KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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 ($IgG1_{\kappa}$) 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

Rezeke Edilebilir Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

Neoadjuvan tedavi olarak 4 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI, ardından ameliyat sonrası 12 ay monoterapi olarak IMFINZI, TNM 8' e göre Evre 3A veya Evre 3B; PD –L1 ≥ %1 KHDAK olan yetişkinlerin tedavisinde endikedir.Yassı hücreli olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının EGFR ve ALK mutasyonlarının negatif olması gerekmektedir.

Rezeke Edilemeyen Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK

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.

Sınırlı Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (SE-KHAK)

IMFINZI, sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserinde (SE-KHAK), platin bazlı kemoradyoterapi sonrası progresyon görülmeyen yetişkin hastaların tedavisinde 2 yıla kadar monoterapi olarak endikedir. Progresyon veya kabul edilemeyen toksisite durumunda IMFINZI tedavisi kesilmelidir.

Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (YE-KHAK)

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.

Safra Yolu Kanseri (SYK)

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

Endometriyum kanseri

Yanlış-eşleşme onarımı kusurlu (dMMR) endometriyum kanserinde karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde ve sonrasında monoterapi olarak idame IMFINZI kullanımı denovo metastatik 1. Basamak veya adjuvan tedaviden en az 1 yıl sonra nüks gelişmiş hastalarda progresyona veya tolere edilemeyen yan etki gelişimine kadar kullanımı uygun görülmüştür.

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).

Endometriyum kanseri bulunan hastalarda MMR testi
Endometriyum kanseri bulunan hastalar, onaylanmış bir test ile doğrulanan tümör MMR durumuna dayanarak tedavi için 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
Rezeke Edilemeyen Lokal İleri 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]
SE-KHAK	4 haftada bir 1500 mg[a]	Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye kadar veya maksimum 24 ay boyunca
Rezeke edilebilir KHDAK	Ameliyat öncesinde platin bazlı kemoterapi[f] ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 1500 mg[c], 4 küre kadar ardından ameliyattan sonra monoterapi olarak her 4 haftada bir 1500 mg 12 küre kadar	Neoadjuvan faz: Definitif cerrahiyi engelleyen hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar Adjuvan faz: Hastalık nüksüne, kabul edilemez toksisiteye veya ameliyattan sonra en fazla 12 küre kadar
YE-KHAK	4 kür boyunca her 3 haftada (21 gün) bir kemoterapi ile kombinasyon halinde 1500 mg[d] 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 ile kombinasyon halinde 1500 mg[e] ardından her 4 haftada bir monoterapi olarak 1500 mg	Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar
Endometriyum kanseri (dMMR hastalar)	En az 4 en fazla 6 kür olmak üzere 3 haftada (21 günde) 1, karboplatin ve paklitaksel ile kombinasyon halinde 1120 mg; Takiben 4 haftada bir monoterapi olarak IMFINZI 1500 mg [f]	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 rezeke edilebilir KHDAK hastaları IMFINZI'nin 20 mg/kg'lık ağırlık esaslı dozlamını almalıdır. Ameliyattan önce platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir (21 gün) 20 mg/kg dozunda, ardından ameliyattan sonra ağırlık 30 kg'ın üzerine çıkana kadar monoterapi olarak her 4 haftada bir 20 mg/kg dozunda almalıdır.
[d] 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.
[e] 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.
[f] İdame fazında vücut ağırlığı 30 kg veya daha düşük olan endometriyum kanser hastaları vücut ağırlığı 30 kg'ın üzerine çıkana kadar vücut ağırlığına göre ayarlanmış 20 mg/kg'a eşdeğer dozda IMFINZI almalıdır.

Dozun yükseltilmesi veya azaltılması önerilmemektedir. Hasta bazında güvenlilik ve tolerabilite esas alınarak dozlara ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi gerekebilir. (bkz. Tablo2).

İmmün aracılı ve İmmün aracılı olmayan advers reaksiyonların tedavisine ilişkin açıklamalar Tablo 2'de yer almaktadır (daha fazla tedavi önerisi, izleme ve değerlendirme bilgisi için bölüm 4.4'e bakın

Tablo 2. IMFINZI™ için önerilen tedavi modifikasyonları

Advers reaksiyonlar	**Şiddeti**[a]	**IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu**
İmmün-aracılı advers reaksiyonlar		
İmmün aracılı pnömonit/interstisyel akciğer hastalığı	Derece 2	Dozlara ara verilir
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı hepatit	ALT veya AST >3 - ≤ 5 x NÜS veya total bilirubin	Dozlara ara verilir

Advers reaksiyonlar	**Şiddeti**[a]	**IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu**
	>1.5-≤ 3 x NÜS	
	ALT veya AST > 5- ≤ 10 x NÜS	
	eşzamanlı ALT veya AST >3 x NÜS ve total bilirubin >2 x NÜS[b]	Tamamen kesilir
	AST veya ALT >10 x NÜS veya total bilirubin >3 x NÜS	
İmmün aracılı kolit veya diyare	Derece 2	Dozlara ara verilir
	Derece 3	
	Derece 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı hipertiroidizm, tiroidit	Derece 2-4	Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir
İmmün aracılı hipotiroidizm	Derece 2-4	Değişiklik yok
İmmün aracılı adrenal yetmezlik veya hipofizit/ hipopitüitarizm	Derece 2-4	Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir
İmmün aracılı tip 1 diabetes mellitus	Derece 2-4	Değişiklik yok
İmmün aracılı nefrit	Serum kreatinin >1,5-3 x (NÜS veya başlangıç değeri) ile birlikte derece 2	Dozlara ara verilir

Advers reaksiyonlar	**Şiddeti**[a]	**IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu**
	Serum kreatinin >3x başlangıç değeri veya >3-6 x NÜS ile birlikte derece 3; Serum kreatinin >6 x NÜS ile birlikte derece 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil)	>1 hafta süren Derece 2	Dozlara ara verilir
	Derece 3	
	Derece 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı miyokardit	Derece 2-4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı miyozit/polimiyozit/rabdomiyoliz	Derece 2 veya 3	Dozlara ara verilir[c]
	Derece 4	Tamamen kesilir
İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar	Derece 1 veya 2	İnfüzyona ara verilir veya infüzyon hızı yavaşlatılır
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir
Enfeksiyon	Derece 3 veya 4	Klinik olarak stabil olana kadar dozlara ara verilir
İmmün aracılı miyastenia gravis	Derece 2-4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı transvers miyelit	Herhangi Bir Derece	Tamamen kesilir
İmmün aracılı menenjit	Derece 2	Dozlara ara verilir
	Derece 3 veya 4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı ensefalit	Derece 2-4	Tamamen kesilir
İmmün aracılı Guillain-Barre sendromu	Derece 2-4	Tamamen kesilir
Diğer immün aracılı yan etkiler [d]	Derece 2 veya 3	Dozlara ara verilir
	Derece 4	Tamamen kesilir

Advers reaksiyonlar	Şiddeti[a]	IMFINZI™ Tedavi Modifikasyonu
İmmün-aracılı olmayan advers reaksiyonlar		
Diğer immün-aracılı olmayan advers reaksiyonlar	Derece 2 ve 3	Derece ≤ 1 veya başlangıç durumuna geri dönülene kadar doza ara verilir
	Derece 4	İlaç kalıcı olarak kesilir[e]

[a] Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri, versiyon 4.03.
ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; NÜS: normalin üst sınırı.

[b] Alternatif nedeni olan hastalarda, eş zamanlı bilirubin yükselmeleri olmaksızın AST veya ALT artışlarına ilişkin önerilere uyulmalıdır.

[c] Eğer yan etki 30 gün içinde ≤ Derece 1'e ulaşacak şekilde düzelmezse veya solunum solunum yetmezliği belirtileri varsa IMFINZI tedavisini kalıcı olarak kesiniz.

[d] İmmün trombositopeni, pankreatit, immün aracılı artrit, üveit ve enfeksiyöz olmayan sistit içerir.

[e] 4. derece laboratuvar anormallikleri hariç, bu tür durumlarda tedaviyi bırakma kararı eşlik eden klinik belirti/bulgulara ve klinik değerlendirmeye dayanmalıdır.

Advers reaksiyonun ciddiyetine bağlı olarak, IMFINZI'ye ara verilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır(bkz. bölüm 4.4). Advers reaksiyonlar düzelerek Derece ≤1'e gerilediği ve kortikosteroid dozu günde ≤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.

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.

Kemoterapi ile birlikte IMFINZI™ kullanımı
KHDAK, YE-KHAK ve SYK tedavisi için, IMFINZI™ kemoterapi ile birlikte uygulandığında, IMFINZI™ aynı gün kemoterapiden önce uygulanır.

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 çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif veya orta seviyeli karaciğer yetmezliği olan hastalarda durvalumab doz ayarlaması 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 ayarlaması 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

Önerilen tedavi değişiklikleri için bölüm 4.2, Tablo 2'ye bakın.

Şüpheli immün aracılı advers reaksiyonlar için, etiyolojiyi doğrulamak veya alternatif etiyolojileri dışlamak için yeterli değerlendirme yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine bağlı olarak, IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI kesilmeli veya kalıcı olarak kesilmelidir. Kortikosteroid veya endokrin tedavisi başlatılmalıdır. Kortikosteroid tedavisi gerektiren olaylarda ve ≤ Derece 1'e iyileşme sağlandığında, kortikosteroid azaltma başlatılmalı ve en az 1 ay boyunca devam ettirilmelidir. Kötüleşme varsa veya iyileşme yoksa kortikosteroid dozunu artırmayı ve/veya ek sistemik immünosüpresan kullanmayı düşünün.

<u>İzlenebilirlik</u>
Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası açık şekilde kaydedilmelidir.

<u>İmmün aracılı pnömonit</u>
Sistemik kortikosteroid kullanımı gerektirmesi ve aşikar başka bir etiyoloji bulunmaması olarak tanımlanan immün-aracılı pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı IMFINZI, tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI, veya platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda ortaya çıkmıştı (bkz. Bölüm 4.8). 2. derece olaylar için, 1-2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlangıç dozu başlatılmalı ve ardından doz azaltılmalıdır. 3. veya 4. derece olaylar için, 2-4 mg/kg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri başlangıç dozu başlatılmalı ve ardından doz azaltılmalıdır.

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. AEGEAN çalışmasında, postoperatif radyoterapi (PORT) alan hastalar arasında, IMFINZI ile tedavi edilen grupta maksimum Derece 3 olay bulunan 2 hasta (%6,7) dahil olmak üzere, IMFINZI ile tedavi edilen grupta 10 hastada (%33,3) ve placebo grubunda 3 hastada (%11,1) pnömonit veya radyasyon pnönomiti gelişmişti.

ADRIATIC çalışmasında çalışma tedavisinin başlamasından önceki 1 ila 42 gün içinde kemoradyoterapiyi tamamlamış olan hastalar arasında, Derece 3 (%3,1'e karşılık %2,3) ve Derece 5 (%0,4'e karşılık %0,0) olaylar dahil olmak üzere, IMFINZI ile tedavi edilen grupta 100 (%38,2) ve plasebo grubunda 80 hastada (%30,2) pnömonit veya radyasyon pnönomiti gelişmişti.

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

İmmün aracılı hepatit

IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojinin 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 alkalin fosfataz seviyelerini izleyiniz. Klinik değerlendirmeye dayalı olarak ek izlem düşünülmelidir. İmmün aracılı hepatit Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Kortikosteroidler, tüm derecelerde başlangıç dozu olarak 1-2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalı ve ardından doz azaltılarak kesilmelidir.

İmmün aracılı kolit

IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı kolit veya diyare görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Tremelimumab ile birlikte IMFINZI alan hastalarda bağırsak perforasyonu ve kalın bağırsak perforasyonu gibi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir Hastalar, kolit/diyare ve intestinal perforasyonun bulgu ve belirtilerine karşı takip edilmeli ve Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir. 2-4.dereceler için kortikosteroidler, başlangıç dozu olarak günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri olarak uygulanmalı ve ardından doz azaltılarak kesilmelidir.HERHANGİ bir derecede bağırsak perforasyonundan şüpheleniliyorsa derhal bir cerraha danışın.

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroidit

IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde 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 hipotiroidizm için, 2-4. dereceler için klinik olarak endike olduğu şekilde tiroid hormonu replasmanına başlayın. İmmün aracılı hipertiroidizm/tiroidit için, 2-4. dereceler için semptomatik tedavi uygulanabilir.

İmmün aracılı adrenal yetmezlik
IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde 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. Kortikosteroidler, 2-4. derecelerde klinik olarak endike olduğu şekilde, başlangıç dozu olarak günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalı, ardından doz azaltılmalı ve hormon replasmanı yapılmalıdır.

İmmün aracılı tip 1 diabetes mellitus
IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde 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. 2-4. derecelerde klinik olarak endike olduğu takdirde insülin tedavisine başlanabilir.

İmmün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm
IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde 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. Kortikosteroidler, 2-4. derecelerde klinik olarak endike olduğu şekilde, başlangıç dozu olarak günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalı, ardından doz azaltılmalı ve hormon replasmanı yapılmalıdır.

İmmün aracılı nefrit
IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda, sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren ve net bir alternatif etiyolojinin olmaması ile tanımlanan immün aracılı nefrit görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, IMFINZI™ veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak anormal böbrek fonksiyon testleri açısından kontrol edilmeli ve Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Kortikosteroidler 2-4.derecelerde başlangıç dozu olarak 1-2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalı ve doz azaltılarak kesilmelidir

İmmün aracılı döküntü
IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren ve net bir alternatif etiyolojisi 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. Kortikosteroidler, Derece 2>1 hafta veya 3-4. derecelerde başlangıç dozu olarak günde 1-2 mg/kg prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalı ve ardından doz azaltılarak kesilmelidir.

İmmün aracılı miyokardit
IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda ölümcül olabilen immün aracılı miyokardit meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, immün aracılı miyokarditin belirti ve semptomları açısından izlenmelidir ve Bölüm 4.2'de önerildiği şekilde tedavi edilmelidir. Kortikosteroidler, 2-4.dereceler için 2-4 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri başlangıç dozuyla uygulanmalı ve ardından kademeli olarak azaltılmalıdır. Kortikosteroidlere rağmen 2 ila 3 gün içinde iyileşme olmazsa, derhal ek immünosüpresif tedaviye başlayın. Çözülme üzerine (Derece 0), kortikosteroid kademeli olarak azaltılmalı ve en az 1 ay boyunca devam ettirilmelidir.

İmmün aracılı pankreatit
İmmün aracılı pankreatit, tremelimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, immün aracılı pankreatitin belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir.

Diğer immün aracılı advers reaksiyonlar
IMFINZI'nin veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI'nin etki mekanizması göz önüne alındığında, başka potansiyel immün aracılı advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. IMFINZI monoterapisi veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisi uygulanan hastalarda aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir: Miyastenia gravis, transvers miyelit, miyozit, polimiyozit, rabdomiyoliz, menenjit, ensefalit, Guillain-Barré sendromu, immün trombositopeni immün aracılı artrit, üveit enfektif olmayan sistit ve polimiyalji romatika (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar belirtiler ve semptomlar açısından izlenmeli ve bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir. Kortikosteroidler başlangıç dozu olarak 1-2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri ile uygulanmalı ve 2-4. derecelerde doz azaltılarak kesilmelidir.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar
Hastalar infüzyonla ilişkili reaksiyonların belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. IMFINZI veya tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI veya kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar bölüm 4.2'de önerildiği şekilde yönetilmelidir. 1. veya 2. derece şiddette, sonraki infüzyon reaksiyonlarının profilaksisi için premedikasyonlar düşünebilir. 3. veya

4. derece için, kurum standardına, uygun klinik uygulama kılavuzlarına ve/veya toplum kılavuzlarına göre şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonları yönetin.

Daha önceden otoimmün hastalığı bulunan hastalar
Daha önceden otoimmün hastalığı (OİH) bulunan hastalarda, gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler daha önceden OİH bulunmayanlara kıyasla immün-kontrol noktası inhibitörü ile tedaviyi takiben immün-ilişkili advers reaksiyon riskinde artış düşündürür. Ayrıca, altta yatan OİH'nin alevlenmeleri sıktır ama büyük bölümü hafif ve yönetilebilirdir.

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 değillerdir. SYK'lı hastalar (özellikle safra yolu stenti olanlar), tedaviye başlamadan önce ve sonrasında düzenli olarak kolanjit veya safra yolu enfeksiyonları gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Tedaviye spesifik uyarı (endometriyum kanserde olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI)
Hematolojik toksisite
Saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) (bkz. Bölüm 4.8) olaparib idame tedavisi platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben IMFINZI ile kombinasyon halinde kullanıldığında bildirilmiştir. PRCA doğrulanırsa IMFINZI ve olaparib tedavisi kesilmelidir.

Otoimmün hemolitik anemi (AIHA) olaparib idame tedavisi platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben IMFINZI ile kombinasyon halinde kullanıldığında bildirilmiştir. AIHA doğrulanırsa IMFINZI ve olaparib tedavisi kesilmelidir.

Metastatik KHDAK
Tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Bu rejimin potansiyel risk/faydasının hasta bazında dikkatli biçimde değerlendirilmesi önerilir.

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 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 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 retiküloendotelyal 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. POSEIDON çalışmasında tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde durvalumab için FK ilaç-ilaç etkileşimleri değerlendirilmiştir ve eş zamanlı tedavide tremelimumab, durvalumab, nab-paklitaksel, gemsitabin, pemetrekset, karboplatin veya sisplatin arasında klinik açıdan anlamlı FK etkileşimi göstermemiştir.Bunun ötesinde, olaparib maruziyeti çalışma boyunca ölçülmemiş olsa da, DUO-E çalışmasında durvalumab maruziyeti her iki tedavi kolunda benzer olup durvalumab ve olaparib arasında klinik açıdan anlamlı PK ilaç-ilaç etkileşimi olmadığını gösterir.

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).
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

Pediyatrik popülasyon:
IMFINZI™'nin güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki ergenlerde ve çocuklarda belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar (≥65 yaş) için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1). 75 yaş veya üzeri hastalar hakkındaki veriler sınırlıdır.
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 fetüse 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, antikorlar 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
Monoterapi olarak IMFINZI'nin güvenliliği, çok sayıda tümör tipinde 4642 hastadan toplanan verilere dayanmaktadır. IMFINZI her 2 haftada bir 10 mg/kg,her 4 haftada bir 20 mg/kg veya her 4 haftada bir 1.500 mg dozunda uygulanmıştır.

En yaygın görülen advers reaksiyonlar (> %10) öksürük/balgamlı öksürük (%18,1), ishal (%15,1), döküntü (%15), artralji (%12,4), pireksi (%12,5), karın ağrısı (%11,8), üst solunum yolu enfeksiyonları (%11,8), kaşıntı (%11,1) ve hipotiroidizm (%11,6) idi. En yaygın görülen (> %2) Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar pnömoni (%3,4) ve aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışıdır (%2,5).

Hastaların %3,9'unda advers reaksiyonlar nedeniyle IMFINZI kesilmiştir. Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon pnömonit (%1,1) ve pnömonidir (%0,8).

IMFINZI hastaların %13,1'inde advers reaksiyonlar nedeniyle ertelenmiş veya ara verilmiştir. Doz gecikmesine veya ara verilmesine neden olan en yaygın advers reaksiyonlar pnömoni (%2,3) ve aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%2,0) idi.

HCC için tedavi edilen hastalarda IMFINZI'nin güvenliliği 492 hastadaki verilere dayanır ve IMFINZI monoterapisinin birleştirilmiş verilerindeki (N=4642) genel güvenlilik profili ile uyumludur. En sık advers reaksiyonlar (>%10) AST artışı/ALT artışı (%20,3), karın ağrısı (%17,9), diyare (%15,9), kaşıntı (%15,4) ve döküntü (%15,2) idi. En sık NCI CTCAE Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar (>%2) AST artışı/ALT artışı (%8,1) ve karın ağrısı (%2,2) idi.

Hastaların %3,7'sinde advers reaksiyonlar nedeni ileIMFINZI tedavisi bırakılmıştı. Tedavinin bırakılmasına en yaygın şekilde neden olan advers reaksiyonlar AST artışı/ALT artışı (%0,8) ve hepatit (%0,6) idi.

Hastaların %11,6'sında advers reaksiyonlar nedeniyle IMFINZI tedavisi ertelendi veya kesildi. Doz gecikmesine veya kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyon AST artışı/ALT artışıydı (%5,9).

Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI
IMFINZI'nin kemoterapi ile kombinasyon halindeki güvenliliği, 5 çalışmadan (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN ve NIAGARA) 1.769 hastanın havuzlanmış verilerine dayanmaktadır. En sık (>%10) advers reaksiyonlar nötropeni (%41,7), anemi (%40,8), halsizlik (%39,6), bulantı (%40,1), konstipasyon (%29,7), iştahsızlık (%22,2), trombositopeni (%21,5), alopesi (%19,7), döküntü (%19,7), diyare (%18,2),kusma (%16,8), karın ağrısı (%16,7), periferik nöropati (%16,3), lökopeni (%14,8), ateş (%14,0), kaşıntı (%13,0), hipotiroidizm (%11,9), artralji (%11,5), öksürük/balgamlı öksürük (%11,0) ve aspartat aminotransferaz yükselmesi/alanin aminotransferaz yükselmesi (%10,7) idi. En sık görülen (> %2) NCI CTCAE Derece ≥ 3 advers

reaksiyonlar nötropeni (%25,2), anemi (%13,7), trombositopeni (%6,9), lökopeni (%4,5), yorgunluk (%2,8), pnömoni (%2,4) ve ateşli nötropeni (%2,1) idi.

Hastaların %6,2'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle IMFINZI tedavisi sonlandırılmıştır. Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar döküntü (%0,7), pnömonit (%0,7) ve yorgunluk (%0,6) olmuştur.

Hastaların %29,2'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle IMFINZI tedavisi ertelenmiş veya kesilmiştir. Doz gecikmesine veya kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar nötropeni (%12,6), trombositopeni (%4,5), anemi (%3,9) ve lökopeni (%2,1) olmuştur.

75 mg tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyonda IMFINZI
75 mg tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyonda IMFINZI'nin güvenliliği metastatik KHDAK bulunan 330 hastadaki verilere dayanır. En sık advers reaksiyonlar (> 20%) anemi (%49,7), bulantı (%41,5) nötropeni (%41,2), halsizlik (%36,1), döküntü (%25,8), trombositopeni (%24,5) ve diyare (%21,5) idi. En sık NCI CTCAE Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar (>%2) nötropeni (%23,9), anemi (%20,6), pnömoni (%9,4), trombositopeni (%8,2), lökopeni (%5,5), halsizlik (%5,2), lipaz artışı (%3,9), amilaz artışı (%3,6), febril nötropeni (%2,4), kolit (%2,1) ve aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%2,1) idi.

Hastaların %8,5'inde advers reaksiyonlar nedeni IMFINZI tedavisi bırakılmıştı. Tedavinin bırakılmasına en yaygın şekilde neden olan advers reaksiyonlar pnömoni (%2,1) ve kolit (%1,2) idi.

Hastaların %49,4'ünde advers reaksiyonlar nedeniyle IMFINZI tedavisine ara verildi. Doza ara verilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar nötropeni (%16,1), anemi (%10,3), trombositopeni (%7,3), lökopeni (%5,8), pnömoni (%5,2), aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%4,8), kolit (%3,3) ve pnömonit (%3,3) idi.

300 mg tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI
300 mg tek doz tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI'nin güvenliliği HIMALAYA çalışmasından ve çalışma 22'deki 462 HCC hastasının birleştirilmiş verilerine (HCC veri havuzu) dayanır. En sık advers reaksiyonlar (>%10) döküntü (%32,5), kaşıntı (%25,5), diyare (%25,3), karın ağrısı (%19,7), aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%18,0), pireksi (%13,9), hipotiroidizm (%13,0), öksürük/balgamlı öksürük (%10,8), periferik ödem (%10,4) ve lipaz artışı (%10,0) idi (bkz. Tablo 4). En sık NCI CTCAE Derece ≥ 3 advers reaksiyonlar (>%2) aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%8,9), lipaz artışı (%7,1), amilaz artışı (%4,3) ve diyare (%3,9) idi.

En sık ciddi advers olaylar kolit (%2,6), diyare (%2,4), pnömoni (%2,2) ve hepatit (%1,7) idi.

Advers reaksiyon nedeni ile tedavi bırakma oranı %6,5 idi. Tedavinin bırakılmasına en yaygın şekilde neden olan advers reaksiyonlar hepatit (%1,5) aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı (%1,3) idi.

Advers ilaç reaksiyonlarının şiddeti CTCAE'ye göre değerlendirilmişti: derece 1=hafif; derece 2= orta şiddetli; derece 3= şiddetli; derece 4=yaşamı tehdit edici ve derece 5=ölüm.

Platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben günde iki kez 300 mg olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI

Platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben günde iki kez 300 mg olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI uygulamasının güvenliliği endometriyum kanser bulunan 238 hastanın verilerine dayanır. En sık (>%20) advers reaksiyonlar anemi (%61,8), bulantı (%54,6), halsizlik (%54,2), periferik nöropati (%51,7), alopesi (%50,8), nötropeni (%39,5), konstipasyon (%32,8), trombositopeni (%29,8), diyare (%28,2), kusma (%25,6), artralji (%24,4), döküntü (%23,5), karın ağrısı (%23,5) iştahsızlık (%23,1) ve lökopeni (%20,2) idi.

En sık (>%2) NCI CTCAE Derece ≥3 advers reaksiyonlar nötropeni (%25,2), anemi (%23,5), lökopeni (%6,7) trombositopeni (%5,9), halsizlik (%5,5), febril nötropeni (%3,4), bulantı (%2,9), aspartat aminotransferaz yüksekliği/alanin aminotransferaz yüksekliği (%2,9) ve periferik nöropati (%2,5) idi.

IMFINZI hastaların %4,6'sında sonlandırılmıştı. Tedavinin bırakılmasına en yaygın şekilde neden olan advers reaksiyon pnömonit (%1,7) idi.

Hastaların %38,2'sinde IMFINZI'ye ara verilmişti. Dozun kesintiye uğramasına en yaygın şekilde neden olan advers reaksiyonlar anemi (%13,4), trombositopeni (%11,8), nötropeni (%10,1), lökopeni (%2,9), hipotiroidi (%2,1) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%2,1) idi

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Tablo 3, IMFINZI monoterapisinin birleştirilmiş güvenlik veri setinde (N=4.642), IMFINZI ile kemoterapi kombinasyonunda tedavi edilen hastalarda (N=1.769) ve IMFINZI ile platin bazlı kemoterapi kombinasyonunun ardından IMFINZI ile olaparib kombinasyonunun uygulandığı hastalarda (platin bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib) (N=238) advers reaksiyonların görülme sıklığını listelemektedir.

Aksi belirtilmediği sürece, Tablo 4 POSEIDON çalışmasında 75 mg tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI (N=330) ve HCC veri havuzunda 300 mg tek doz tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI (N=462) ile tedavi edilen hastalardaki advers reaksiyon görülme sıklıklarını göstermektedir.

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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); 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**	**Platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib***
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonları[a]		Üst solunum yolu enfeksiyonu[a]
Yaygın	Pnömoni[b,c], Grip, Oral kandidiyazis, Dental ve oral yumuşak doku enfeksiyonları[d]	Pnömoni[b,c], Üst solunum yolu enfeksiyonları[a]Diş ve ağız içi yumuşak dokuların enfeksiyonu[d]	Pnömoni, oral kandidiazis,diş ve ağız içi yumuşak dokuların enfeksiyonu[d]
Yaygın olmayan		Influenza, Oral kandidiyazis,	Influenza
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Çok yaygın		Anemi, Lökopeni[e], Nötropeni[f], Trombositopeni[g]	Anemi[h], Lökopeni[h], Nötropeni[h], Trombositopeni[h]
Yaygın		Febril nötropeni	Saf kırmızı hücre aplazisi, Febril nötropeni[h,] Lenfopeni[i]
Yaygın olmayan	İmmün trombositopeni[c]	Pansitopeni[c]	Pansitopeni[h]
Seyrek		İmmün trombositopeni	
Bağışıklık sistem hastalıkları			
Yaygın			Aşırı duyarlılık[i,j]
Endokrin hastalıkları			
Çok yaygın	Hipotiroidizm[k]	Hipotiroidizm[k]	Hipotiroidizm
Yaygın	Hipertiroidizm[l]	Hipertiroidizm[l],	Hipertiroidizm ve Tiroidit
Yaygın olmayan	Tiroidit[m], Adrenal yetmezlik Hipofizit/Hipopitüitarizm, Tip 1 diyabetes mellitus	Adrenal yetmezlik, Tip 1 diyabetes mellitus, Hipofizit/Hipopitüitarizm,Tiroidit[m]	

	Monoterapi olarak IMFINZI	**Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI**	**Platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib***
Seyrek	Diyabet insipidus		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Çok yaygın		İştah azalması	İştah azalması
Sinir sistemi hastalıkları			
Çok Yaygın		Periferik nöropati[n]	Periferik nöropati, Baş dönmesi[i], Baş ağrısı[i], Disguzi[i,o]
Yaygın olmayan	Miyasteni gravis, ensefalit[c,p]	Miyasteni gravis	
Seyrek	Menenjit	Ensefalit[p]	
Bilinmiyor	Guillain-Barré sendromu, Transvers miyelit[q]		
Göz hastalıkları			
Yaygın olmayan		Üveit	Üveit
Seyrek	Üveit		
Kardiyak hastalıkları			
Yaygın olmayan	Miyokardit	Miyokardit[c]	
Vasküler hastalıkları			
Yaygın			Venöz tromboembolik olaylar[i,r]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			
Çok yaygın	Öksürük/Balgamlı Öksürük	Öksürük/Balgamlı Öksürük	Öksürük/Balgamlı öksürük, Dispne[i,s]
Yaygın	Pnömonit[c,t], Disfoni	Pnömonit[c,t], Disfoni	Pnömonit, Disfoni
Yaygın olmayan	İnterstisyel akciğer hastalığı	İnterstisyel akciğer hastalığı[c],	İnterstisyel akciğer hastalığı
Gastrointestinal hastalıkları			
Çok yaygın	Diyare, Karın ağrısı[u]	Diyare, Karın ağrısı[u], Kabızlık, Mide bulantısı, Kusma	Diyare, Karın Ağrısı[u], Konstipasyon[h], Bulantı[h], Kusma[h],

	Monoterapi olarak IMFINZI	**Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI**	**Platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib***
			Stomatit[h]
Yaygın		Stomatit[v] ,Kolit[w]	Dispepsi[i], Kolit[w]
Yaygın olmayan	Kolit[w], Pankreatit[x]	Pankreatit[x]	
Seyrek	Çölyak hastalığı[q] Pankreas ekzokrin yetmezliği	Çölyak hastalığı[q] Pankreas ekzokrin yetmezliği	
Hepato-bilier hastalıkları			
Çok yaygın		Aspartat aminotransferaz artışı veya Alanin aminotransferaz artışı[y]	Aspartat aminotransferaz yüksekliği veya Alanin aminostransferaz yüksekliği
Yaygın	Hepatit[c,z] .Aspartat aminotransferaz artışı veya Alanin aminotransferaz artışı[c,y]	Hepatit[c,z]	
Yaygın olmayan			Hepatit[z]
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Çok yaygın	Döküntüaa, Kaşıntı	Döküntü[aa], Alopesi, Kaşıntı	Döküntü[aa], Alopesi[h,] Kaşıntı
Yaygın	Gece terlemeleri	Dermatit	Dermatit[bb]
Yaygın olmayan	Dermatit, Psöriyazis, Pemfigoid	Pemfigoid[cc], Gece terlemeleri, Psöriyazis	Gece terlemesi
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Çok yaygın	Artralji	Artralji	Artralji[h], Miyalji
Yaygın	Miyalji	Miyalji,	
Yaygın olmayan	Miyozit[dd] İmmün aracılı artirit[ee]	İmmün aracılı artirit[ee] ,Miyozit[dd]	Miyozit
Seyrek	Polimiyozit [ff,] Polimiyalji romatika	Polimiyalji romatika[gg]	Polimiyalji romatika[gg]
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Çok Yaygın			Kan kreatinin düzeyi yüksekliği
Yaygın	Kan kreatinin artışı, Dizüri	Kan kreatinin artışı, Dizüri	Dizüri
Yaygın olmayan	Nefrit[hh],Enfektif olmayan sistit	Enfektif olmayan sistit[h] ,Nefrit[hh]	Enfektif olmayan sistit[h]

	Monoterapi olarak IMFINZI	**Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI**	**Platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib***
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları			
Çok yaygın	Pireksi	Pireksi, Yorgunluk[ii]	Pireksi, Yorgunluk[h], Periferik ödem[jj]
Yaygın	Periferik ödem[jj]	Periferik ödem[jj]	
Cerrahi ve tıbbi prosedürler			
Yaygın	İnfüzyonla ilgili reaksiyon[kk]	İnfüzyonla ilgili reaksiyon[kk]	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon

Advers reaksiyon sıklıkları tek başına durvalumab ile tam olarak ilişkilendirilemeyebilir ancak altta yatan hastalıktan veya kombinasyon halinde kullanılan diğer tıbbi ürünlerden katkılar içerebilir.
*Altı 21-günlük platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisinin genel çalışması

[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, klebsiella pnömonisi ve lejyonella pnömonisi içerir.
[c] ölümcül sonuçlanma dahil.
[d] gingivit, oral enfeksiyon, periodontitis, dental pulpit, diş apsesi ve diş enfeksiyonunu içerir.
[e] lökopeni ve beyaz kan hücresi sayısında azalmayı içerir.
[f] nötropeni ve nötrofil sayısının azalması dahildir
[g] trombositopeni ve trombosit sayısının azalması gibi durumları içerir.
[h] advers reaksiyon yalnızca DUO-E çalışmasındaki kemoterapi advers reaksiyonları için geçerlidir.
[i] Advers reaksiyon yalnızca DUO-E çalışmasındaki olaparib advers reaksiyonları için geçerlidir.
[j] ilaç aşırı duyarlılığını ve hipersensitiviteyi içerir.
[k] otoimmün hipotiroidizm, hipotiroidizm, immün aracılı hipotiroidizm, kan tiroid uyarıcı hormon artışı içerir.
[l] hipertiroidizm, Graves hastalığı, immün aracılı hipertiroidizm ve kan tiroid uyarıcı hormon azalması içerir.
[m] otoimmün tiroidit, immün aracılı tiroidit, tiroidit ve subakut tiroiditi içerir.
[n] periferik nöropati, parestezi ve periferik duyusal nöropatiyi içerir.
[o] disguzi ve tat bozukluğunu içerir.
[p] ensefalit, otoimmün ensefalit, immün aracılı ensefalit ve enfeksiyöz olmayan ensefaliti içerir.
[q] pazarlama sonrası verilerden bildirilen olaylardır.
[r], derin ven trombozu, emboli, venöz emboli, pelvik ven trombozu, yüzeysel ven trombozu ve trombozu içerir.
[s], dispne ve efor dispnesini içerir.
[t], pnömonit ve immün aracılı akciğer hastalığını içerir.
[u], karın ağrısı, alt karın ağrısı, üst karın ağrısı ve yan ağrısını içerir.
[v], stomatit ve mukozal inflamasyonu içerir.
[w], kolit, enterit, enterokolit, immün aracılı enterokolit ve proktiti içerir.
[x], pankreatit, akut pankreatit ve immün aracılı pankreatiti içerir.

[y], alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, hepatik enzim artışı ve transaminaz artışını içerir.
[z], hepatit, otoimmün hepatit, toksik hepatit, akut hepatit, hepatotoksisite, immün aracılı hepatit ve hepatik sitolizi içerir.
[aa], eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, püstüler döküntü, eritem, egzama ve döküntüyü içerir.
[bb], dermatit ve immün aracılı dermatiti içerir.
[cc], pemfigoid, büllöz dermatit ve pemfigusu içerir. Tamamlanmış ve devam eden çalışmalardan bildirilen sıklık nadirdir.
[dd], miyozit ve rabdomiyolizi içerir.
[ee], otoimmün artrit, immün aracılı artrit, poliartrit ve romatoid artriti içerir.
[ff], havuzlanmış veri setinin dışında devam eden sponsorlu bir klinik çalışmadan IMFINZI ile tedavi edilen bir hastada polimiyozit (ölümcül) gözlemlenmiştir.
[gg], IMFINZI+Kemoterapi havuzunda veya platin bazlı kemoterapi+IMFINZI+olaparib veri setinde gözlenmemiştir, ancak AstraZeneca tarafından desteklenen diğer klinik çalışmalarda gözlenmiştir.
[hh], otoimmün nefrit, tübülointerstisyel nefrit, nefrit, glomerülonefrit, membranöz glomerülonefrit ve immün aracılı nefriti içerir.
[ii], yorgunluk ve asteniyi içerir.
[jj], periferik ödem ve periferik şişliği içerir.
[kk], dozlama gününde veya dozlamadan 1 gün sonra başlayan infüzyonla ilişkili reaksiyon ve ürtikeri içerir.

Tablo 4: Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen hastalarda advers ilaç reaksiyonları

	75 mg tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI	**300 mg tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonları[a], Pnömoni[b]	
Yaygın	İnfluenza, Oral kandidiyazis	Üst solunum yolu enfeksiyonları[a], Pnömoni[b] İnfluenza, Diş ve ağız yumuşak doku enfeksiyonları[c]
Yaygın olmayan	Diş ve ağız yumuşak doku enfeksiyonları[c]	Oral kandidiyazis
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Anemi[d], Nötropeni[d,e], Trombositopeni[d,f], Lökopeni[d,g]	
Yaygın	Febril nötropeni[d], Pansitopeni[d]	
Yaygın olmayan	İmmün trombositopeni	
Bilinmiyor		İmmün trombositopeni[h]
Endokrin hastalıklar		
Çok yaygın	Hipotiroidizm[i]	Hipotiroidizm[i]

Yaygın	Hipertiroidizm[j], Adrenal yetmezlik, Hipopituitarizm/Hipofizit, Tiroidit[k]	Hipertiroidizm[j], Tiroidit[k], Adrenal yetmezlik
Yaygın olmayan	Diyabet insipidus, tip I diyabet	Hipopituitarizm / Hipofizit
Bilinmiyor		Diyabet insipidus[h], tip I diyabet[h]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	İştahta azalma[d]	
Sinir sistemi hastalıkları		
Yaygın	Periferik nöropati[d,l]	
Yaygın olmayan	Ensefalit[m]	Miyasteni gravis, Menenjit
Bilinmiyor	Miyasteni gravis[n], Guillain-Barre sendromu[n], Menenjit[n], Transvers miyelit[o]	Guillain-Barré Sendromu[h], Ensefalit[h], Transvers miyelit[o]
Göz hastalıkları		
Yaygın olmayan	Üveit	
Seyrek		Üveit[h]
Kardiyak hastalıkları		
Yaygın olmayan	Miyokardit[p]	Miyokardit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		
Çok yaygın	Öksürük/balgamlı öksürük	Öksürük/balgamlı öksürük
Yaygın	Pnömonit[q], Disfoni	Pnömonit[q]
Yaygın olmayan	İntertisyel Akciğer Hastalığı	Disfoni, İnterstisyel Akciğer Hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	Bulantı[d], Diyare, Kabızlık[d], Kusma[d]	Diyare, Karın ağrısı[r]
Yaygın	Stomatit[d,s], Amilaz artışı, Karın Ağrısı[r], Lipaz artışı, Kolit[t], Pankreatit[u]	Lipaz artışı, Amilaz artışı, Kolit[t], Pankreatit[u]
Seyrek	Çölyak hastalığı[n]	Çölyak hastalığı[h]
Bilinmiyor	Bağırsak perforasyonu[n], Kalın bağırsak perforasyonu[n]	Bağırsak perforasyonu[h], Kalın bağırsak perforasyonu[h]
Hepato-bilier hastalıklar		
Çok yaygın	Aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı[v]	Aspartat aminotransferaz artışı/alanin aminotransferaz artışı[v]
Yaygın	Hepatit[w]	Hepatit[w]
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Alopesi[d], Döküntü[x], Kaşıntı	Döküntü[x], Kaşıntı
Yaygın		Dermatit[y], Gece terlemesi

Yaygın olmayan	Dermatit, Gece terlemesi Pemfigoid	Pemfigoid
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Çok yaygın	Artralji	
Yaygın	Miyalji	Miyalji
Yaygın olmayan	Miyozit[z], Polimiyozit[z], İmmün-aracılı artrit[n]	Miyozit[z], Polimiyozit[z], İmmün-aracılı artrit[n], Polimiyalji romatika
Bilinmiyor	Polimiyalji romatika[n]	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Yaygın	Kan kreatinin artışı, Dizüri	Kan kreatinin artışı, Dizüri
Yaygın olmayan	Nefrit, Enfektif olmayan sistit	Nefrit[aa]
Bilinmiyor		Enfektif olmayan sistit[h]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkinhastalıkları		
Çok yaygın	Halsizlik[d], Pireksi	Pireksi, Periferik ödem[bb]
Yaygın	Periferik ödem[bb]	
Cerrahi ve tıbbi prosedürler		
Yaygın	İnfüzyon-ilişkili reaksiyon[cc]	İnfüzyon-ilişkili reaksiyon[cc]

[a] Larenjit, nazofarenjit, farenjit, rinit, sinüzit, tonsilit, trakeobronşit ve üst solunum yolu enfeksiyonunu kapsar.
[b] Pneumocystis jirovecii pnömoni,pnömoni ve bakteriyel pnömoniyi kapsar.
[c] Periodontit, dental pulpit, diş apsesi ve diş enfeksiyonunu içerir.
[d] Advers reaksiyon sadece POSEIDON çalışmasındaki kemoterapi AİR'ları için geçerlidir.
[e] Nötropeni ve nötrofil sayısında düşüşü kapsar.
[f] Platelet sayısında düşüş ve trombositopeniyi kapsar.
[g] Lökopeni ve beyaz küre sayısında düşüşü kapsar.
[h]Advers reaksiyon HCC veri havuzunda gözlenmemiştir ama AstraZeneca'nın sponsor olduğu klinik çalışmalarda IMFINZI veya IMFINZI+tremelimumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir.
[i] Kan tiroid stimüle edici hormon yüksekliği,hipotiroidizmiveimmün-aracılı hipotiroidizmi kapsar.
[j] Kan tiroid stimüle edici hormon düşüklüğü ve hipertiroidizmi kapsar.
[k] Otoimmün tiroidit, immün-aracılı tiroidit, tiroidit ve subakut tiroiditi kapsar.
[l] Periferik nöropati, parestezi ve periferik duyusal nöropatiyi kapsar.
[m] Ensefalit ve oto-immün ensefaliti kapsar.
[n] Advers reaksiyon POSEIDON çalışmasında gözlenmemiştir ama POSEIDON veri seti dışındaki klinik çalışmalarda IMFINZI veya IMFINZI+tremelimumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir.
[o] POSEIDON çalışması ve HCC veri havuzu dışındaki çalışmalarda bildirilmiştir.
[p] Oto-immün miyokarditi kapsar.
[q] İmmün-aracılı pnömonit ve pnömoniti kapsar.
[r] Karın ağrısı, alt abdominal ağrı, üst abdominal ağrı ve yan ağrısını kapsar.
[s] Mukozal inflamasyon ve stomatiti kapsar.
[t] Kolit, enterit ve enterokoliti kapsar.
[u] Otoimmün pankreatit, pankreatit ve akut pankreatiti kapsar.
[v] Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, karaciğer enzimlerinde artış, ve transaminaz artışını kapsar.
[w] Otoimmün pepatit, hepatit, hepatoselüler hasar, hepatotoksisite, akut hepatit ve immün-aracılı hepatiti kapsar.
[x] Egzema, eritem, döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü ve püstüler döküntüyü kapsar.
[y] Dermatit ve immün-aracılı dermatiti kapsar.

[z] Rabdomiyoliz, miyozit ve polimiyoziti kapsar.
[aa] Otoimmünefrit ve immün-aracılı nefriti kapsar.
[bb] Periferik ödem ve periferik şişliği kapsar.
[cc] İnfüzyon-ilişkili reaksiyon ve ürtikeri kapsar.

Seçili advers reaksiyonların tanımı
IMFINZI, immün aracılı advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Şiddetli reaksiyonlar da dahil olmak üzere bu advers reaksiyonların çoğu, uygun tıbbi tedavi ve/veya tedavi modifikasyonlarının başlatılmasının ardından düzelmiştir.

Aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlara ilişkin veriler, PACIFIC, HİMALAYA ve ADRIATIC çalışmalarını ve durvalumab'ın onaylanmadığı endikasyonlarda çeşitli solid tümörlü hastalarda yapılan ek çalışmaları içeren 4.642 hastayı kapsayan IMFINZI monoterapi kombine güvenlik veritabanını yansıtmaktadır. Tüm çalışmalarda, IMFINZI 2 haftada bir 10 mg/kg, 4 haftada bir 20 mg/kg veya 3 veya 4 haftada bir 1.500 mg dozda uygulanmıştır. IMFINZI monoterapisine kıyasla klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmişse, kemoterapi ile birlikte uygulandığında IMFINZI'nin önemli advers reaksiyonlarının ayrıntıları sunulmaktadır.

Aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlara ilişkin veriler, 4 haftada bir 20 mg/kg IMFINZI ile tremelimumab 1 mg/kg veya 4 haftada bir 1.500 mg IMFINZI ile tremelimumab 75 mg kombinasyonu alan 2.280 hastaya dayanmaktadır. Tremelimumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde verilen IMFINZI'nin önemli advers reaksiyonlarına ilişkin ayrıntılar, IMFINZI ile tremelimumab kombinasyonuna kıyasla klinik olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmesi durumunda sunulmaktadır.

Aşağıdaki immün aracılı advers reaksiyonlara ilişkin veriler, HCC'li 462 hastaya ait IMFINZI ile tremelimumab 300 mg kombinasyonunun birleşik güvenlik veritabanını (HCC havuzu) da yansıtmaktadır. Bu iki çalışmada, IMFINZI, 4 haftada bir 1.500 mg dozda tremelimumab 300 mg ile kombinasyon halinde uygulanmıştır.

Bu advers reaksiyonların yönetim yönergeleri 4.2 ve 4.4 bölümlerinde açıklanmıştır

İmmün aracılı pnömonit
IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında (n = 4642 çoklu tümör tipi), immün aracılı pnömonit 147 (%3,2) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 37 (%0,8) hastadaki Derece 3, 2 (< %0,1) hastadaki Derece 4 ve 10 hastadaki (%0,2) Derece 5 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 56 gündü (aralık: 1-1.308 gün). 147 hastanın yüz on dördü yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ve 4 hasta aynı zamanda infliksimab ve siklosporin dahil diğer immünosupresanları almıştır. IMFINZI 60 hastada durdurulmuştur. 85 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 güvenlilik veri tabanındaki diğer hastalara (%1,0) 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.

ADRIATIC çalışmasında, SE-KHAK bulunan hastalarda (IMFINZI kolunda n=262 ve plasebo kolunda n=265) immün aracılı pnömonit IMFINZI kolunda Derece 3 beş hasta (%1,9) ve plasebo grubunda Derece 3 bir hasta (%0,4) ve IMFINZI kolunda Derece 5 (ölümcül) bir hasta (%0,4) dahil olmak üzere IMFINZI ile tedavi edilen grupta toplam 31 (%11,8) hastada ve plasebo grubunda toplam 8 (%3,0) hastada ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre IMFINZI uygulanan grupta 55 gün (aralık: 1-375 gün), plasebo grubunda ise 65,5 gün (aralık: 24-124 gün) idi. IMFINZI uygulanan grupta yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi alan 25 hasta dahil olmak üzere tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 1 hasta ise aynı zamanda infliksimab almıştı. Plasebo grubunda yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan 7 hasta dahil tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı. IMFINZI ile tedavi edilen gruptaki 18 hastada ve plasebo grubundaki 3 hastada advers olay düzelmişti.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2280), immün-aracılı pnömonit 30 hastada (%1,3) Derece 3, 1 hastada (<%0,1) Derece 4 ve 7 hastada (%0,3) Derece 5 (ölümcül) olay dahil olmak üzere toplam 86 hastada (%3,8) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 57 gün (aralık: 8-912 gün) idi. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 86 hastadan 79'u yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 7 hasta ise diğer immünosüpresanları da almıştı. 39 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 51 hastada advers olay düzelmişti.

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı pnömonit 1 hastada (%0,2) Derece 3 ve 1 hastada (%0,2) Derece 5 (ölümcül) olay dahil olmak üzere toplam 6 hastada (%1,3) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 29 gün (aralık: 5-774 gün) idi. 6 hasta sistemik kortikosteroid almıştı ve 6 hastanın 5'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 1 hasta ise diğer immünosüpresanları da almıştı. 2 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 3 hastada advers olay düzelmişti.

DUO-E çalışmasında platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI (platin-bazlı kemoterapi+ IMFINZI + olaparib kolu) ile tedavi edilen 238 hastadan 3 hastadaki Derece 3 (%1,3) olay dahil 5'inde (%2,1) immün-aracılı pnömonit gelişti. İmmün-aracılı pnömonit gelişimine dek geçen medyan süre 85 gündü (aralık: 65-321 gün). Yüksek doz kortikosteroid (günde en az 40 mg/gün

prednizon veya eşdeğeri) alan 4 hasta dahil 5 hastaya sistemik kortikosteroid verilmişti. 5 hastanın tamamı iyileşti.

İmmün aracılı hepatit
IMFINZI monoterapisiyle kombine güvenlik veritabanında, 120 hastada (%2,6) immün aracılı hepatit görüldü; bunların 70'inde (%1,5) Evre 3, 9'unda (%0,2) Evre 4 ve 6'sında (%0,1) Evre 5 (ölümcül) hepatit görüldü. Hastalığın başlangıcına kadar geçen medyan süre 36 gündü (aralığı: 1-644 gün). 120 hastanın 94'ü yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) aldı. Dokuz hasta ayrıca mikofenolat tedavisi de dahil olmak üzere başka immünosupresanlar aldı.

IMFINZI 30 hastada kesildi. 56 hastada iyileşme görüldü.

IMFINZI ve tremelimumab kombinasyonunun (n=2.280) kombine güvenlik veritabanında, 80 hastada (%3,5) immün aracılı hepatit meydana geldi; bunların 48'inde (%2,1) Evre 3, 8'inde (%0,4) Evre 4 ve 2'sinde (<%0,1) Evre 5 (ölümcül) hepatit görüldü. Hastalığın başlangıcına kadar geçen medyan süre 36 gündü (aralığı: 1 - 533 gün). Tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi aldı ve 80 hastanın 68'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) aldı. Sekiz hasta ayrıca başka immünosupresanlar da aldı.
27 hastada tedavi kesildi. 47 hastada iyileşme görüldü.

HCC havuzunda (n=462), 34 (%7,4) hastada immün aracılı hepatit meydana geldi; bunların 20'sinde (%4,3) Evre 3, 1'inde (%0,2) Evre 4 ve 3'ünde (%0,6) Evre 5 (ölümcül) görüldü. Hastalığın başlangıcına kadar geçen medyan süre 29 gündü (aralığı: 13-313 gün). Tüm hastalar sistemik kortikosteroid aldı ve 34 hastanın 32'si yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) aldı. Dokuz hasta ayrıca başka immünosüpresan ilaçlar aldı. 10 hastada tedavi kesildi. 13 hastada iyileşme görüldü.

İmmün aracılı kolit
IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında, immün aracılı kolit veya diyare 79 (%1,7) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 15 (%0,3) hastadaki Derece 3 ve 2 (< %0,1) hastadaki Derece 4 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 72 gün (aralık: 1-920 gün) olarak belirlenmiştir. 79 hastanın elli beşi yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). Beş hasta aynı zamanda infliksimab ve mikofenolat dahil olmak üzere diğer immünsupresanları almıştır.. IMFINZI 15 hastada durdurulmuştur. 54 hastada olaylar çözümlenmiştir.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2280), immün-aracılı kolit veya diyare 76 hastada (%3,3) Derece 3 ve 3 hastada (%0,1) Derece 4 olay dahil olmak üzere toplam 167 hastada (%7,3) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 57 gün (aralık: 3-906 gün) idi. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 167 hastadan 151'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 22 hasta ise diğer immünosüpresanları da almıştı. 54 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 141 hastada advers olay düzelmişti.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda bağırsak perforasyonu ve kalın bağırsak perforasyonu seyrek olarak bildirilmişti.

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı kolit veya diyare 17 hastada (%3,7) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 31 hastada (%6,7) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 23 gün (aralık: 2-479 gün) idi. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 31 hastadan 28'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 4 hasta ise diğer immünosüpresanları da almıştı. 5 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 29 hastada advers olay düzelmişti.

Bağırsak perforasyonu HCC havuzunun dışındaki çalışmalarda tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI alan hastalarda (nadir) gözlenmişti.

İmmün aracılı endokrinopatiler

İmmün aracılı hipotiroidizm
IMFINZI monoterapisinin birleşik güvenlilik veritabanında, immün-aracılı hipotiroidizm 7 hastada (%0,2) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 384 hastada (%8,3) ortaya çıkmıştı Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 90,5 gün (aralık: 1-951 gün) idi. 384 hastanın 379'u hormon replasman tedavisi almıştı ve 7 hasta immün-aracılı hipotiroidizm için yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 1 hastada IMFINZI tedavisi immün-aracılı hipotiroidizm nedeniyle sonlandırılmıştı. 79 hastada advers olay düzelmişti.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2280), immün-aracılı hipotiroidizm 6 hastada (%0,3) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 209 hastada (%9,2) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 85 gün (aralık: 1-624 gün) idi. 13 hasta sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 13 hastanın 8'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 3 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 52 hastada advers olay düzelmişti. İmmün aracılı hipotiroidizmden önce 25 hastada immün aracılı hipertiroidizm veya 2 hastada immün aracılı tiroidit vardı

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı hipotiroidizm 46 hastada (%10,0) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 85 gün (aralık: 26-763 gün) idi. 1 hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. Tüm hastalar hormon replasman tedavisi dahil başka bir tedaviye gereksinim duymuştu. 6 hastada advers olay düzelmişti. Immün-aracılı hipotiroidizm 4 hastada immün-aracılı hipertiroidizme ilerlemişti.

İmmün aracılı hipertiroidizm
IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında, immün aracılı hipertiroidizm 76 (%1,6) hastada ortaya çıkmıştır. Başlangıca kadar geçen medyan süre 43 gün (aralık: 1-253 gün) olarak belirlenmiştir. 76 hastanın yetmiş biri ilaç tedavisi görmüştür (tiyamazol, karbimazol, propiltiyourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker), 15 hasta sistemik kortikosteroidler almıştır ve bu 15 hastanın 8'i yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi görmüştür. Bir hastada IMFINZI immün aracılı hipertiroidizm nedeniyle durdurulmuştur. 62 hastada olay çözümlenmiştir. Otuz bir hasta hipertiroidizmi takiben hipotiroidizm yaşamıştır.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2280), immün-aracılı hipertiroidizm 5 hastada (%0,2) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 62 hastada (%2,7) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 33 gün (aralık: 4-176 gün) idi. 18 hasta sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 18 hastanın 11'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 53 hasta başka bir tedaviye (tiyamazol, karbimazol, propiltiyourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokör veya beta-blokör) gereksinim duymuştu. 1 hastada hipertiroidizm nedeniyle tedavi sonlandırılmıştı. 47 hastada advers olay düzelmişti.

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı hipertiroidizm 1 hastada (%0,2) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 21 hastada (%4,5) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 30 gün (aralık: 13-60 gün) idi. 4 hasta sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 4 hastanın tamamı yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 20 hasta başka bir tedaviye (tiyamazol, karbimazol, propiltiyourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokörü veya beta-blokör) gereksinim duymuştu. 1 hastada hipertiroidizm nedeniyle tedavi sonlandırılmıştı. 17 hastada advers olay düzelmişti.

İmmün aracılı tiroidit
IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında, immün aracılı tiroidit 21 (%0,5) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 2 (<%0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 57 gün (aralık: 14-217 gün) olarak belirlenmiştir. 21 hastanın 18'i hormon replasman tedavisi görmüş, 3 hastaya yüksek doz kortikosteroid (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) uygulanmıştır. Bir hastada IMFINZI immün aracılı tiroidit nedeniyle durdurulmuştur. 8 hastada advers olay düzelmişti. Beş hastada tiroidit sonrası hipotiroidizm görüldü.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2.280), immün-aracılı tiroidit 1 hastada (< %0,1) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 15 hastada (%0,7) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 57 gün (aralık: 22-141 gün) idi. 5 hasta sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 5 hastanın 2'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 13 hasta hormon replasman tedavisi, tiyamazol, karbimazol, propiltiyourasil, perklorat, kalsiyum kanal blokörü veya beta-blokör dahil başka bir tedaviye gereksinim duymuştu. İmmün-aracılı tiroidit nedeniyle tedavinin sonlandırıldığı hasta olmamıştı. 5 hastada advers olay düzelmişti.

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı tiroidi 6 hastada (%1,3) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 56 gün (aralık: 7-84 gün) idi. 2 hasta sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 2 hastanın 1'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. Tüm hastalar hormon replasman tedavisi dahil başka bir tedaviye gereksinim duymuştu. 2 hastada advers olay düzelmişti.

İmmün aracılı adrenal yetmezlik
IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında, immün aracılı adrenal yetersizlik 24 (%0,5) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 8 (< %0,2) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 157,5 gün (aralık: 20-547 gün) olarak belirlenmiştir. 24 hastanın tümü sistemik kortikosteroid tedavisi görmüştür; 24 hastanın 8'ine yüksek doz (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır.

Bir hastada immün aracılı adrenal yetmezlik nedeniyle IMFINZI tedavisi sonlandırıldı. 6 hastada iyileşme sağlandı.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2.280), immün-aracılı adrenal yetmezlik 16 hastada (%0,7) Derece 3 ve 1 hastada (<%0,1) Derece 4 olay dahil olmak üzere toplam 33 hastada (%1,4) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 105 gün (aralık: 20-428 gün) idi. 32 hasta sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 32 hastanın 10'u tamamı yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 1 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 11 hastada advers olay düzelmişti.

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı adrenal yetmezlik 1 hastada (%0,2) Derece 3 dahil olmak üzere toplam 6 hastada (%1,3) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 64 gün (aralık: 43-504 gün) idi. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 6 hastanın 1'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 2 hastada advers olay düzelmişti.

İmmün aracılı Tip 1 diabetes mellitus
IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında, immün aracılı tip 1 diabetes mellitus 5 (<%0,1) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 3 (< %0,1) hastadaki Derece 3 ve 1 hastada (<%0,1) Derece 4 olay dahildir. Olay ortaya çıkana kadar geçen süre 43 gün (aralık: 29-631 gün) olmuştur. Beş hastanın tamamına insülin tedavisi uygulandı. Bir hastada IMFINZI tedavisi kalıcı olarak kesildi. Bir hasta iyileşirken, bir hasta sekel ile iyileşti..

IMFINZI'nin tremelimumab ile kombinasyon halinde kullanıldığı kombine güvenlik veritabanında (n=2280), 6 hastada (%0,3) immün aracılı tip 1 diyabet mellitus görüldü; bunlardan 1'inde (<%0,1) Evre 3, 2'sinde (<%0,1) Evre 4 diyabet vardı. Hastalığın başlangıcına kadar geçen medyan süre 58 gündü (aralığı: 7-220 gün). Tüm hastaların insüline ihtiyacı vardı. 1 hastada tedavi kesildi. 1 hastada iyileşme görüldü.

İmmün aracılı hipofizit/hipopitütiarizm
IMFINZI monoterapisi ile birleştirilmiş güvenlilik veri tabanında, immün aracılı hipofizit/hipopitüitarizm 6 (%0,1) hastada görülmüştü ve 5'inde (%0,1) (Derece 3) görülmüştür. Olayların başlangıcına kadar geçen süre 85 gündü (aralığı: 44-225 gün). Üç hastaya yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulandı (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri), üç hasta immün aracılı hipofizit/hipopituitarizm nedeniyle IMFINZI tedavisini bıraktı ve bir hastada iyileşme görüldü.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2280), immün-aracılı hipofizit/hipopituitarizm 8 hastada (%0,4) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 16 hastada (%0,7) ortaya çıkmıştı. Olayların başlangıcına kadar geçen medyan süre 123 gündü (aralığı: 63-388 gün). Tüm hastalara sistemik kortikosteroid uygulandı ve 16 hastanın 8'ine yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) uygulandı. Dört hastaya ayrıca endokrin tedavi uygulandı. 2 hastada tedavi kesildi. 7 hastada ise düzelme görüldü..

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı hipofizit/hipopituitarizm 5 hastada (%1,1) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 149 gün (aralık: 27-242 gün) idi. 4 hasta sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 4 hastanın 1'i yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 3 hasta ise endokrin tedaviye gereksinim duymuştu. 2 hastada advers olay düzelmişti.

İmmün aracılı nefrit

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında, immün aracılı nefrit 17 (%0,4) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 4 (%0,1) hastadaki Derece 3 ve 1 (<%0,1) Derece 4 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 84 gün (aralık: 4-393 gün) olarak belirlenmiştir. On iki hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) ve 1 hasta ayrıca mikofenolat almıştır. 7 hastada IMFINZI durdurulmuştur. 8 hastada olaylar çözümlenmiştir.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2280), immün-aracılı nefrit 1 hastada (<%0,1) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 9 hastada (%0,4) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 79 gün (aralık: 39-183 gün) idi. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 7 hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 3 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 5 hastada advers olay düzelmişti.

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı nefrit 2 hastada (%0,4) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 4 hastada (%0,9) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 53 gün (aralık: 26-242 gün) idi. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 4 hastanın 3'ü yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 2 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 3 hastada advers olay düzelmişti.

İmmün aracılı döküntü

IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında, immün aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) 74 (%1,6) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 20 (%0,4) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 56 gün (aralık: 4-600 gün) olarak belirlenmiştir. 74 hastanın otuz yedisi yüksek doz kortikosteroid tedavisi görmüştür (günde en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri). IMFINZI 5 hastada durdurulmuştur. 46 hastada olaylar çözümlenmiştir.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2.280), immün-aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) 17 hastada (%0,7) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 112 hastada (%4,9) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 35 gün (aralık: 1-778 gün) idi. 112 hastanın 57'si yüksek doz kortikosteroid tedavisi (en az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 10 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 65 hastada advers olay düzelmişti.

HCC havuzunda (n=462), immün-aracılı döküntü veya dermatit (pemfigoid dahil) 9 hastada (%1,9) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 26 hastada (%5,6) ortaya çıkmıştı. Ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 25 gün (aralık: 2-778 gün) idi. Tüm hastalar sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı ve 26 hastanın 14'ü yüksek doz kortikosteroid tedavisi (günde en

az 40 mg prednizon veya eşdeğeri) almıştı. 1 hasta başka immünosüpresanlar almıştı. 3 hastada tedavi sonlandırılmıştı. 19 hastada advers olay düzelmişti

DUO-E çalışmasında platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI (platin-bazlı kemoterapi+ IMFINZI + olaparib kolu) ile tedavi edilen 238 hastadan 2 hastadaki Derece 3 (%0,8) olay dahil 8'inde (%3,4) immün-aracılı döküntü gelişti. İmmün-aracılı döküntü gelişimine dek geçen medyan süre 155 gündü (aralık: 2-308 gün). Tüm hastalar yüksek doz kortikosteroid (günde en az 40 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) tedavisi almıştı. 8 hastanın tamamı iyileşti.

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar
IMFINZI monoterapisine ilişkin birleşik güvenlilik veri tabanında, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar 70 (%1,5) hastada ortaya çıkmıştır ve bunlara 6 (%0,1) hastadaki Derece 3 olay dahildir. Derece 4 ya da 5 olay yoktur.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI için birleşik güvenlilik veritabanında (n=2.280), infüzyon-ilişkili reaksiyonlar 2 hastada (<%0,1) Derece 3 olay dahil olmak üzere toplam 45 hastada (%2,0) ortaya çıkmıştı. Derece 4 veya 5 olay ortaya çıkmamıştı.

DUO-E çalışmasında platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI (platin-bazlı kemoterapi+ IMFINZI + olaparib kolu) ile tedavi edilen 238 hastadan 1 hastadaki Derece 3 (%0,4) olay dahil 13'ünde (%5,5) infüzyon-illişkili reaksiyon gelişti. Derece 4 veya 5 olay gözlenmemiştir.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi
IMFINZI olaparib ile kombinasyon halinde kullanıldığında Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA) bildirilmiştir. Olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen endometriyum kanserli hastalarda yapılan bir klinik çalışmada PRCA görülme sıklığı %1,6 idi. Tüm olaylar CTCAE Derece 3 veya 4 idi. Olaylar IMFINZI ve olaparibin kesilmesini takiben yönetilebilir idi. Olayların büyük kısmı kan transfüzyonu ve immünosupresyon ile yönetildi ve düzeldi; ölümcül olay gözlenmemiştir. Risk düşürme ve yönetimi için Bölüm 4.4'e bakınız.

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 %3,7; artan aspartat aminotransferaz için %5,7; artan kan kreatinini için %0,9; artan amilaz için %4,8 ve artan lipaz için %8,2 TSH'de başlangıçta ≤ NÜS'den herhangi bir derece> NÜS'ye kayma yaşayan hastaların oranı %20 ve TSH'de başlangıçta ≥ NAS olan herhangi bir derece <NAS'ye kayma %18,2'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 %4,6; artan aspartat aminotransferaz için %3,9; artan kan kreatinini için %4,6; artan amilaz için %65,7 ,artan lipaz için %10,2 ve bilurubin için % 3. TSH'de başlangıçta ≤ NÜS'den herhangi bir derece> NÜS'e kayma yaşayan hastaların oranı %23,1 ve TSH'de başlangıçta ≥ NAS olan herhangi bir derece <NAS'ye kayma %21,6.

Tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen hastalarda, tedavi edilen hastalarda, başlangıçtan Derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine kayma yaşayan hastaların oranı aşağıda verilmiştir: alanin aminotransferaz yüksekliği için %6,2 aspartat aminotransferaz yüksekliği için %5,2, kan kreatinin yüksekliği için %4,0, amilaz yüksekliği için %9,4 ve lipaz artışı için %13,6. TSH değerinde başlangıçtaki ≤ ULN'den >ULN düzeyine kayma yaşayan hastaların oranı %24,8 ve başlangıçtaki ≥ LLN'den <LLN düzeyine kayma yaşayan hataların oranı %32,9 idi.

Tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen hastalarda, tedavi edilen hastalarda, başlangıçtan Derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine kayma yaşayan hastaların oranı aşağıda verilmiştir: alanin aminotransferaz yüksekliği için %5,1 aspartat aminotransferaz yüksekliği için %5,8, kan kreatinin yüksekliği için %1,0, amilaz yüksekliği için %5,9 ve lipaz artışı için %11,3. TSH değerinde başlangıçtaki ≤ ULN'den >ULN düzeyine kayma yaşayan hastaların oranı %4,2 ve başlangıçtaki ≥ LLN'den < LLN düzeyine kayma yaşayan hastaların oranı %17,2 idi.

Platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI tedavisini takiben tek başına IMFINZI (platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI kolu) veya olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI (platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib kolu) ile tedavi edilen hastalarda, başlangıçtan Derece 3 veya 4 laboratuvar anormalliğine kayma yaşayan hastaların oranı aşağıda verilmiştir: alanin aminotransferaz artışı %3,8, aspartat aminotransferaz artışı %3,4 ve kan kreatinin artışı %1,7 idi. Başlangıç seviyesinden ≤ ULN'den > ULN'ye TSH kayması yaşayan hastaların oranı %28,6, başlangıç seviyesinden ≥ LLN'den < LLN'ye TSH kayması yaşayan hastaların oranı ise %20,1 idi.

İmmünojenisite

Monoterapi olarak IMFINZI'nin immünojenisitesi, 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 3.069 hastadaki birleştirilmiş verilere dayanmaktadır. 84 hastanın (%2,7) tedaviyle ortaya çıkan ADA testi pozitiftir. Durvalumaba yönelik nötralize edici antikorlar (nAb) hastaların %0,5'inde (16/3069) tespit edilmiştir. ADA'ların varlığı güvenlilik üzerinde klinik açıdan anlamlı etki ortaya çıkarmamıştır. ADA'nın etkililik üzerindeki etkisinin belirlenmesi için hasta sayısı yeterli değildir.

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 güvenlilik üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

Yaşlılar

Yaşlılar (≥ 65 yaş) ile daha genç hastalar arasında güvenlilik açısından genel olarak farklılık bildirilmemiştir.

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

POSEIDON çalışmasındaki ilk sıra metastatik KHDAK hastalarında, yaşlı (≥ 65 yaş) ve genç hastalar arasında güvenlilik açısından bazı farklılıklar bildirilmiştir. 75 yaş ve üstü hastalardan elde edilen güvenlilik verileri toplam 74 hasta ile sınırlıdır. Tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen, 75 yaş ve üstü 35 hastada ciddi advers reaksiyon sıklığı ve advers reaksiyonlar nedeniyle tedavi bırakma oranı (sırasıyla %45,7 ve %28,6) sadece platin-bazlı kemoterapi ile tedavi edilen, 75 yaş ve üstü 39 hastaya (sırasıyla %35,9 ve %20,5) kıyasla daha yüksekti.

AEGEAN çalışmasında rezekte edilebilir KHDAK bulunan hastalarda, yaşlı (≥ 65 yaş) ve genç hastalar arasında güvenlilik açısından bazı farklılıklar bildirilmiştir. 75 yaş ve üstü hastalardan elde edilen güvenlilik verileri toplam her iki tedavi kolunda 86 hasta ile sınırlıdır. Kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen 75 yaş ve üstü hastalarda ciddi advers reaksiyon sıklığı sadece kemoterapi alan hastalara kıyasla daha yüksekti (%26,5'e karşılık %10,8).

Advers reaksiyonlar nedeniyle herhangi bir çalışma tedavisini bırakma sıklığı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI ile tedavi edilen 75 yaş ve üstü hastalarda sadece kemoterapi alan hastalara kıyasla daha yüksekti (%16,3'e karşılık %8,1).

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 antikorlar 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 kappa (IgG1κ) monoklonal antikorudur. Durvalumab, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteye (ADCC) neden olmaz. PD-L1/PD-1 ve PD-L1/CD80 etkileşimlerinin seçici blokajı anti-tümör immün yanıtlarını güçlendirir ve T-hücresi aktivasyonunu arttırır.

CTLA-4 inhibitörü tremelimumab ile PD-L1 inhibitörü durvalumabın kombinasyonu anti-tümör T hücre aktivasyonunu güçlendirir ve immün yanıtın birçok basamağında etki göstererek daha iyi immün yanıt ile sonuçlanır. Kemirgen sinjenik tümör modellerinde PD-L1 ve CTLA-4'ün ikili blokajı anti-tümör etkinliği güçlendirmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Durvalumabın 2 haftada bir 10 mg/kg, 3 haftada bir 1.120 mg ve 4 haftada bir 1.500 mg dozları KHDAK, YE KHAK ve endometriyum kanser klinik çalışmalarında araştırılmıştır. Maruziyetin modelleme ve simülasyonu, maruziyet-güvenlilik ilişkileri ve maruziyet-etkililik verilerine göre Durvalumabın 2 haftada bir 10 mg/kg, 3 haftada bir 1120 mg ve 4 haftada bir 1500 mg dozları arasında etkililik ve güvenlilik açısından klinik açıdan önemli farklar beklenmemektedir.

Rezekte edilebilir KHDAK – AEGEAN Çalışması
AEGEAN rezeke edilebilir KHDAK bulunan hastalarda neo-adjuvan tedavi olarak platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI; sonrasında ameliyat sonrası IMFINZI monoterapisi ile tedavinin etkililiğinin araştırıldığı randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok-merkezli faz III çalışmadır.

Aşağıdaki seçim kriterleri yüksek nüks riskine sahip olup terapötik endikasyon içinde bulunan hastaları tanımlar ve AJCC/UICC evreleme sistemi 8. baskısına göre Evre IIA ile seçilmiş Evre IIIB hasta popülasyonunu yanısıtır:

- Tümörün 4 cm veya daha büyük olduğu herhangi bir hasta
- Çoklu istasyonlu N2 hastalık dahil N1 veya N2 hastalık bulunan herhangi bir hasta (primer tümör boyutuna bakılmaksızın);
- Aynı lob içinde birden fazla tümör nodülü bulunan veya ana bronşları tutan tümör bulunan veya viseral plevra, göğüs duvarı (pariyetal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir veya pariyetal perikardı invaze eden tümör; veya hiler bölgeye uzanan veya akciğerin bir kısmını veya tümünü tutan atelektazi veya obstrüktik pnömonit ile ilişkili tümöre sahip hastalar.

Çalışmaya bilinen skuamöz veya non-skuamöz KHDAK bulunan, daha önce tedavi görmemiş ve immün-aracılı tedaviye daha öncesinde maruz kalmamış, WHO/ECOG performans skoru 0 veya 1 olan ve en az bir RECIST 1.1 hedef lezyonu bulunan hastalar kaydedilmişti. Randomizasyon öncesinde hastaların tümör PD-L1 ekspresyon durumu VENTANA PD-L1 (SP263) testi kullanılarak doğrulanmıştı.

Aktif veya daha önceden bilinen oto-immün hastalığı bulunan veya durvalumabın ilk dozunun 14 gününde immünosupresif ilaç kullanan hastalar çalışmadan dışlanmıştı. Etkililik analizi için çalışma popülasyonu (modifiye ITT [mITT]) blinen EGFR mutasyonları veya ALK yeniden düzenlemesi olan hastaları dışlamıştı. Protokole uygun olarak, yerel ALK testi (skuamöz histoloji olmadığı sürece) ve merkezi EGFR testi zorunlu tutulmuştu. Çalışma randomize edilen ve tedavi edilen EGFR mutasyonlu 51 hasta ve ALK yeniden düzenlemesi bulunan 11 hasta vardı; ancak, bu hastalar mITT etkililik analizine dahil edilmedi ve EGFR mutasyonları veya ALK yeniden düzenlenmesi bulunan hastalara ilişkin güçlü çıkarımlar mümkün değildir.

Randomizasyon hastalık evresi (Evre II veya Evre III) ve PD-L1 ekspresyon (TC < %1 veya TC ≥ %1) durumuna göre katmanlara ayrıldı.

Yerel kılavuzlara göre endikasyonu bulunan hastalarda post-operatif radyoterapiye (PORT) izin verilmişti. PORT cerrahiden sonraki 8 hafta içinde başlamalı idi ve PORT tamamlanmasından sonraki 3 hafta için adjuvan durvalumab/plasebo başlamış olmalı idi.

AEGEAN çalışmasında 802 hasta neoadjuvan kemoterapi ile kombinasyon halinde perioperatif IMFINZI (Kol 1) veya plasebo (Kol 2) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişti. Çalışma kolları arasında geçişe izin verilmemişti.

- Kol 1: Cerrahi öncesinde 3 haftada bir 4 siklusa kadar 1500 mg IMFINZI + kemoterapi; takiben ameliyat sonrası 12 siklusa kadar 4 haftada bir 1500 mg IMFINZI.
- Kol 2: Cerrahi öncesinde 3 haftada bir 4 siklusa kadar plasebo +kemoterapi; takiben ameliyat sonrası 12 siklusa kadar 4 haftada bir plasebo.

2 tedavi kolunda, hastalar aşağıdaki histoloji-temelli kemoterapi rejimlerini almıştı:

- Skuamöz KHDAK
  - Karboplatin + paklitaksel: 4 siklus boyunca karboplatin EAA 6 ve 3 haftalık siklusun 1.gününde İV infüzyon yolu ile 200 mg/m^2 paklitaksel.

- Skuamöz KHDAK
  - Sisplatin + gemsitabin: 4 siklus boyunca 3 haftalık siklusun 1.gününde İV infüzyon yolu ile 75 mg/m^2 sisplatin ve 3 haftalık siklusun 1. ve 8.gününde İV infüzyon yolu ile 1250 mg/m^2 gemsitabin.

- Non-skuamöz KHDAK
  - Pemetrekset + sisplatin: 4 siklus boyunca 500 mg/m^2 pemetrekset ve 3 haftalık siklusun 1.gününde İV infüzyon yolu ile 75 mg/m^2 sisplatin.

- Non-skuamöz KHDAK
  - Pemetrekset + karboplatin: 4 siklus boyunca pemetrekset 500 mg/m^2 ve 3 haftalık siklusun 1.gününde İV infüzyon yolu ile karboplatin EAA 5.

Olumsuz tolerabilite durumunda, hastalar herhangi bir noktada sisplatinden karboplatin tedavisine geçebiliyordu ve araştırmacının görüşüne göre eşlik eden hastalığı veya sisplatine intoleransı olan hastalara 1.siklustan itibaren karboplatin EAA 5 uygulanabiliyordu.

RECIST 1.1 tümör değerlendirmesi başlangıçta ve neoadjuvan dönemin tamamlanmasından sonra (cerrahi öncesi) gerçekleştirilmişti. Göğüs ve karnın (tüm karaciğer ve her iki adrenal bez dahil) ilk postoperatif BT/MRG taraması cerrahiden 5 hafta ± 2 hafta sonra ve adjuvan tedavinin başlamasından (mümkün olduğunca yakın) önce elde edilmişti. Daha sonra, tümör değerlendirmeleri 48 haftaya kadar 12 haftada bir (cerrahi tarihine göre), 192 haftaya (yaklaşık 4 yıl) kadar 24 haftada bir ve daha sonra RECIST 1.1 tanımlı radyolojik PD, onamın geri çekilmesi veya ölüme dek 48 haftada bir gerçekleştirilmişti. Sağ kalım değerlendirmeleri tedavinin sonlandırılmasından sonraki 2., 3. ve 4.ayda; sonrasında 12 aya dek 2 ayda bir ve daha sonra 3 ayda bir gerçekleştirilmişti.

Çalışmanın primer sonlanım noktaları kör merkezi patoloji değerlendirmesine göre patolojik tam yanıt (pCR) ve bağımsız merkezi incelemeye (BICR) göre olaysız sağ kalım (EFS) idi. Genel sağkalım ikincil sonlanım noktası idi.

Etkililik analizi mITT popülasyonundaki 740 hasta ile gerçekleştirilmişti: Kol 1'de 366 hasta ve Kol 2'de 374 hasta. Başlangıçtaki demografik karakteristikler ve popülasyon özellikleri aşağıdadır: erkek (%71,6); kadın (%28,4); 65 yaş ve üstü (%51,6); medyan yaş: 65 (Aralık 30 ila 88); WHO ECOG PS 0 (%68,4); WHO/ECOG PS 1 (%31,6); Beyaz (%53,6); Asyalı (%41,5); Siyah veya Afrikalı Amerikalı (%0,9; Amerika veya Alaska Yerlisi (%1,4); Diğer Irk (%2,6); Latin veya Hispanik (%16,1); Hispanik veya Latin olmayan %83,9; aktif olarak veya eskiden sigara içen (%85,5); hiç sigara kullanmamış (%14,5); skuamöz histoloji (%48,6); non-skuamöz histoloji (%50,7); Evre II (%28,4); Evre III (%71,6); PD-L1 ekspresyon durumu TC ≥ %1 (%66,6); PD-L1 ekspresyon durumu TC < %1 (%33,4).

mITT popülasyonunda küratif amaçlı cerrahi uygulanan hasta sayısı Kol 1'de 295 (%80,6) ve Kol 2'de 302 (%80,7) idi. PORT uygulanan hasta sayısı Kol 1'de 26 (%7,1) ve Kol 2'de 24 (%6,4) idi.

Primer (ön tanımlı) EFS analizinde (veri kesim tarihi: 10 Kasım 2022), %31,9 olgunlukta ve sansürlenmiş hastada 11,7 ay medyan EFS takibi ile çalışma plasebo koluna kıyasla IMFINZI kolunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermişti [HR=0,68 (%95 GA: 0,53, 0,88), p=0,003902].

Güncellenen (ön tanımlı) EFS analizinde (veri kesim tarihi: 10 Mayıs 2024); sansürlenmiş hastalarda medyan EFS takibi 25,9 aydı. Bu analizde, OS istatistiksel anlamlılık için test edilmemişti; Plaseboya kıyasla IMFINZI kolunda OS için HR: 0,89 (%95 GA: 0,70, 1,14).

Tablo 5. AEGEAN Çalışması için Etkilik Sonuçları (mITT)

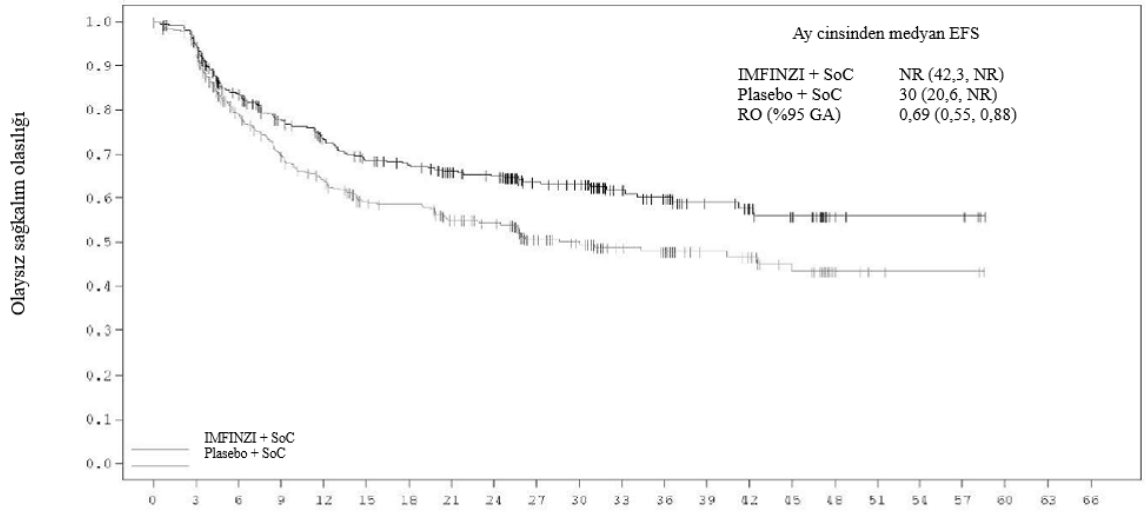
	IMFINZI + kemoterapi (N=366)	**Plasebo + kemoterapi (N=374)**
EFS[a,c]		
Olay sayısı, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
Medyan EFS (%95 GA) (ay)	NR (42,3, NR)	30 (20,6, NR)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,69 (0,55, 0,88)	
pCR[a,b,c]		
Yanıt veren hasta sayısı	63	16
Yanıt oranı, % (%95 GA)	17,21 (13,49, 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Oransal fark, % (%95 GA)	12,96 (8,67, 17,57)	

[a] Sonuçlar güncellenen (ön tanımlı) EFS analizine (veri kesim tarihi: 10 Mayıs 2024) ve son pCR analizine (veri kesim tarihi: 10 Kasım 2022) dayanır.

[b] 402 hastada ön tanımlı pCR ara analizine (veri kesim tarihi: 14 Ocak 2022) göre pCR oranı %0,0082 anlamlılık düzeyine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,000036)..

[c] pCR için 2-taraflı p değeri T katmanlı CMH testine göre hesaplanmıştı. EFS için 2-taraflı p değeri katmanlı log-rank testine göre hesaplanmıştır. Katman faktörleri başlangıç PD-L1 ve hastalık evresini kapsar. Her bir etkililik sonlanım noktası için istatistiksel anlamlılık için sınır O'Brien Fleming yaklaşımını (EFS=%0,9899, pCR=%0,0082, 2-taraflı) belirleyen Lan-Demets alfa fonksiyonu ile hesaplanmıştır.

Şekil 1: Güncel EFS analizi (veri kesim tarihi: 10 Mayıs 2024) için Kaplan-Meier Eğrisi



Risk altındaki hasta sayısı

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

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 karşın ≥ 65 yaş) ve sigara kullanma durumuna (sigara kullanana karşın 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), ≥ 65 yaş (%45), ≥ 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) hidtolojik alt grupları. PD L1 ekspresyonu bilinen 451 hastanın %67'sinin TC ≥ %1 [PD-L1 TC %1-24 (%32), PD L1 TC ≥ %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 6 primer analiz ve takip analizinin OS ve PFS sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 6. 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)

	Primer Analiz[a]		5 Yıllık Takip Analiz[b]	
	IMFINZI (n = 476)	**Plasebo (n = 237)**	**IMFINZI (n = 476)**	**Plasebo (n = 237)**
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.

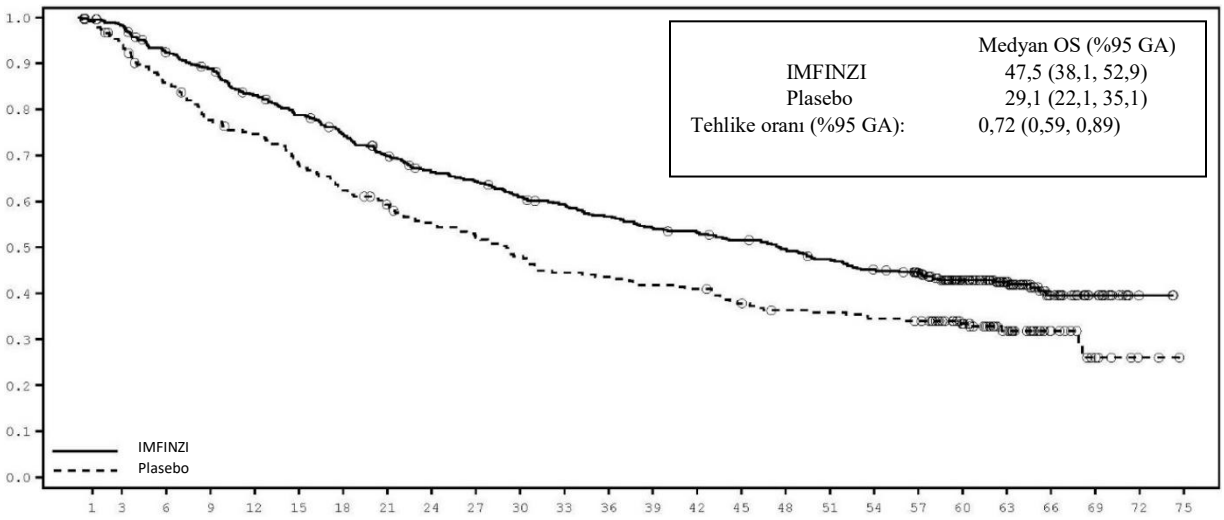
[b] 11 Ocak 2021 tarihli veri kesme noktasına takip OS ve PFS analizi.

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

NR: Ulaşılmadı

Şekil 2 ve 3,5 yıllık takip analizinden OS ve PFS için Kaplan-Meier eğrilerini gösterir.

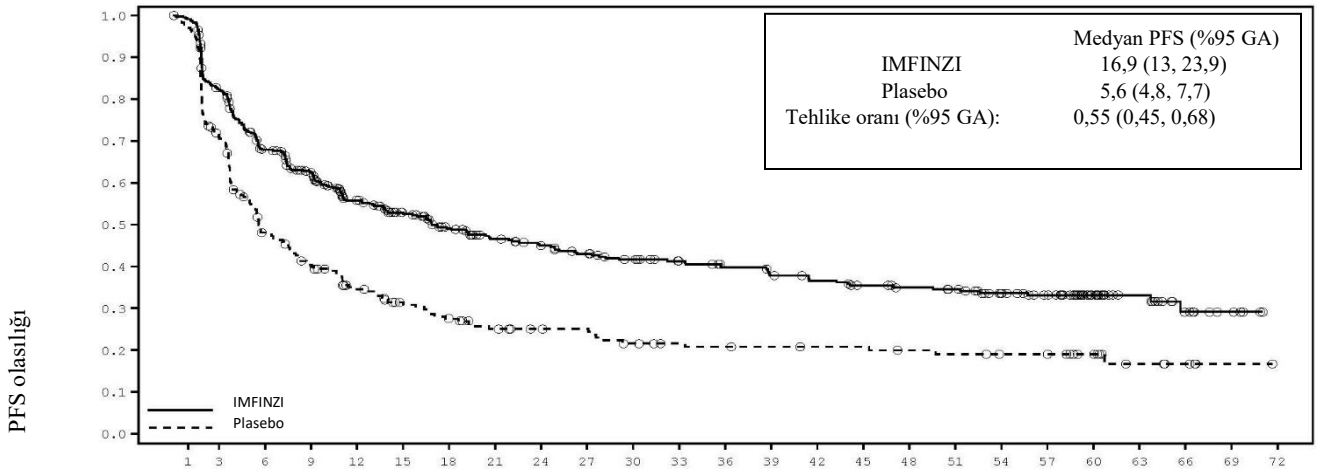
Şekil 2. Kaplan-Meier OS eğrisi



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
IMFINZI	476	464	431	414	385	364	343	319	298	289	273	264	252	241	236	227	218	207	196	183	134	91	40	18	2	0
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 3. Kaplan-Meier PFS eğrisi



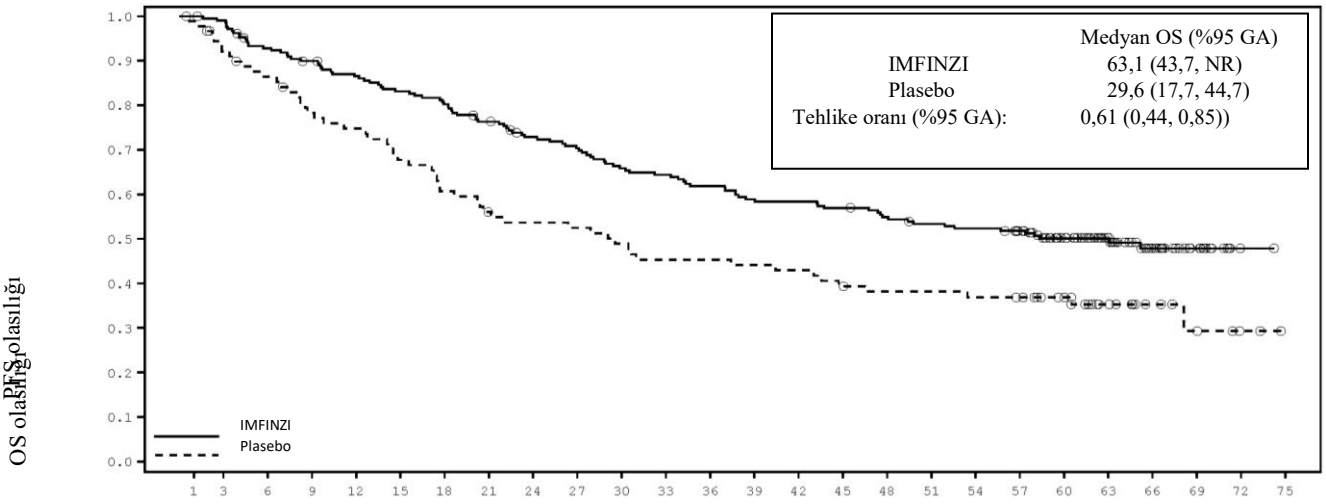
Risk altındaki hasta sayısı

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 IMFINZI 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 (≥ %25, %1-24, ≥ %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 4, 5 ve 6'da özetlenmektedir.

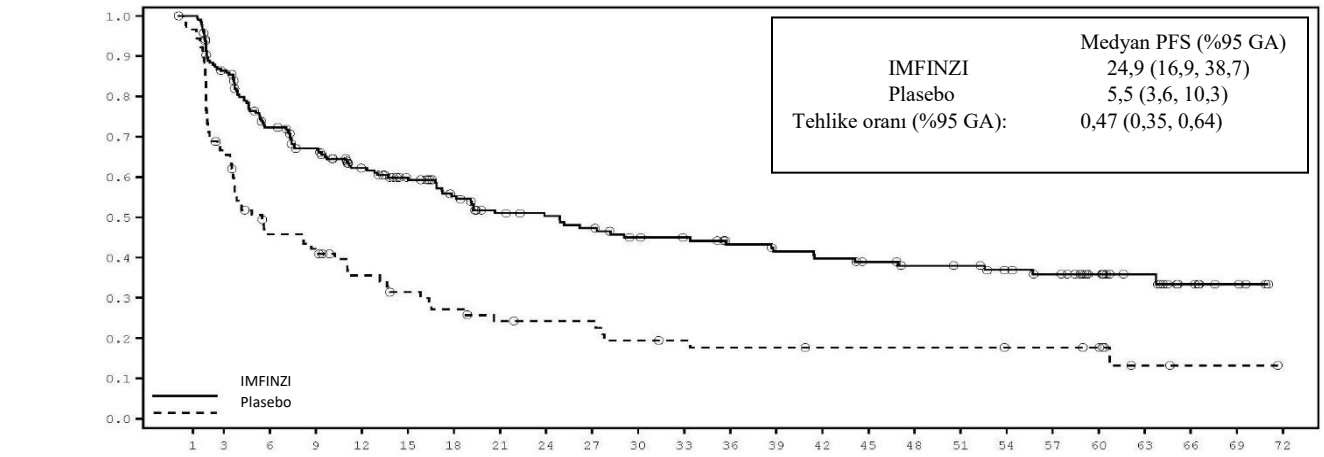
Şekil 4. PD-L1 TC ≥ %1 için Kaplan-Meier OS eğrisi



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	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

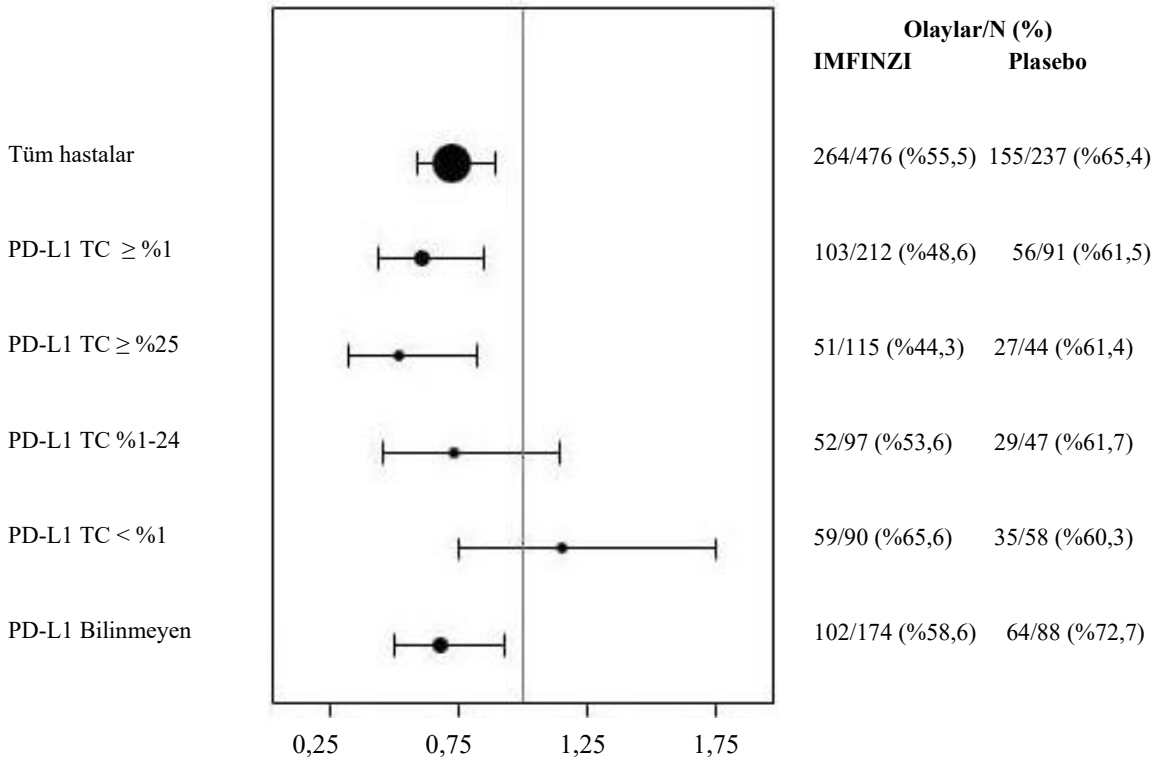
Şekil 5. PD-L1 TC ≥ %1 için Kaplan-Meier PFS eğrisi



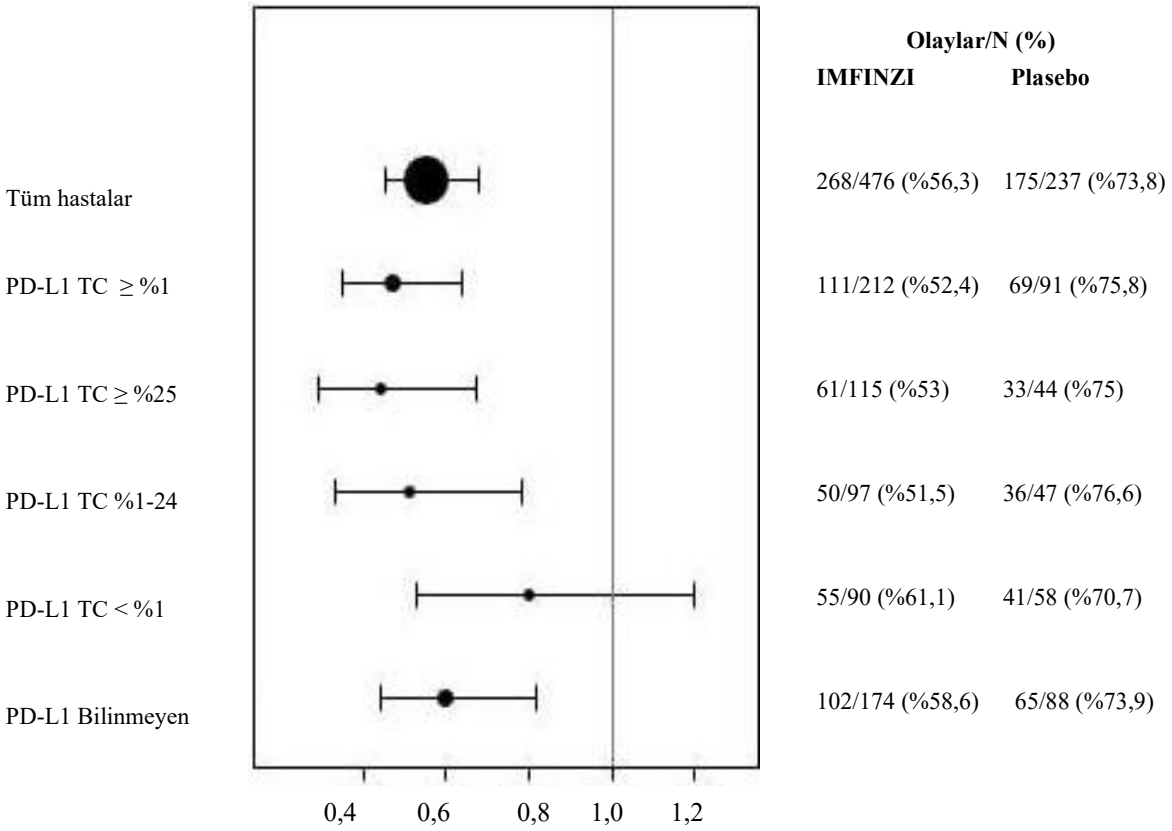
Risk altındaki hasta sayısı

Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	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 6: PD-L1 Ekspresyonuna göre Forest OS grafiği



Şekil 7. PD-L1 Ekspresyonuna göre Forest PFS grafiği



Genel olarak, PD-L1 TC ≥%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.

KHDAK – POSEIDON Çalışması

POSEIDON tremelimumab ile birlikte veya olmadan platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde IMFINZI'nin etkililiğini araştırmak için tasarlanmış bir çalışmadır. POSEIDON duyarlılaştırıcı EGFR mutasyonu veya ALK genomik tümör kusurları bulunmayan 1013 KHDAK hastası ile yapılan randomize, açık-etiketli, çok-merkezli bir çalışmadır. Histolojik veya sitolojik olarak doğrulanmış metastatik KHDAK bulunan hastalar çalışma için uygundu. Hastalar KHDAK için daha önce kemoterapi veya başka herhangi bir sistemik tedavi almamıştı. Randomizasyon öncesinde hastaların tümör PD-L1 durumu Ventana PD-L1 (SP263) testi kullanılarak doğrulanmıştı. Hastaların kayıt sırasında World Health Organization (WHO)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)performans durumu 0 veya 1 idi.

Aktif veya daha önce saptanmış oto-immün hastalık bulunan, aktif ve/veya tedavi edilmemiş beyin metastazı bulunan, immün yetmezlik öyküsü bulunan; IMFINZI veya tremelimumabın başlangıcından önceki 14 gün için sistemik kortikosteroidlerin fizyolojik dozu dışında sistemik immünosüpresyon uygulanan; aktif tüberküloz veya Hepatit B veya C veya HİV enfeksiyonu bulunan hastalar; veya IMFINZI ve/ veya tremelimumab tedavisinin başlangıcından önceki 30 gün içinde canlı, zayıflatılmış aşı uygulanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştı (bkz. bölüm 4.4).

Randomizasyon tümör hücresi (TC) PD-L1 ekspresyonuna (TC ≥ %50 veya TC < %50), hastalık evresine (American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.baskısına göre Evre IVA veya Evre IVB) ve histolojiye (non-skuamöz veya skuamöz) göre katmanlanmıştı.

Hastalar aşağıdaki tedavileri almak üzere 1:1 oranında randomize edilmişti:

- Kol 1: 4 siklus boyunca 3 haftada bir kez 75 mg tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile birlikte 1.500 mg IMFINZI; takiben monoterapi olarak 4 haftada bir kez 1500 mg IMFINZI. Tremelimumabın beşinci dozu 16.haftada altıncı IMFINZI dozu ile birlikte verilmişti.
- Kol 2: 4 siklus boyunca 3 haftada bir 1.500 mg IMFINZI ve platin-bazlı kemoterapi; takiben monoterapi olarak 4 haftada bir 1.500 mg IMFINZI.
- Kol 3: 4 siklus boyunca 3 haftada bir kez platin-bazlı kemoterapi. Araştırmacının kararına göre klinik açıdan endike ise hastalara 2 ek siklus (randomizasyon sonrası toplam 6 siklus) verilebilir.

3 tedavi kolunda hastalar aşağıdaki histoloji-temelli kemoterapi rejimlerinden birini almıştı:

- Non-skuamöz KHDAK
- 3 haftada bir karboplatin EAA 5-6 veya 75 mg/m^2 sisplatin ile birlikte 500 mg/m^2 pemetrekset. Araştırmacının kararına göre kontrendike olmadığı sürece pemetrekset idamesi verilebilir.

- Skuamöz KHDAK
- 3 haftada bir siklusun 1.gününde 75 mg/m^2 sisplatin veya karboplatin EAA 5-6 ile birlikte siklusun 1-8.günlerinde 1000 veya 1250 mg/m^2 gemsitabin.

- Non-skuamöz veya skuamöz KHDAK

- 3 haftada bir siklusun 1.gününde karboplatin EAA 5-6 ile birlikte siklusun 1, 8 ve 15.günlerinde 100 mg/m^2 Nab-paklitaksel.

Hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite gelişmediği sürece tremelimumab maksimum 5 doza kadar verilmişti. IMFINZI ve histoloji-temelli pemetrekset idame tedavisi hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye dek devam ettirilmişti.

Tümör değerlendirmeleri randomizasyon tarihinden itibaren 6 ve 12. haftada ve daha sonra objektif hastalık progresyonu doğrulanana kadar 8 haftada bir gerçekleştirilmişti. Sağ kalım değerlendirmeleri tedavinin sonlandırılmasından sonra 2 ayda bir gerçekleştirilmişti.

Çalışmanın ikili sonlanım noktaları tek başına platin-bazlı kemoterapiye karşı IMFINZI + platin-bazlı kemoterapide PFS ve OS idi. Sekonder anahtar sonlanım noktaları IMFINZI + tremelimumab + platin-bazlı kemoterapi ve tek başına platin-bazlı kemoterapi için PFS ve OS idi. Sekonder sonlanım noktaları objektif yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresi (DoR) idi. PFS, ORR ve DoR RECIST v1.1'e göre BICR ile değerlendirilmişti.

Demografik karakteristikler ve başlangıçtaki hastalık özellikleri çalışma kolları arasında dengeli idi. Tüm çalışma popülasyonunun başlangıçtaki demografik özellikleri aşağıdadır: erkek (%76,0); yaş ≥ 65 (%47,1); yaş ≥ 75 (%11,3); medyan yaş: 64 (aralık 27 ila 87); Beyaz (%55,9); Asyalı (%34,6); Siyah veya Afrikalı Amerikalı (%2,0); Diğer (%7,6); Hispanik veya Latin olmayan (%84,2); aktif veya geçmişte sigara içen (%78,0); WHO/ECOG PS 0 (%33,4), WHO/ECOG PS 1 (%66,5). Hastalık özellikleri aşağıdadır: Evre IVA (%50,0); Evre IVB (%49,6); skuamöz histolojik alt-tip (%36,9); non-skuamöz (%62,9); beyin metastazı (%10,5); PD-L1 ekspresyonu TC ≥ %50 (%28,8); PD-L1 ekspresyonu TC < %50 (%71,1).

Çalışma tek başına platin-bazlı kemoterapiye kıyasla IMFINZI + tremelimumab + platin-bazlı kemoterapi ile OS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermişti. Çalışma tek başına platin-bazlı kemoterapiye kıyasla IMFINZI + tremelimumab + platin-bazlı kemoterapi ile PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermişti. Çalışma sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 7: POSEIDON çalışmasının etkililik sonuçları

	Kol1: IMFINZI + tremelimumab + platin-bazlı kemoterapi (n=338)	**Kol 3: Platin-bazlı kemoterapi (n=337)**
OS[a]		
Ölüm sayısı (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Medyan OS (ay) (%95 GA)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
Tehlike oranı (%95 GA)[b]	0,77 (0,650, 0,916)	
p-değeri[c]	0,00304	
PFS[a]		
Olay sayısı (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
Tehlike oranı (%95 GA)[b]	0,72 (0,600, 0,860)	
p-değeri[c]	0,00031	
ORR n (%)[d,e]	130 (38,8)	81 (24,4)
Tam yanıt n (%)	2 (0,6)	0
Kısmi yanıt n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
Medyan DoR (ay) (%95 GA)[d,e]	9,5 (7,2, NR)	5,1 (4,4, 6,0)

[a] 24 Temmuz 2019 veri kesim tarihinde (medyan 10,15 ay takip) PFS analizi. 12 Mart 2021 veri kesim tarihinde OS analizi. Etkililik için istatistiksel anlamlılık sınırı O'Brien Fleming yaklaşımını (Kol 1'e karşılık Kol 3; PFS 0,00735; OS 0,00797; 2 taraflı) belirleyen Lan-Demets alfa fonksiyonu ile belirlenmiştir. PFS RECIST v1.1'e göre BICR ile değerlendirilmiştir.

[b] HR PD-L1, histoloji ve hastalık evresi ile katmanlanan Cox pH modeli kullanılarak elde edilmiştir.

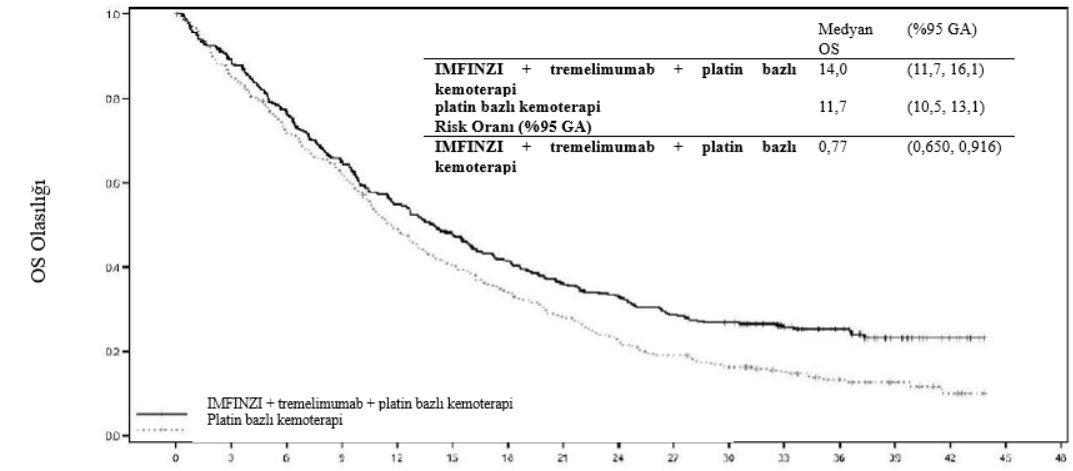
[c] 2-taraflı p değeri PD-L1, histoloji ve hastalık evresi ile katmanlanan long-rank testi ile hesaplanmıştır.

[d] Doğrulanmış Objektif Yanıt.

[e] Post-hoc analiz.

NR=Ulaşılmadı, GA=Güven Aralığı

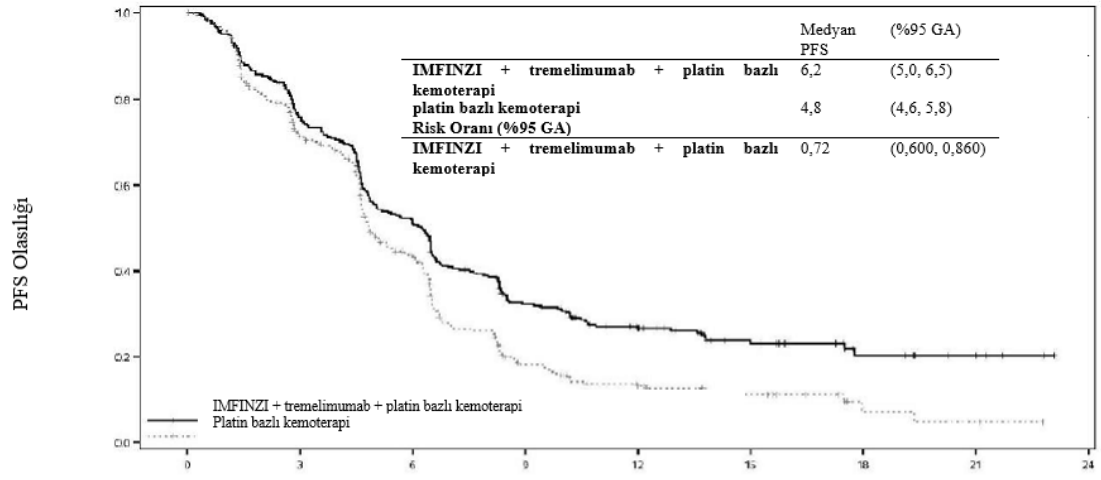
Şekil 8: OS için Kaplan-Meier eğrisi



Risk altındaki hasta sayısı

Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + tremelimumab + platin bazlı kemoterapi	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Platin bazlı kemoterapi	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

Şekil 9: PFS için Kaplan-Meier eğrisi

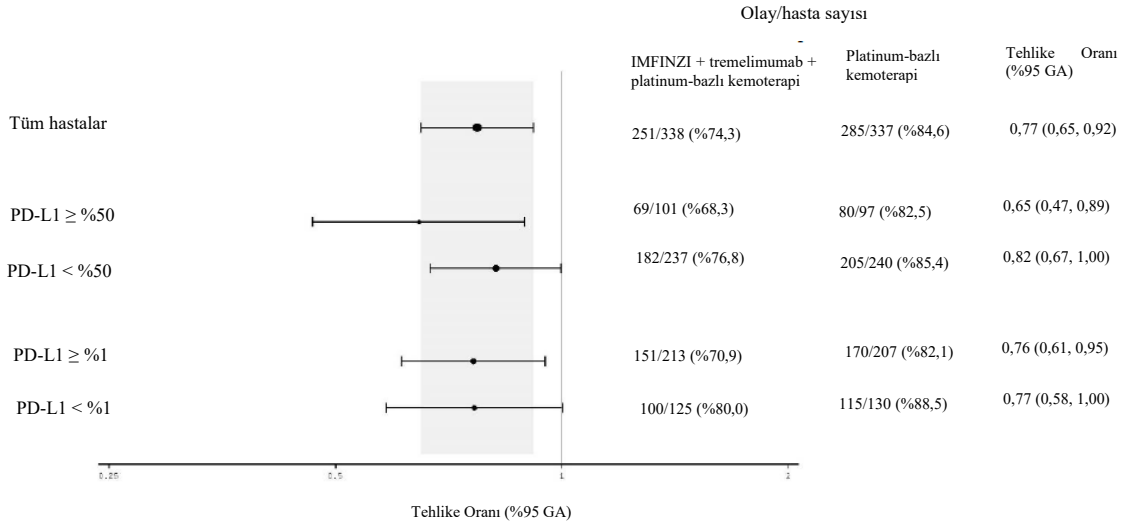


Risk altındaki hasta sayısı

Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + platin bazlı kemoterapi	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platin bazlı kemoterapi	337	219	121	43	23	12	3	2	0

Şekil 10 ön tanımlı alt grup analizlerinde tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS etkililik sonuçlarını özetler.

Şekil 10: Platin-bazlı kemoterapiye kıyasla IMFINZI+tremelimumab+platin-bazlı kemoterapi için PD-L1 ekspresyonuna göre OS grafiği



Yaşlı popülasyon

POSEIDON çalışmasının IMFINZI + tremelimumab + kemoterapi (n=35) ve tek başına platin-bazlı kemoterapi (n=40) kollarına 75 yaş ve üzeri toplam 75 hasta kaydedilmişti. Bu çalışma alt grubunda tek başına platin-bazlı kemoterapiye kıyasla IMFINZI + tremelimumab + kemoterapi kolunda OS için 1,05 (%95 GA: 0,64, 1,71) açıklayıcı HR gözlenmişti. Bu alt grup analizinin açıklayıcı doğası gereği kesin bir çıkarım yapılamaz ama yaşlı hastalarda bu rejim değerlendirilirken dikkatli olunması önerilir.

KHAK – ADRIATIC Çalışması

ADRIATIC tremelimumab ile birlikte veya tremelimumab olmaksızın IMFINZI'nin etkililiği incelemek için tasarlanmış bir çalışmadır. ADRIATIC histolojik veya sitolojik olarak doğrulanmış SE-KHAK (AJCC 8.baskıya göre Evre I ila III) bulunan ve eş zamanlı kemoradyasyon tedavisi progresyon göstermeyen 730 hasta ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok-merkezli bir çalışmadır. Evre I veya II hastalar araştırmacının kararına göre ameliyat edilemez olmalı idi. Hastalar çalışma tedavisinin ilk dozundan önceki 1 ila 42 gün içinde 4 kür platin-bazlı kemoterapi, 6 hafta süre ile günde bir kez 60-66 Gy veya 3 hafta süre ile günde iki kez 45 Gy ile kemoradyasyon tedavisini tamamlamıştı. Hastalar kemoradyasyon tedavisinden sonra ve çalışma tedavisinin ilk dozundan önceki 1 ila 42 gün içinde araştırmacının kararına göre profilaktik kraniyal ışınlama (PCI) alabiliyordu. Hastaların WHO/ECOG performans durumu çalışmaya kayıt sırasında 0 veya 1 olmalı idi.

Aktif veya çalışmanın başlamasından önceki 5 yıl içinde belgelenmiş oto-immün hastalığı bulunan hastalar, aktif primer immün yetmezlik öyküsü bulunan hastalar, Derece ≥ 2 pnömonit veya aktif tüberküloz veya hepatit B veya C veya HIV enfeksiyonu bulunan hastalar ve aktif interstisyel akciğer hastalığı bulunan hastalarçalışmaya dahil edilmedi.. Aynı zamanda mix KHAK ve KHDAK histolojiye sahip hastalar da hariç tutuldu..

Randomizasyon evre (I/II'ye karşı III) ve PCI alma durumuna göre (evet veya hayır) katmanlanmıştı. Hastalar aşağıdaki tedavileri almak üzere 1:1:1 oranında randomize edilmişti:

- Kol 1: 4 kür boyunca 4 haftada bir IMFINZI 1.500 mg + plaseboyu takiben 4 haftada bir IMFINZI 1.500 mg
- Kol 2: 4 kür boyunca 4 haftada bir plasebo + ikinci plaseboyu takiben 4 haftada bir tek plasebo
- Kol 3: 4 kür boyunca 4 haftada bir IMFINZI 1.500 mg + tremelimumab 75 mg'ı takiben 4 haftada bir IMFINZI 1.500 mg.

Her üç tedavi kolunda 600 hasta randomize edildiğinde Kol 3'e randomizasyon tamamlanmıştı ve takip eden 130 hasta 1:1 oranında 4 haftada 1 IMFINZI 1.500 mg veya 4 haftada bir plasebo almak üzere Kol 1 veya 2'ye randomize edilmişti.

Tedavi hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisite veya maksimum 24.aya kadar devam ettirilmişti. Tümör ilk 72 haftada 8 haftada bir, sonrasında 96.haftaya kadar 12 haftada bir ve daha sonra 24 haftada bir değerlendirilmişti.

Demografik özellikler ve başlangıçtaki hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengeli idi. IMFINZI ve plasebo kollarının başlangıçtaki demografik verileri ve hastalık özellikleri aşağıda verilmiştir: erkek (%69,1), yaş ≥ 65 (%39,2), Beyaz (%50,4), Siyah veya Afrikalı Amerikalı (%0,8), Asyalı (%47,5), diğer (%1,3), Hispanik veya Latin (%4,2), aktif sigara kullanıcı (%22,3), eski kullanıcı (%68,5), hiç sigara kullanmamış (%9,2), WHO/ECOG PS 0 (%48,7), WHO/ECOG PS 1 (%51,3), Evre I (%3,6), Evre II (%9,1), Evre III (%87,4).

Randomizasyon öncesinde tüm hastalar platin-bazlı kemoterapi almıştı (%66,2 sisplatin-etoposid, %33,8 karboplatin-etoposid); hastaların %72,1'i günde bir kez RT (%92,4'ü günde bir kez ≥ 60-≤ 66 Gy) almıştı; %27,9'u günde iki kez RT (%96,6'sı günde iki kez 45 Gy) almıştı ve hastaların %53,8'i PCI almıştı. KRT'ye yanıt aşağıdaki şekilde idi: Tam yanıt (%12,3), kısmi yanıt (%73,8), stabil hastalık (%14,0).

Çalışmanın ikili primer sonlanım noktaları plaseboya karşılık IMFINZI için genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) idi. Sekonder etkililik sonlanım noktaları plaseboya karşı IMFINZI için ORR, idi. PFS ve ORR RECIST v1.1'e göre BICR tarafından değerlendirilmişti.

Planlı ara analizde, çalışma plaseboya kıyasla IMFINZI için OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermişti. Bkz. Tablo 8 ve Şekil 11 ve 12.

Tablo 8: ADRIATIC çalışmasında etkililik sonuçları

	Kol 1: IMFINZI (n=264)	**Kol 2: Plasebo (n=266)**
OS[a]		
Ölüm sayısı (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Medyan OS (ay) (%95 GA)[b]	55,9 (37,3, NR)	33,4 (25,5, 39,9)
Tehlike oranı (%95 GA)[c]	0,73 (0,569, 0,928)	
p-değeri[d]	0,01042	
PFS[e]		
Olay sayısı (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)[b]	16,6 (10,2, 28,2)	9,2 (7,4, 12,9)
Tehlike oranı (%95 GA)[f]	0,76 (0,606, 0,950)	
p-değeri[d]	0,01608	

[a] Sansürlenmiş hastalarda medyan OS takip süresi IMFINZI kolunda 37,19 ay ve plasebo 37,24 ay idi.

[b] Kaplan Meier tekniği kullanılarak hesaplanmıştır. Medyan değer için GA Brookmeyer-Crowley yöntemine göre elde edilmiştir.

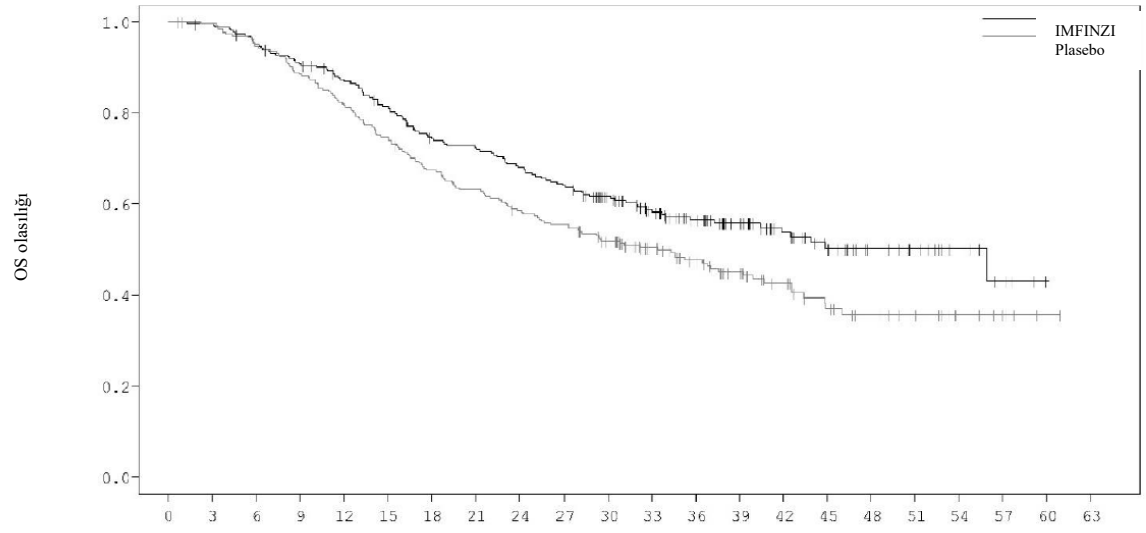
[c] HR analizi katmanlı Cox oransal tehlike modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve 2 taraflı p değeri katmanlı log-rank testine dayanır; her ikisi de PCI uygulamasına göre düzeltilmiştir.

[d] p-değeri önceden planlanan ara analize dayanır. Lan-DeMets alfa harcama fonksiyonu, O'Brien Fleming tip sınır ve gözlenen gerçek olay sayısına göre OS için bildirilen istatistiksel anlamlılık sınırı %4,5 genel alfa ile OS için 0,01679 ve %5 genel alfa ile PFS için 0,02805 idi (Lan and DeMets 1983).

[e] RECIST v1.1'e göre BICR tarafından değerlendirilmiştir.

[f] HR analizi katmanlı Cox oransal tehlike modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve 2 taraflı p değeri katmanlı log-rank testine dayanır; her ikisi de PCI uygulamasına göre düzeltilmiştir.

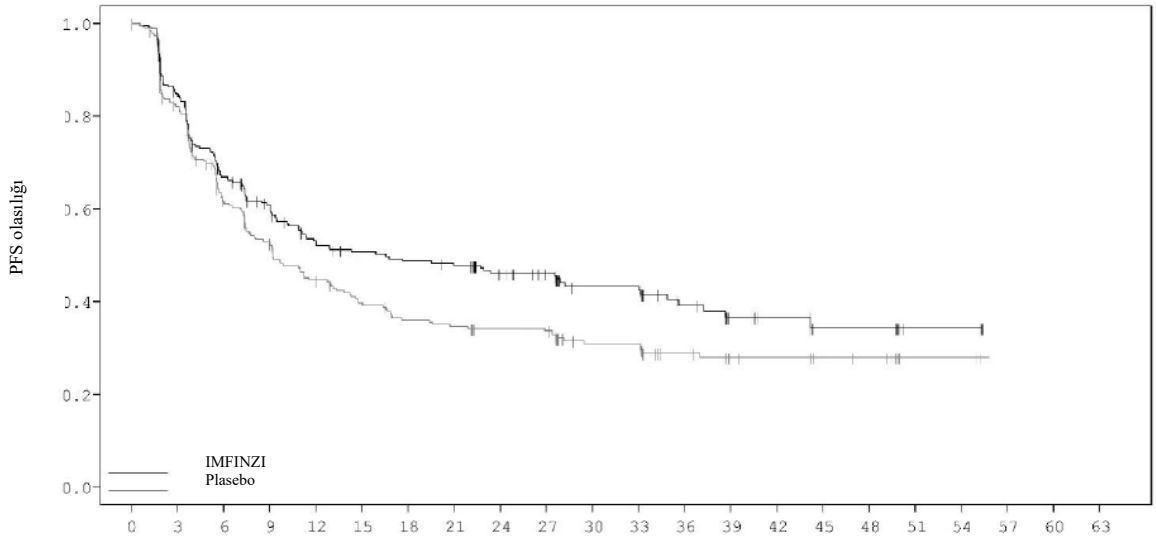
Şekil 11: OS için Kaplan-Meier Eğrisi



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
IMFINZI	264	261	248	236	223	207	189	183	172	162	141	110	90	68	51	39	27	19	11	5	1	0
Placebo	266	260	247	231	214	195	175	164	151	143	123	97	80	62	44	31	23	19	8	5	1	0

Şekil 12: PFS için Kaplan-Meier 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
IMFINZI	264	212	161	135	113	105	101	98	84	78	51	51	33	21	19	10	10	4	4	0	0	0
Placebo	266	208	146	122	100	88	79	76	71	69	47	47	34	23	22	15	14	5	5	0	0	0

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 1.500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposid ile karboplatin ya da sisplatin
- 2. Kol: IMFINZI 1.500 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/m^2) ve her 21 günlük siklusun 1., 2. ve 3. günlerinde intravenöz etoposid (80-100 mg/m^2).

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 ≥ 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 9'da 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 13'de sunulmaktadır.

Tablo 9. 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)

Tablo 9. 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)**
36 ayda OS (%) (%95 GA)			17,6 (13,3, 22,4)	5,8 (3,4, 9,1)
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% 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.

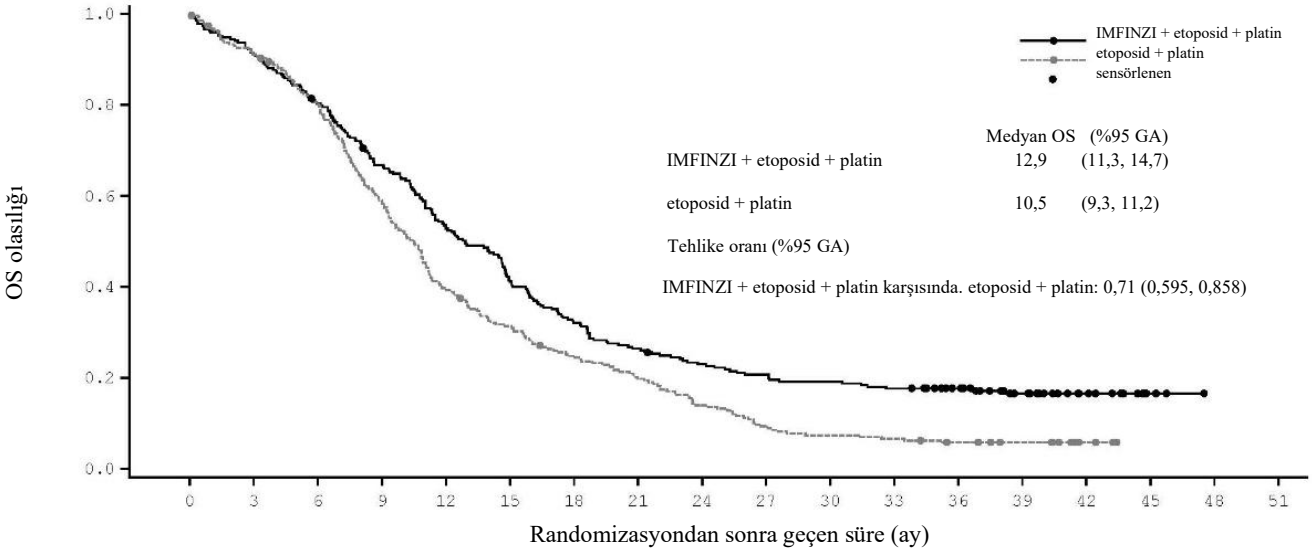
[c] Analiz, 1. kürdeki planlı platin tedavisine (karboplatin veya sisplatin) göre ayarlanan katmanlandırılmış log-sıra testi kullanılarak ve ilişki sıra testleri yaklaşımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

[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] Doğrulanan Objektif Yanıt.

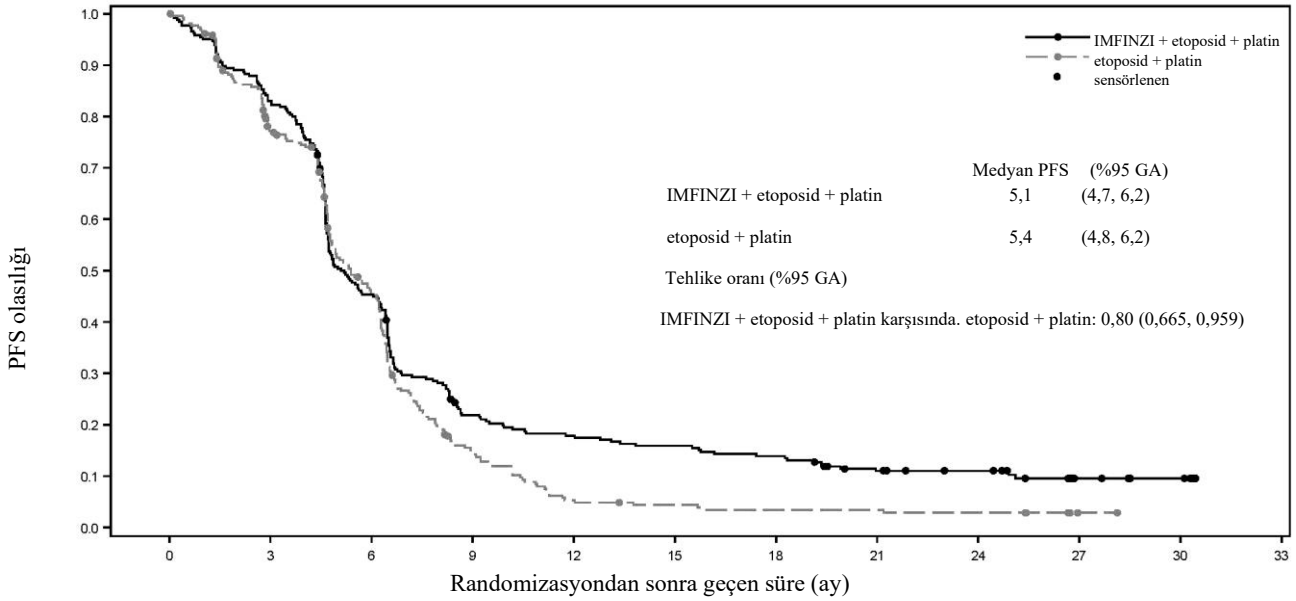
[f] Post-hoc analiz.

Şekil 13. 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 14. 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 kullanımı 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 1.500 mg + gemsitabin 1.000 mg/m^2 ve sisplatin 25 mg/m^2 (her biri 1. ve 8. günlerde uygulanan), ardından hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 4 haftada bir IMFINZI 1.500 mg veya

- Kol 2: Her 3 haftada bir (21 gün) 8 kür kadar 1. günde uygulanan plasebo + gemsitabin 1.000 mg/m^2 ve sisplatin 25 mg/m^2 (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 ≥ %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 10 ve Şekil 15'de 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 10. TOPAZ-1 Çalışması için Etkililik Sonuçları[a]

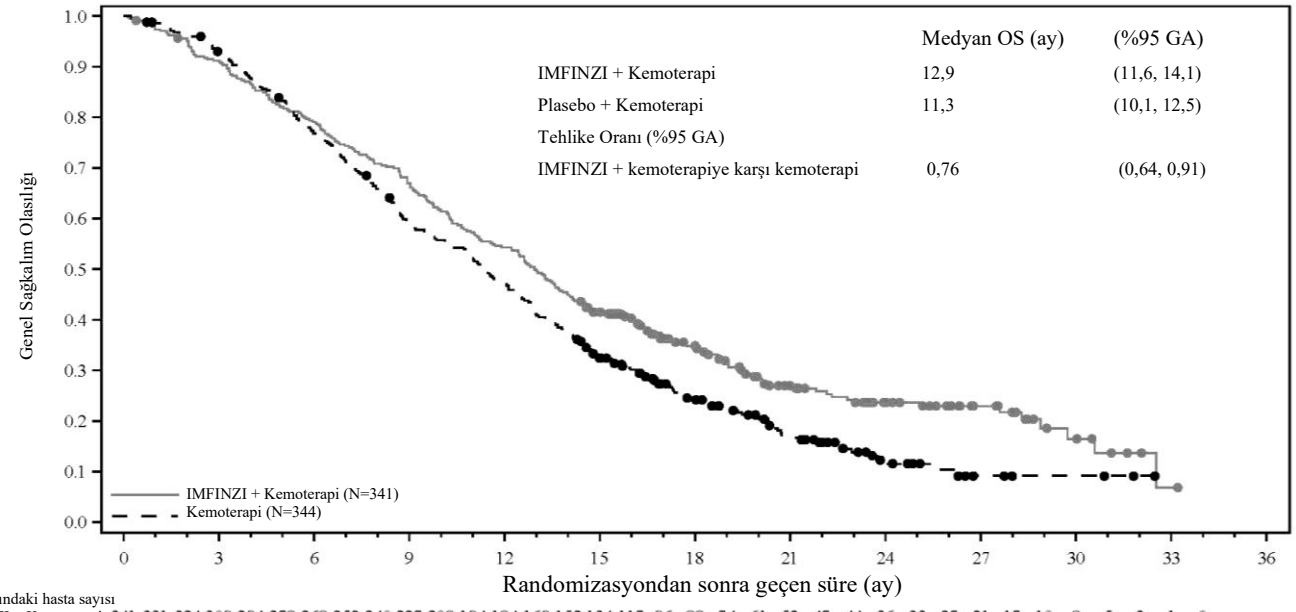
	IMFINZI + gemsitabin ve sisplatin (n=341)	**Plasebo + gemsitabin ve sisplatin (n=344)**
OS		
Ölüm sayısı (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
Medyan OS (ay) (%95 GA)[b]	12,8 (11,1, 14)	11,5 (10,1, 12,5)
HR (%95 GA)[c]	0,80 (0,66, 0,97)	
p-değeri[c,d]	0,021	
Tüm hastalarda medyan takip süresi (ay)	10,2	9,5
PFS		
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] Doğrulanan Objektif Yanıt.

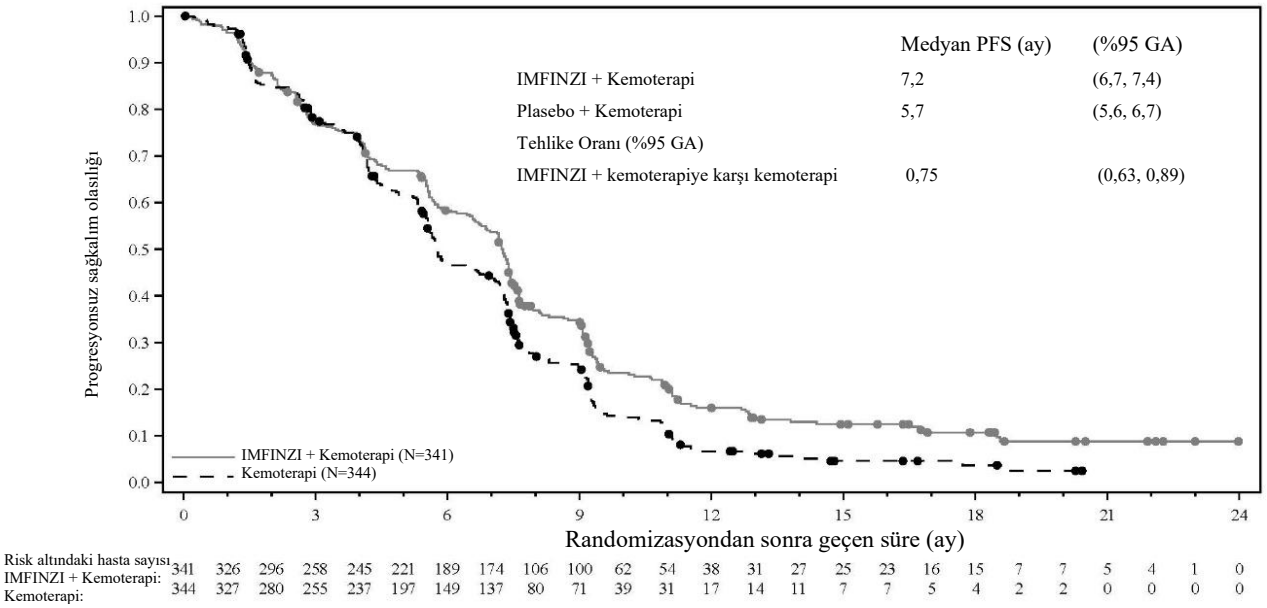
OS için olgunluk %77 olan ara analizden 6,5 ay sonra ek bir planlı OS takip analizi (veri kesim tarihi 25 Şubat 2022) gerçekleştirilmiştir. IMFINZI + kemoterapi, tek başına kemoterapiye kıyasla OS'de iyileşme göstermeye devam etmiştir [HR=0,76, (%95 GA: 0,64, 0,91)] ve medyan takip süresi 12 aya çıkmıştır.

Şekil 15: 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 16: Kaplan-Meier PFS eğrisi, 11 Ağustos 2021 veri kesim tarihinde çıkarımsal (primer) analiz



HCC - HIMALAYA Çalışması

Monoterapi olarak ve 300 mg tek doz tremelimumab ile kombinasyon halinde verilen IMFINZI'nin etkililiği doğrulanmış uHCC bulunan ve daha öncesinde HCC için sistemik tedavi almamış hastalarda yapılan randomize, açık-etiketli, çok-merkezli HIMALAYA çalışmasında araştırılmıştır. Bu çalışmaya Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) Evre C veya B (lokal-bölgesel tedavi için uygun olmayan) ve Child-Pugh Skoru Sınıf A bulunan hastalar dahil edilmişti.

Beyin metastazı veya beyin metastazı öyküsü bulunan hastalar, eş-zamanlı viral hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu bulunan; aktif veya önceki 12 ayda bilinen gastrointestinal kanama bulunan; 6 ay içinde non-farmakolojik girişim gerektiren assit bulunan, tedavinin başlangıcından önceki 12 ay içinde hepatik ensefalopati bulunan; aktif veya geçirilmiş oto-immün veya inflamatuvar bozukluklar bulunan hastalar çalışmadan dışlanmıştı.

Çalışmaya girişten önceki 12 ay içinde aktif veya geçirilmiş Gİ kanaması bulunanlar hariç özefagus varis bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Randomizasyon makrovasküler invazyon (MVI; evet veya hayır); karaciğer hastalığı etiyolojisi (doğrulanmış hepatit B virüs veya doğrulanmış hepatit C virüs veya diğer) ve ECOG performans durumuna (0 veya 1) göre katmanlandırılmıştı. HIMALAYA çalışması 1171 hastayı 1:1:1 oranında aşağıdaki tedavileri almak üzere randomize etmiştir:

- IMFINZI: 4 haftada bir 1.500 mg.

- 300 mg tek doz tremelimumab + 1.500 mg IMFINZI; takiben 4 haftada bir 1.500 mg IMFINZI.
- Günde iki kez sorafenib 400 mg.

Tümör değerlendirmeleri ilk 12 ayda 8 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir gerçekleştirilmişti. Sağ kalım değerlendirmeleri tedavinin sonlandırılmasını takip eden ilk 3 ay boyunca ayda bir kez ve sonrasında 2 ayda bir kez gerçekleştirilmişti.

Primer sonlanım noktası sorafenib ile tek doz tremelimumab ile kombinasyon halinde verilen IMFINZI karşılaştırmasında OS üstünlüğü idi. Sekonder anahtar hedefler sorafenib ile IMFINZI karşılaştırmasında eşdeğerliliği takiben üstünlüğü idi. Diğer sekonder sonlanım noktaları PFS, araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR ve RECIST v1.1'e göre DoR idi.

Demografik karakteristikler ve başlangıç hastalık özellikleri çalışma kolları arasında iyi dengelenmişti. Genel çalışma popülasyonunun başlangıç demografik özellikleri aşağıdadır: erkek (%83,7); yaş < 65 (%50,4); Beyaz (%44,6); Asyalı (%50,7), Siyah veya Afrikalı Amerikalı (%1,7), diğer ırk (%2,3); ECOG PS 0 (%62,6); Child –Pugh Sınıf skoru A (%99,5); makrovasküler invazyon (%25,2); karaciğer dışı yayılım (%53,4); başlangıç AFP < 400 ng/ mL (%63,7); başlangıç AFP ≥ 400 ng/ mL (%34,5), viral etiyoloji; hepatit B (%30,6); hepatit C (%27,2), enfekte olmayan (%42,2); incelenebilir PD-L1 Veri (%86,3), PD-L1 Tümör alan pozitifliği (TAP) ≥ %1 (%38,9), PD-L1 TAP < %1 (%48,3) [Ventana PD-L1 (SP263) testi].

Sonuçlar Tablo 11, Şekil 17 ve Şekil 18'de sunulmuştur.

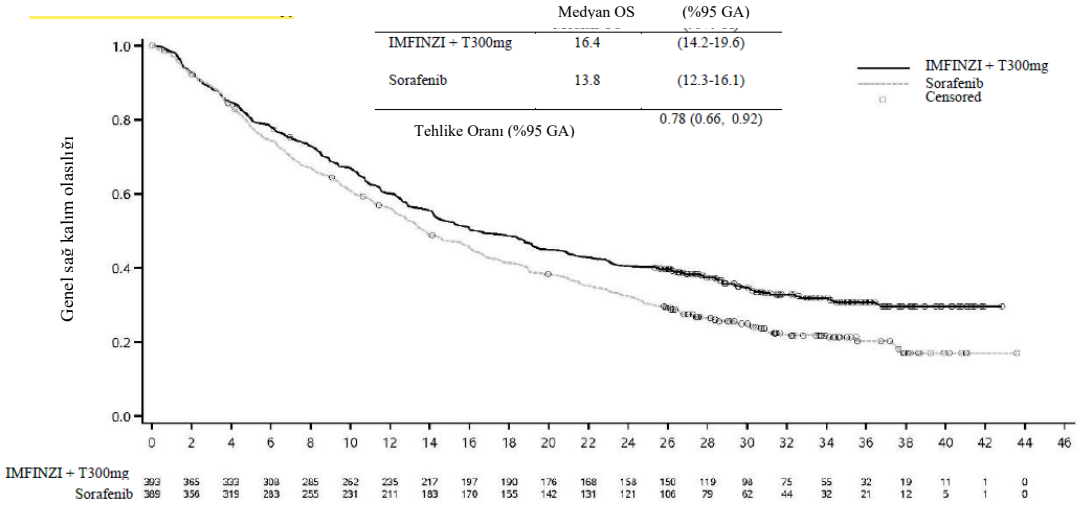
Tablo 11: HIMALAYA çalışmasında sorafenibe kıyasla 300 mg tek doz tremelimumab ile kombinasyon halinde verilen IMFINZI ve monoterapi IMFINZI için etkililik sonuçları

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	**Sorafenib (n=389)**	**IMFINZI (n=389)**
Takip süresi			
Medyan takip[a]	33,2	32,2	32,6
OS			
Ölüm sayısı (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Medyan OS (ay) (%95 GA)	**16,4 (14,2, 19,6)**	**13,8 (12,3, 16,1)**	**16,6 (14,1, 19,1)**
Tehlike Oranı (%95 GA)[b,c]	0,78 (0,66, 0,92)		-
p-değeri[d]	0,0035		-
PFS			
Olay sayısı (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)	3,78 (3,68 – 5,32)	4,07 (3,75 – 5,49)	3,65 (3,19 – 3,75)
Tehlike Oranı (%95 GA)	0,90 (0,77, 1,05)		-
Tehlike Oranı (%95 GA)	-	1,02 (0,88, 1,19)	
ORR			

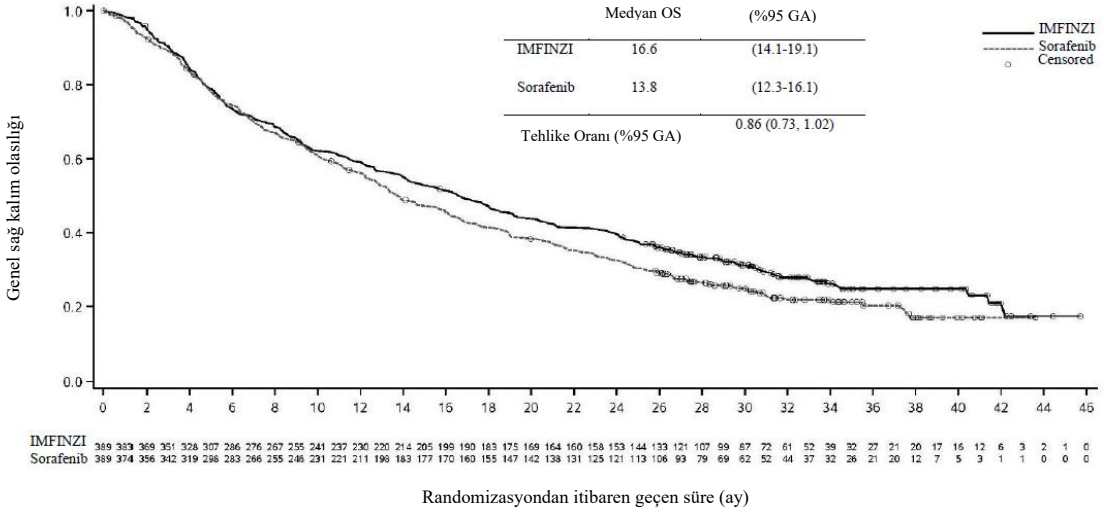
ORR n (%)[f]	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Tam yanıt n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Kısmi yanıt n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
Medyan DoR (ay)	22,3	18,4	16,8

[a] Ters Kaplan-Meier tekniği (kapatma göstergesi ters çevrilerek) kullanılarak hesaplanmıştır.
[b] Tedavi, karaciğer hastalığı etiyolojisi (HBV veya HCV veya diğerleri), ECOG'a (0 veya 1) göre düzeltilen katmanlı COX modeline dayanır.
[c] Tedavi, karaciğer hastalığı etiyolojisi (HBV veya HCV veya diğerleri), ECOG (0 veya 1) ve makrovasküler invazyona (evet veya hayır) göre düzeltilen katmanlı log-rank testi kullanılarak uygulanmıştır.
[d] O'Brien Fleming tip sınır ile Lan-DeMets harcama fonksiyonu ve gözlenen gerçek olay sayısına dayanarak sorafenibe kıyasla IMFINZI + 300 mg tremelimumab için istatistiksel anlamlılık da sınır 0,0398 idi (Lan and DeMets 1983).
[e] O'Brien Fleming tip sınır ile Lan-DeMets harcama fonksiyonu ve gözlenen gerçek olay sayısına dayanan %95,67 güven aralığı kullanılarak HR için (Sorafenibe karşı IMFINZI) eşdeğerlilik sınırı 1,08 idi (Lan and DeMets 1983). Sorafenibe karşı IMFINZI için üstünlük testine dayanan p değeri 0,0674 idi ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı.
[f] Doğrulanmış tam yanıt
GA=Güven aralığı

Şekil 17: 300 mg tek doz tremelimumab ile kombinasyon halinde verilen IMFINZI ile OS için Kaplan-Meier eğrisi



Şekil 18: Monoterapi olarak verilen IMFINZI ile OS için Kaplan-Meier eğrisi



Endometriyum Kanser-DUO-E Çalışması

DUO-E ilerlemiş veya nüks endometriyum kanser bulunan hastalarda platin-bazlı kemoterapi ile kombine durvalumabı takiben olaparib ile kombinasyon halinde veya olaparib olmaksızın durvalumab ile birinci basamak tedavinin araştırıldığı randomize, çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü Faz III çalışmadır. Hastalarda aşağıdaki kategorilerin birine karşılık gelen endometriyum kanser bulunmalıdır: yeni tanı konmuş Evre III hastalık (cerrahi veya tanısal biyopsiyi takiben RECIST 1.1'e göre ölçülebilir hastalık), yeni tanı konmuş Evre IV hastalık (cerrahi veya tanısal biyopsi sonrası hastalık olsun veya olmasın) veya tek başına veya kombinasyonda cerrahi ile kür şansı zayıf nüks hastalık (RECIST 1.1'e göre ölçülebilir veya ölçülebilir olmayan hastalık). Nüks hastalık bulunanlarda sadece adjuvan koşullarda uygulanmışsa ve uygulanan son kemoterapi dozunun tarihi ile takip eden relaps arasında en az 12 ay süre varsa önceki kemoterapiye izin verilmişti. Çalışmaya karsinosarkomlar dahil tüm histolojik tiplerden epitelyal endometriyum karsinom bulunan hastaları dahil edilmişti. endometriyum sarkom bulunan hastalar çalışma dışında bırakılmıştı.

Randomizasyon tümör dokusu yanlış-eşleşme onarımı (MMR) durumuna (sağlam veya kusurlu), hastalık durumuna (nüks veya yeni tanı konmuş) ve coğrafi bölgeye (Asya veya dünyanın geri kalanı) göre sınıflanmıştı. Hastalar 1: 1: 1 oranında aşağıdaki kollardan birine randomize edilmişti:

- Kol 1 (Platin-bazlı kemoterapi): 3 haftada bir durvalumab plasebo ile birlikte maksimum 6 kür olmak üzere 3 haftada bir platin-bazlı kemoterapi (paklitaksel ve karboplatin). Kemoterapi tedavisinin tamamlanmasını takiben objektif hastalık progresyonu bulunmayan hastalar hastalık progresyonuna kadar idame tedavisi olarak 4 haftada bir durvalumab plasebo ve günde iki kez olaparib plasebo tablet almıştı.
- Kol 2 (Platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI): 3 haftada bir 1.120 mg durvalumab ile birlikte maksimum 6 kür olmak üzere haftada bir platin-bazlı kemoterapi (paklitaksel ve karboplatin). Kemoterapi tedavisinin tamamlanmasını takiben objektif hastalık progresyonu bulunmayan hastalar hastalık progresyonuna kadar idame tedavisi olarak 4

haftada bir 1.500 mg durvalumab ve günde iki kez olaparib plasebo tablet almıştı.

- Kol 3 (Platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI+ olaparib (3 haftada bir 1.120 mg durvalumab ile birlikte maksimum 6 kür olmak üzere haftada bir platin-bazlı kemoterapi (paklitaksel ve karboplatin). Kemoterapi tedavisinin tamamlanmasını takiben objektif hastalık progresyonu bulunmayan hastalar hastalık progresyonuna kadar idame tedavisi olarak 4 haftada bir 1.500 mg durvalumab ve günde iki kez300 mg olaparib plasebo tablet almıştı.

Hastalık progresyonu dışında bir neden ile herhangi bir ürünü (olaparib/plasebo veya IMFINZI/plasebo) bırakan hastalar toksisite değerlendirmeleri ve araştırmacının kararına göre uygun bulunursa diğer ürün ile tedaviye devam edebiliyordu.

Tedaviye RECIST v1-1-tanımlı hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmişti. Tümör durumu randomizasyondan sonraki ilk 18 hafta boyunca 9 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir değerlendirilmişti.

Primer sonlanım noktası araştırmacı tarafından RECIST 1.1 kullanılarak değerlendirilen PFS idi. Sekonder sonlanım noktaları OS, ORR veya DoR idi.

Çalışma ITT popülasyonunda platin-bazlı kemoterapiye kıyasla platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib ile tedavi edilen hastalar (HR: 0,55; %95 GA: 0,43 ila 0,69; $p \leq 0,0001$) ve platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI ile tedavi edilen hastalar (HR: 0,71; %95 GA: 0,57 ila 0,89; p=0,003) PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. PFS analizi tarihinde, ara OS verileri %28 matüriteye sahip olup 718 hastanın 199'unda olay gözlenmişti.

Yanlış-eşleşme onarım (MMR) durumu MMR immünohistokimya paneli ile merkezi olarak belirlenmiştir. Çalışmada randomize edilen toplam 718 hastanın 575'inde (%80) MMR-sağlam (pMMR) tümör durumu ve 143'ünde (%20) MMR-kusurlu (dMMR) tümör durumu mevcuttu.

MMR-kusurlu (dMMR) endometriyum kanser bulunan hastalar
dMMR tümör durumuna sahip hastalarda demografik ve başlangıç özellikleri genellikle dengeli idi. Üç kolda başlangıçtaki demografik özellikler aşağıda sunulmuştur: medyan yaş 62 yıl (aralık: 34 ila 85); %41'i 65 yaş veya üzeri; %1,5'i 75 yaş veya üzeri; %62'si Beyaz, %29'u Asyalı ve %2'si Siyah veya Afrikalı Amerikalı. Hastalık özellikleri aşağıda sunulmuştur: ECOG PS 0 (%58) veya 1 (%42), %46'sında yeni tanı konmuş hastalık ve %54'ünde nüks hastalık. Histolojik alt tipler endometroid (%83), miks epitelyal (%5), seröz (%3), karsinosarkom (%3), farklılaşmamış (%2) ve diğer (%3) idi.

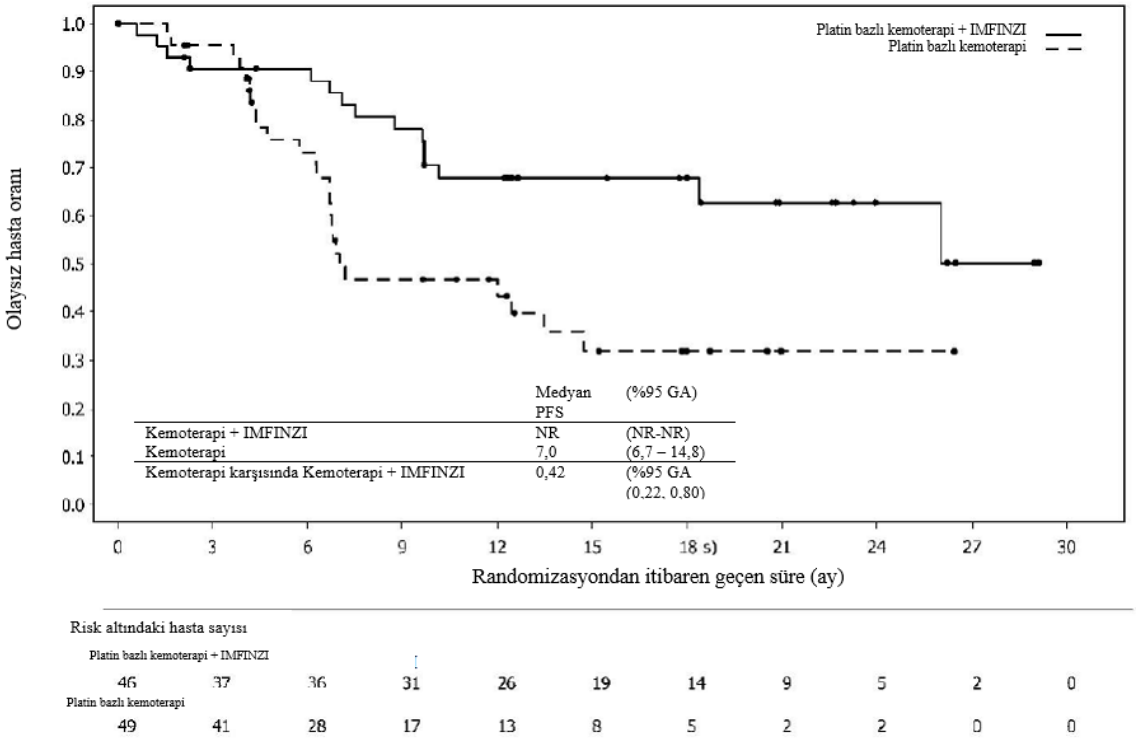
dMMR tümör durumuna sahip hastaların sonuçları Tablo 12 ve Şekil 19da özetlenmiştir. Kapatılan, dMMR tümör durumuna sahip hastalarda medyan takip süresi platin bazlı kemoterapi + IMFINZI kolunda 15,5 ay ve platin bazlı kemoterapi kolunda 10,2 ay idi. PFS analizi tarihinde, ara OS verileri %26 matüriteye sahip olup platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI ve platin-bazlı kemoterapi ile tedavi edilen 95 hastanın 25'inde olay gözlenmişti.

Tablo 12 DUO-E Çalışmasının Etkililik Sonuçları (dMMR tümör durumuna sahip hastalar)

	Platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI N=46	**Platin bazlı kemoterapi N=49**
PFS[a,b]		
Olay sayısı (%)	15 (32,6)	25 (51,0)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)[c]	NR (NR, NR)	7,0 (6,7, 14,8)
HR (%95 GA)	0,42 (0,22, 0,80)	-
OS[b]		
Olay sayısı (%)	7 (15,2)	18 (36,7)
Medyan OS (ay) (%95 GA)	NR (NR, NR)	23,7 (16,9, NR)
HR (%95 GA)	0,34 (0,13, 0,79)	-
ORR[b]		
ORR[d] n (%)	30 (71,4)	17 (40,5)
DoR[b]		
Medyan DoR (ay) (%95 GA)[c]	NR (NR, NR)	10,5 (4,3, NR)

[a]Araştırmacı tarafından değerlendirilen
[b]Sonuçlar ilk ara analize dayanır (DCO: 12 Nisan 2023).
[c]Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplanmıştır.
[d]Yanıt:Tam veya kısmı yanıt olarak doğrulanan en iyi objektif yanıt. Başlangıçta ölçülebilir hastalık bulunan tedavi grubundaki hastaların sayısına dayanır (platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI kolunda, N=42; platin-bazlı kemoterapi kolunda N=42)
GA=Güven aralığı; HR= Risk oranı; NR= Ulaşılamadı.

Şekil 19. DUO-E Çalışmasında PFS için Kaplan-Meier grafiği (dMMR tümör durumuna sahip hastalar)



MMR-sağlam (pMMR) endometriyum kanser bulunan hastalar
PMMR tümör durumuna sahip hastalarda demografik ve başlangıç özellikleri genellikle dengeli idi. Üç kolda başlangıçtaki demografik özellikler aşağıda sunulmuştur: medyan yaş 64 yıl (aralık: 22 ila 86); %48'i 65 yaş veya üzeri; %8'i 75 yaş veya üzeri; %56'sı Beyaz, %30'u Asyalı ve %6'sı Siyah veya Afrikalı Amerikalı. Hastalık özellikleri aşağıda sunulmuştur: ECOG PS 0 (%69) veya 1 (%31), %47'sinde yeni tanı konmuş hastalık ve %53'ünde nüks hastalık. Histolojik alt tipler endometrioid (%54), seröz (%26), karsinosarkom (%8), miks epitelyal (%4), berrak hücreli (%3), farklılaşmamış (%2), müsinöz (<%1) ve diğer (%3) idi.

pMMR tümör durumuna sahip hastalardaki sonuçlar Tablo 13 ve Şekil 20'de özetlenmiştir. Kapatılan pMMR tümör durumuna sahip hastalarda medyan takip süresi platin bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib kolunda 15,2 ay ve platin bazlı kemoterapi kolunda 12.8 ay idi.

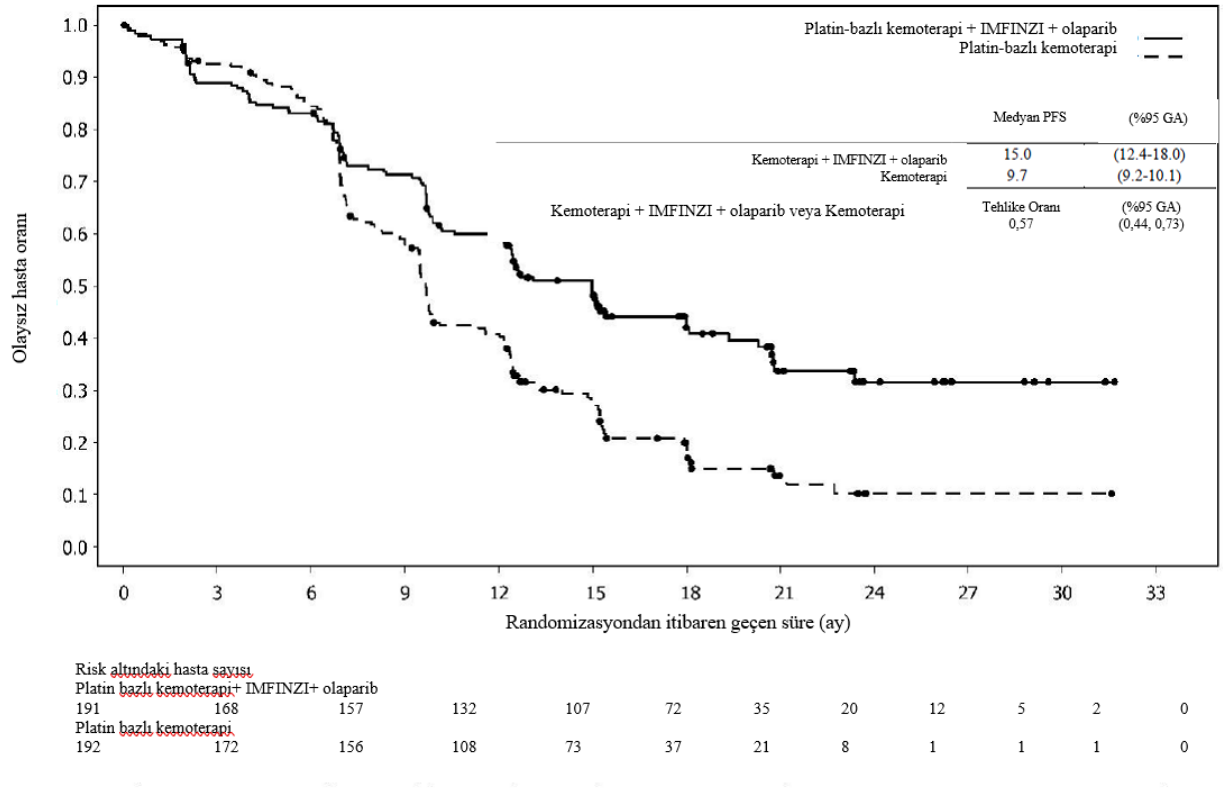
PFS analizi tarihinde, ara OS verileri %29 matüriteye sahip olup platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib ile tedavi edilen 383 hastanın 110'unda olay gözlenmişti.

Tablo 13. DUO-E Çalışmasının Etkililik Sonuçları (pMRR tümör durumuna sahip hastalar)

	Platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib N=191	**Platin bazlı kemoterapi N=192**
PFS[a,b]		
Olay sayısı (%)	108 (56,5)	148 (77,1)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)	15,0 (12,4, 18,0)	9,7 (9,2, 10,1)
HR (%95 GA)	0,57 (0,44, 0,73)	-
OS[b]		
Olay sayısı (%)	46 (24,1)	64 (33,3)
Medyan OS (ay) (%95 GA)	NR (NR, NR)	25,9 (25,1, NR)
HR (%95 GA)	0,69 (0,47, 1,00)	-
ORR[b]		
ORR[d] n (%)	90 (61,2)	92 (59,0)
DoR[b]		
Medyan DoR (ay) (%95 GA)[c]	18,7 (10,5, NR)	7,6 (7,1, 10,2)

[a]Araştırmacı tarafından değerlendirilen
[b]Sonuçlar ilk ara analize dayanır (DCO: 12 Nisan 2023).
[c]Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplanmıştır.
[d]Yanıt:tam veya kısmı yanıt olarak doğrulanan en iyi objektif yanıt. Başlangıçta ölçülebilir hastalık bulunan tedavi grubundaki hastaların sayısına dayanır (platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI kolunda, N=147; platin-bazlı kemoterapi kolunda N=156)
GA=Güven aralığı; HR=Risk oranı; NR=Ulaşılamadı.

Şekil 20: DUO-E çalışmasında (pMMR tümör durumuna sahip hastalar) PFS için Kaplan-Meier eğrisi



Tümör durumu pMMR olan hastalarda, platin-bazlı kemoterapi koluna kıyasla platin-bazlı kemoterapi + IMFINZI + olaparib kolunda PFS için HR PD-L1 ekspresyonu pozitif hastalarda (236/383; %62) 0,44 (%95 GA: 0,31, 0,61) ve PD-L1 ekspresyonu negatif hastalarda (140/383; %37) 0,87 (%95 GA: 0,59, 1,28) idi. PD-L1 ekspresyon pozitifliği tümör pozitif alan (TAP) ≥ %1 olarak tanımlanmıştı.

Kas invaziv mesane kanseri (MIBC)– NIAGARA Çalışması

NIAGARA, MIBC hastalarında, gemsitabin ve sisplatin ile kombinasyon halindeki neoadjuvan IMFINZI'nin ardından uygulanan adjuvan IMFINZI monoterapisinin etkililiğini değerlendirmek üzere tasarlanmış randomize, açık etiketli, çok merkezli bir Faz III çalışmaydı. Çalışmada, radikal sistektomi adayı olan ve MIBC tedavisi için daha önce sistemik kemoterapi veya immün aracılı tedavi almamış, klinik tümör evresi T2-T4aN0/1M0 olan 1.063 hasta randomize edilmiştir. Çalışmaya saf ürotelyal olmayan histoloji, herhangi bir küçük hücreli histoloji ve ürotelyumun primer mesane dışı (yani üreter, üretral veya renal pelvis) kanseri, aktif veya önceden belgelenmiş otoimmün hastalığı, aktif tüberküloz veya hepatit B veya C veya HIV enfeksiyonu olan ya da fizyolojik dozlarda veya ön ilaç tedavisi olarak kullanıldığında sistemik kortikosteroidler hariç durvalumabın ilk dozundan sonraki 14 gün içinde immüno-supresif ilaç tedavisi gören hastalar dahil edilmemiştir.

Randomizasyon, > T2N0'a karşı T2N0 klinik tümör evresi (T2N1, T3 ve T4a dahil), renal fonksiyon (yeterli renal fonksiyon: [CrCl] ≥ 60 mL/dak. kreatinin klirensi karşısında sınır renal fonksiyon: CrCl ≥ 40 mL/dak ila < 60 mL/dak) ve PD-L1 ekspresyonu (düşük/negatif karşısında yüksek) durumuna göre katmanlandırılmıştır. Hastalar perioperatif IMFINZI ile neoadjuvan kemoterapi (1. Kol) veya tek başına neoadjuvan kemoterapi (2. Kol) alacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir:

- 1. Kol (IMFINZI + kemoterapi): ameliyattan önce 4 kür boyunca her 3 haftada bir IMFINZI 1.500 mg + gemsitabin 1.000 mg/m^2 ve sisplatin 70 mg/m^2, ardından ameliyattan sonra 8 kür boyunca her 4 haftada bir IMFINZI 1.500 mg veya
- 2. Kol (Kemoterapi): Ameliyat sonrası tedavi olmaksızın, amelyat öncesi 4 kür boyunca her 3 haftada bir gemsitabin 1.000 mg/m^2 ve sisplatin 70 mg/m^2.

Sınırda böbrek fonksiyonu olan hastalara her kürün 1. ve 8. günlerinde 35 mg/m^2 bölünmüş sisplatin dozu verilmiştir.

Başlangıçta ve neoadjuvan tedavi tamamlandıktan sonra (ameliyat öncesinde) RECIST 1.1 tümör değerlendirmesi yapılmıştır. Ameliyattan sonra, RECIST 1.1 tümör değerlendirmeleri ilk 24 ay boyunca her 12 haftada bir, ardından 36 ay boyunca her 24 haftada bir ve daha sonra progresyona, çalışma sonuna veya ölüme kadar her 52 haftada bir yapılmıştır.

Primer sonlanım noktaları körleştirilmiş merkezi patoloji incelemesi ile patolojik tam yanıt (pCR) ve körleştirilmiş bağımsız merkezi inceleme (BICR) değerlendirmesini kapsayan olaysız sağkalımdı (EFS). Genel sağkalım (OS) kilit bir sekonder sonlanım noktasıydı.

Demografik özellikler ve başlangıçtaki hastalık özellikleri 1. Koldaki 533 hasta ve 2. Koldaki 530 hasta arasında genel olarak dengeliydi. Başlangıçtaki demografik özellikler şöyleydi: erkek (%81,8), yaş <65 (%46,9), beyaz (%67), Asyalı (%27,9), Siyah veya Afrikalı Amerikalı (%0,9), diğer (%0,8), İspanyol ya da Latin (%8,0) ve ECOG PS 0 (%78) ve PS 1 (%22). Hastalık karakteristikleri aşağıdaki gibiydi: Tümör Evresi T2N0 (%40,3) ve > T2N0a (%59,7), bölgesel lenf düğümleri N0 (%94,5) ve N1 (%5,5), yeterli böbrek fonksiyonu (%81,1) ve sınırda böbrek fonksiyonu (%18,9) ile PD-L1 ekspresyon durumu yüksek (%73,1) ve düşük/negatif (%26,9). Histolojik alt tipler arasında ürotelyal karsinom (%84,5), skuamöz diferansiyasyonlu ürotelyal karsinom (%8,2), varyant histolojili ürotelyal karsinom (%5,0) ve glandüler diferansiyasyonlu ürotelyal karsinom (%2,4) bulunuyordu.

Genel popülasyonda, 1. Koldaki 469 (%88,0) ve Kol 2'deki 441 (%83,2) hastaya radikal sistektomi uygulanmıştır.

Sonuçlar, Tablo 14, Şekil 21 ve Şekil 22'de sunulmaktadır.

Tablo 14: NIAGARA Çalışması için Etkililik Bulguları

	IMFINZI + kemoterapi (N=533)	**Kemoterapi (N=530)**
EFS[a]		
Olay sayısı (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
Medyan EFS (ay) (%95 GA)[b]	NR (NR, NR)	46,1 (32,2, NR)
HR (%95 GA)[c]	0,68 (0,56, 0,82)	
2 taraflı p-değeri[d,e]	< 0,0001	
pCR[f]		
Yanıt veren hasta sayısı	180	137
Yanıt oranı ,% (%95 GA)[g]	33,8 (29,8, 38,0)	25,8 (22,2, 29,8)
Risk oranı (%95 GA)[h]	1,49 (1,14, 1,96)	
2 taraflı p-değeri[h]	0,0038	
OS[a]		
Olay sayısı (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Medyan OS (ay) (%95 GA)[b]	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (%95 GA)[c]	0,75 (0,59, 0,93)	
2 taraflı p-değeri[d,e]	0,0106	

[a] Sonuçlar, çalışmanın başlamasından 68 ay sonra gerçekleştirilen önceden planlanmış ara analize (DCO: 29 Nisan 2024) dayanmaktadır.

[b] Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplanmıştır.

[c] Katmanlandırma faktörleri olarak tümör evresi [> T2N0 karşısında T2N0], böbrek fonksiyonu [sınırdakine karşı yeterli] ve PD-L1 durumu [düşük/negatif karşısında yüksek] ile katmanlandırılmış Cox orantısal tehlike modeline dayanarak.

[d] Katmanlandırma faktörleri olarak tümör evresi [> T2N0 karşısında T2N0], böbrek fonksiyonu [sınırdakine karşı yeterli] ve PD-L1 durumu [düşük/negatif karşısında yüksek] ile katmanlandırılmış log-sıra testine dayanarak.

[e] Primer etkililik sonlanım noktaları olan pCR oranı, EFS ve kilit sekonder sonlanım noktası OS için istatistiksel anlamlılık açıklama sınırı, alfa-geniş kapsamlı geri dönüşüm stratejisi ile çoklu test prosedürü kullanılarak belirlenmiştir. Ara analizde EFS ve OS'ye atanan alfa, O'Brien Fleming yaklaşımının kullanıldığı Lan-DeMets alfa harcama fonksiyonuna dayanıyordu (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, 2 taraflı)

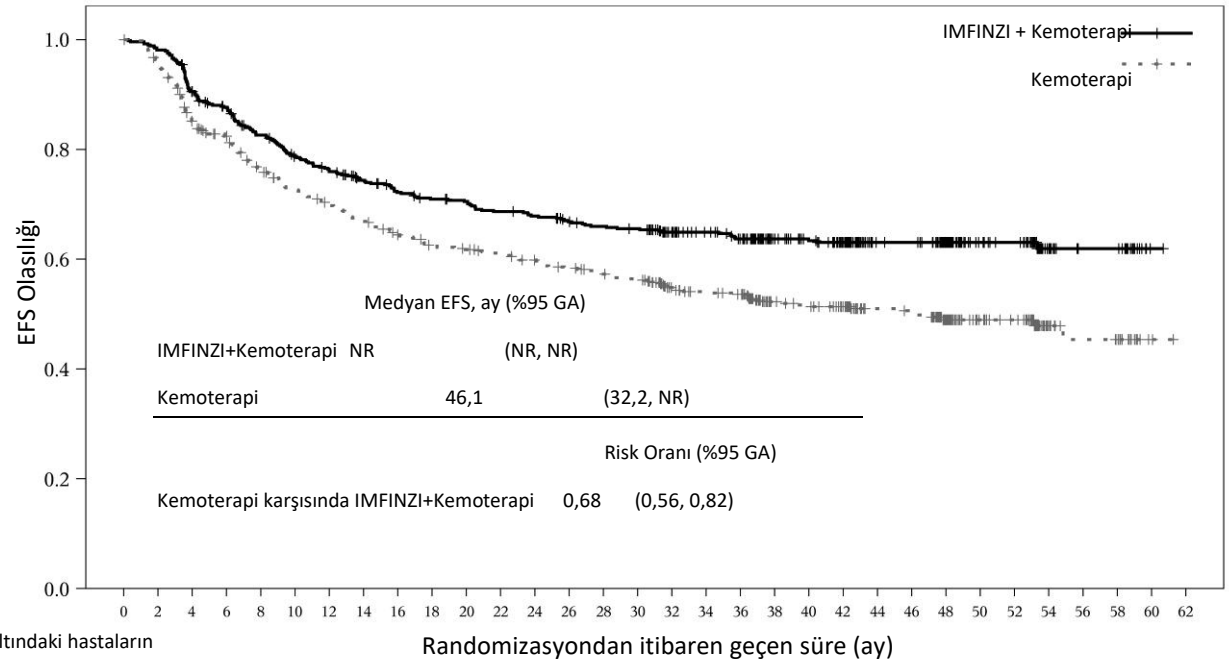
[f] Nihai pCR analizine (DCO: 14 Ocak 2022) dayanır.

[g] GA, Clopper Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

[h] Katmanlandırma faktörleri (böbrek fonksiyonu [sınırdakine karşı yeterli], tümör evresi [> T2N0 karşısında T2N0] ve her IVRS için PD-L1 durumu [düşük/negatif karşısında yüksek]) için ayarlanmış lojistik regresyon kullanılarak elde edilmiştir.

GA= Güven Aralığı; HR= Risk Oranı; NR= Ulaşılamadı

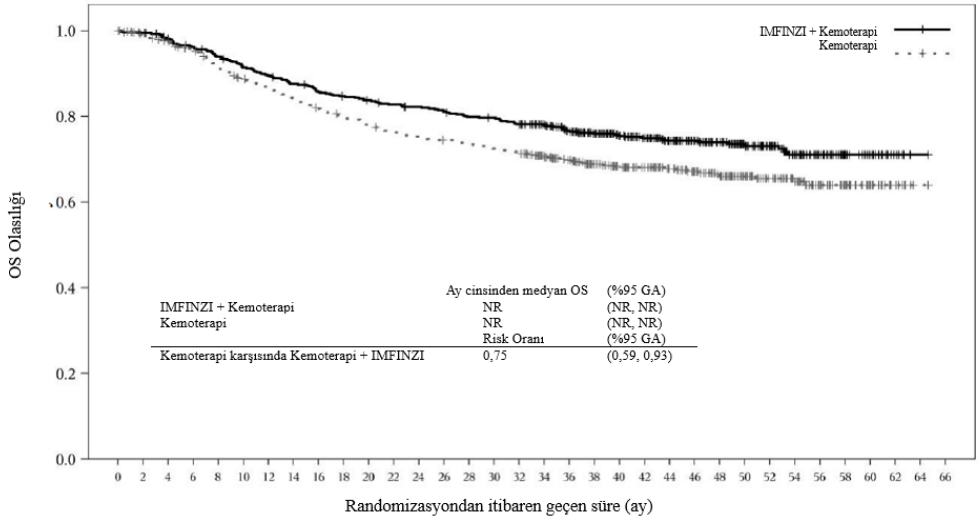
Şekil 21. Kaplan-Meier EFS Eğrisi



Risk altındaki hastaların sayısı:

IMFINZI+Kemoterapi	533	519	475	454	424	401	386	370	356	348	344	335	330	321	315	312	282	269	255	214	202	180	141	140	115	86	81	32	20	20	1	0
Kemoterapi	530	498	437	416	381	358	343	328	313	300	296	288	281	273	264	259	228	219	214	177	172	159	132	129	94	69	62	24	18	16	2	0

Şekil 22. Kaplan-Meier OS Eğrisi



Risk altındaki hasta sayısı

IMFINZI + Kemoterapi	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	423	418	410	408	400	375	349	321	295	271	238	207	182	152	125	96	68	34	21	7	1	0
Kemoterapi	530	516	507	490	467	450	438	425	413	402	392	383	378	373	368	363	358	334	311	281	259	239	215	194	174	141	113	90	60	38	21	10	2	0

Alt grup analizi
Tümör evresine göre yapılan bir keşifsel analizde, EFS HR değeri klinik evresi >T2N0 (N=635) olan hasta alt grubunda 0,61 (%95 GA: 0,48, 0,78) ve klinik evresi T2N0 (N=428) olan hasta alt grubunda 0,81 (%95 GA: 0,60, 1,10) şeklindeydi. OS HR değeri ise klinik evresi > T2N0 olan hasta alt grubunda 0,67 (%95 GA: 0,50, 0,89) ve klinik evresi T2N0 olan hastalarda 0,89 (%95 GA: 0,62, 1,29) şeklindeydi.

Pediatrik popülasyon
Çocuklar ve 18 yaş altı ergenlerde tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI'nin etkililik ve güvenliliği ortaya konmamıştır. Çalışma D419EC00001 ilerlemiş malign solid tümör (primer santral sinir sistemi tümörleri hariç) bulunan, hastalık progresyonu gösteren ve standart tedavi bulunmayan pediyatrik hastalarda tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI'yi takiben IMFINZI monoterapisinin güvenlilik, etkililik ve farmakokinetiğinin araştırıldığı çok-merkezli, açık-etiketli doz bulma ve doz genişletme çalışmasıdır. Çalışmaya aşağıdaki primer tümör kategorilerine sahip, 1-17 yaş arası 50 pediyatrik hasta kaydedilmiştir: nöroblastom, solid tümör ve sarkom. Hastalar 4 siklus boyunca 4 haftada bir intravenöz yoldan 1 mg/kg tremelimumab ile kombinasyon halinde 20 mg/kg IMFINZI veya 1 mg/kg tremelimumab ile kombinasyon halinde 30 mg/kg IMFINZI'yi takiben 4 haftada bir IMFINZI monoterapisi almıştır. Doz arama fazında IMFINZI ve tremelimumab kombinasyon tedavisini tek siklus IMFINZI monoterapisi takip etmişti; bununla birlikte, bu fazda 8 hasta tremelimumab almadan tedaviyi bırakmıştı. Bu yüzden, çalışmaya kaydedilen 50 hastanın 42'si tremelimumab ile kombinasyon halinde IMFINZI ve 8 hasta sadece IMFINZI almıştı. Doz genişletme fazında, incelenebilir yanıt analiz setinde %5 ORR (1/20) bildirilmişti. Erişkinlerde IMFINZI ve tremelimumab için bilinen güvenlilik profiline kıyasla yeni güvenlik sinyali gözlenmemişti. Pediyatrik kullanımına ilişkin bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Durvalumab farmakokinetiği (FK) tek ajan olarak, kemoterapi ile kombinasyonda, tremelimumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyonda, tremelimumab ile kombinasyonda ve platin-bazlı kemoterapi ile IMFINZI kombinasyonunu takiben olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI için incelenmiştir.

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

Biyotransformasyon:
IMFINZI, IgG1 alt sınıfına dahil bir immünoglobülindir ve bu nedenle metabolize edilmez. Bunun yerine IMFINZI, endojen IgG moleküllerine benzer şekilde, retiküloendotelyal 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. Tek ajan olarak, kemoterapi ile kombinasyonda, tremelimumab ve platin-bazlı kemoterapi ile kombinasyonda, tremelimumab ile kombinasyonda, platin-bazlı kemoterapi ile IMFINZI kombinasyonunu takiben olaparib ile kombinasyon halinde IMFINZI rejimlerinde durvalumab FK'leri arasında klinik olarak anlamlı fark yoktu. Durvalumab için primer eliminasyon yolakları retiküloendotelyal sistem üzerinden protein katabolizması veya hedef-aracılı atılımdır.

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 değerin 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.

Pediyatrik popülasyon

Tremelimumab ile kombinasyon halinde durvalumabın PK'sı D419EC0001 çalışmasında 1 ila 17 yaş arası 50 pediyatrik hastada araştırılmıştır. Hastalar 4 siklus boyunca 4 haftada bir intravenöz yoldan 1mg/kg tremelimumab ile kombinasyon halinde 20 mg/kg durvalumab veya 1 mg/kg tremelimumab ile kombinasyon halinde 30 mg/kg durvalumabı takiben 4 haftada bir monoterapi olarak durvalumab almıştır. Popülasyon PK analizine göre, ≥ 35 kg vücut ağırlığına sahip olup 4 haftada bir 20 mg/kg durvalumab alan pediyatrik hastalarda durvalumab sistemik maruziyeti 4 haftada bir 20 mg/kg durvalumab alan erişkinlerdeki maruziyete benzer iken 4 haftada bir 30 mg/kg durvalumab alan pediyatrik hastalarda (≥ 35 kg) maruziyet 4 haftada bir 20 mg/kg durvalumab alan erişkinlerdeki maruziyetten yaklaşık 1,5 kat daha yüksekti. < 35 kg vücut ağırlığına sahip olup 4 haftada bir 30 mg/kg durvalumab alan pediyatrik hastalarda sistemik maruziyet 4 haftada bir 20 mg/kg durvalumab alan erişkinlerdeki maruziyet ile benzerdi.

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 doğuma 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 (bitkisel kaynaklı)
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
2ºC - 8ºC 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
2ºC - 8ºC 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

Gri renkli klorobütil elastomerik tıpa ve gri alüminyum flip-off contalı Tip 1 cam flakon içindeki 10 mL (toplam 500 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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

- Müstahzarı partikül madde ve renk bozukluğuna karşı görsel olarak inceleyiniz. IMFINZI™ berrak ile opak arası, renksiz ila hafif sarı renkli çözeltidir. Eğer çözelti 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 çözeltiyi karıştırınız. Seyreltilmiş çözeltinin nihai konsantrasyonu 1 mg/mL ila 15 mg/mL arasında olmalıdır. Çözeltiyi dondurmayınız 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 hattan 1 saat boyunca intravenöz yoldan uygulayınız.
- Aynı infüzyon hattından başka ilaçları birlikte uygulamayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Şişli-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

19.01.2026