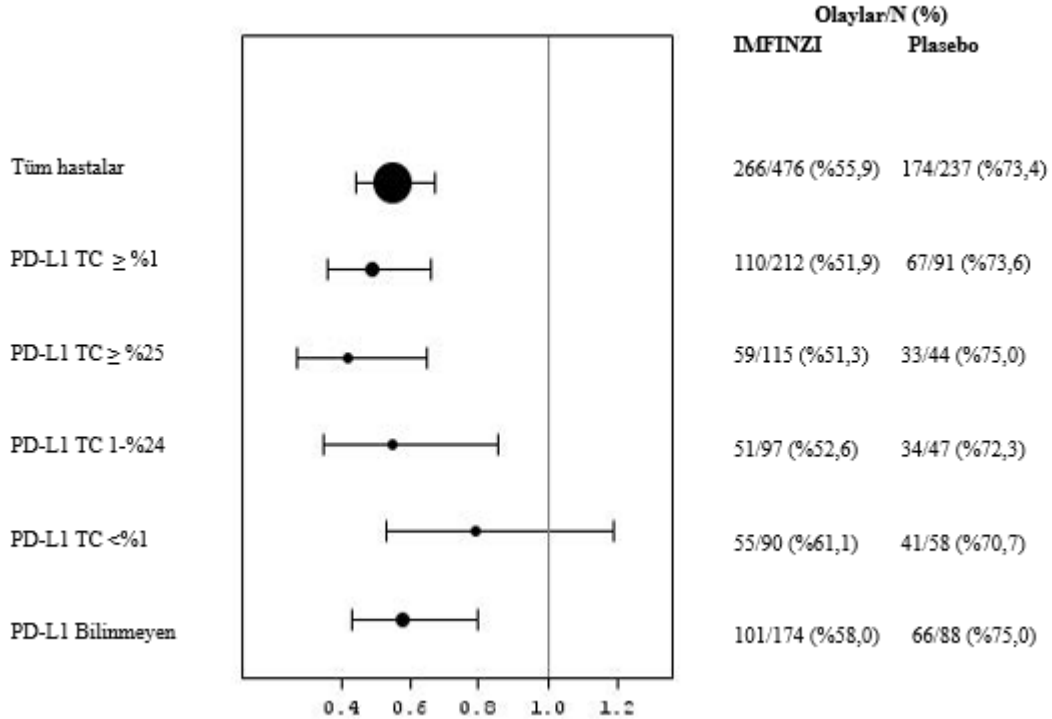
Risk altındaki hasta sayısı

Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
IMFINZI	212	175	142	126	105	94	82	69	66	62	57	55	50	47	45	40	30	20	12	7	0
Plasebo	91	59	39	34	26	22	19	16	15	15	12	11	10	10	9	9	7	4	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 güvenlik profili, PD-L1 TC $<$ %1 alt grubunda olduğu gibi, tedavi amaçlı popülasyonla tutarlılık sergilemiştir.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar

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 \geq 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 enflamatuvar 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 %24,6ve 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 takip analizinde (medyan: 25,1 ay), IMFINZI + etoposid + platin (2. Kol) etoposid + platin (3. Kol) karşısında OS'de iyileşme devam etmiştir. Planlı takip analizinden elde edilen OS, PFS, ORR ve DoR sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir; OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 7 ve 8'de sunulmaktadır.

Tablo 5. CASPIAN Çalışması için Etkililik Sonuçları^a

	2. Kol: IMFINZI + etoposid ile karboplatin ya da sisplatin (n=268)	3. Kol: etoposid + karboplatin ya da sisplatin (n=269)
OS		
Ölüm sayısı (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Medyan OS (ay) (%95 GA)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)
HR (%95 GA) ^b	0,75 (0,625, 0,910)	
p-değeri ^c	0,0032	
18 ayda OS (%) (%95 GA)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
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 GA) ^b	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)^d	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)
Tam Yanıt n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Kısmi Yanıt n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Medyan DoR (ay) (%95 GA)^{d,e}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)

^a 27 Ocak 2020 veri kesim tarihindeki takip OS, PFS, ORR ve DoR analizi

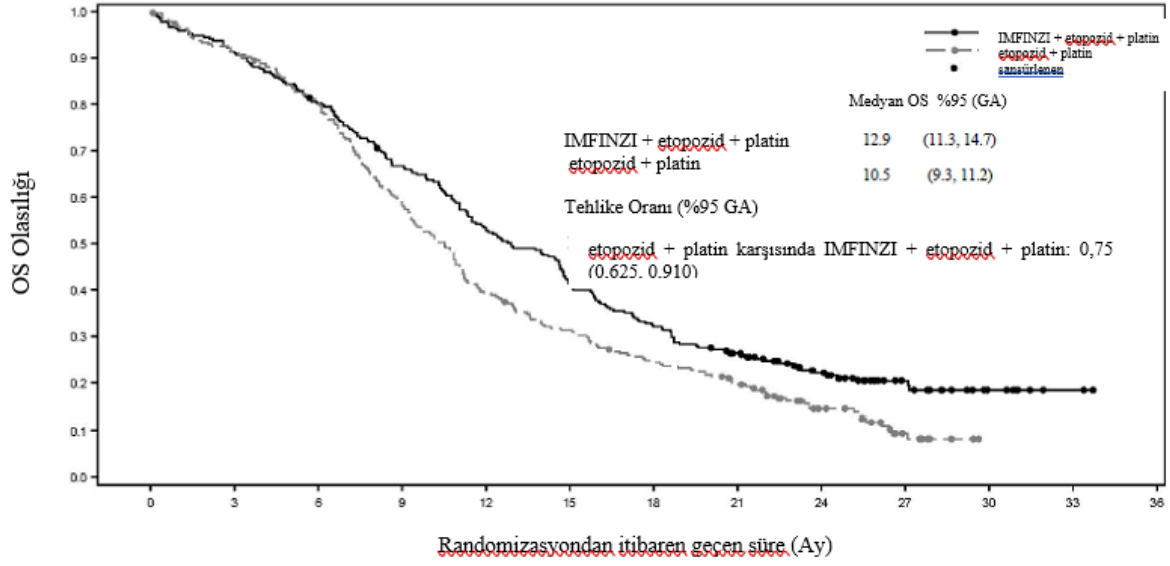
^b Analiz, 1. kürdeki planlı platin tedavisine (karboplatin ya da sisplatin) göre ayarlanan katmanlandırılmış log-sıra testi kullanılarak ve ilişki sıra testleri yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

^c 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.

^d Doğrulanmış Objektif Yanıt.

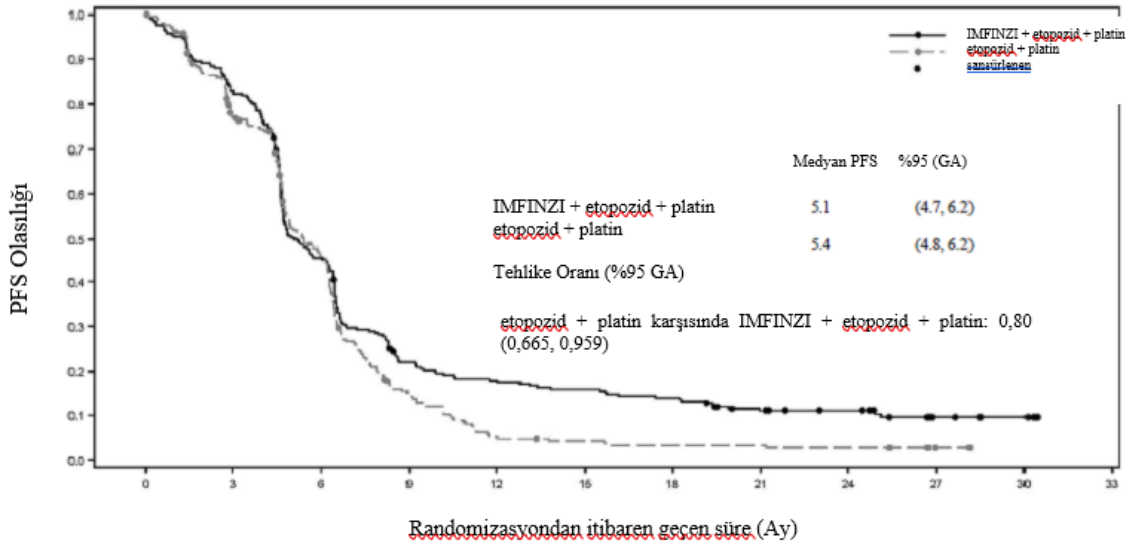
^e Post-hoc analiz.

Şekil 7. Kaplan-Meier OS eğrisi



Risk altındaki hasta sayısı:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
IMFİNZI + etopozid + platin	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
etopozid + platin	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	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
IMFİNZI + etopozid + platin	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etopozid + 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Durvalumab farmakokinetiği (FK) hem monoterapi 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 immünoglobülini 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:

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 retikuloendotelial 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 değer 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.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetersizliği (bilirubin \leq NÜS ve AST $>$ NÜS veya bilirubin $>$ 1,0 ila $1,5 \times$ NÜS ve herhangi bir AST), durvalumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki sergilememiştir. Orta dereceli karaciğer yetersizliğinin (bilirubin $>$ 1,5 ila $3 \times$ NÜS ve herhangi bir AST) veya şiddetli karaciğer yetersizliğinin (bilirubin $>$ $3,0 \times$ 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 cynomolgus 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

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 10 mL’lik Tip 1 cam flakon içindeki 10 mL konsantre, 500 mg durvalumab içerir. 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 ila hafif sarı renkli çözeltilidir. Eğer çözeltili bulanıksa, renk bozukluğu varsa veya gözle görülür partiküller gözleniyorsa flakonu imha ediniz. Flakonu 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 çözeltiliyi karıştırınız. Seyreltilmiş çözeltilinin nihai konsantrasyonu 1 mg/mL ila 15 mg/mL arasında olmalıdır. Çözeltiliyi dondurmuyunuz veya çalkalamayınız.
- Flakonda kalan kısım varsa bunu imha ediniz.

Uygulama

- İnfüzyon çözeltilisini steril, proteine düşük bağlanma özellikli 0,2 veya 0,22 mikron düz eksenli filtre içeren bir intravenöz hattan 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

2020/238

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.10.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ