Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall-Imfinzi, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/004771/II/0069) jiġu enfasizzati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/imfinzi>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMFINZI 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg durvalumab.

Kunjett wieħed ta’ 2.4 ml ta’ konċentrat fih 120 mg ta’ durvalumab.

Kunjett wieħed ta’ 10 ml ta’ konċentrat fih 500 mg ta’ durvalumab.

Durvalumab jiġi prodott f’ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) permezz ta’ teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal ftit safra, mingħajr partikuli viżibbli. Is-soluzzjoni għandha pH ta’ madwar 6.0 u ożmolalità ta’ madwar 400 mOsm/kg.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Kanċer tal-Pulmun b’Ċelloli Mhux Żgħar (NSCLC)

IMFINZI f’kombinazzjoni ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu bħala kura neoaġġuvanti, segwit minn IMFINZI bħala monoterapija bħala kura awżiljarja, huwa indikat għat-trattament ta’ adulti b’NSCLC resezzjonabbli b’riskju għoli ta’ rikorrenza u l-ebda mutazzjoni EGFR jew arranġament mill-ġdid ta’ ALK (għall-kriterji tal-għażla, ara sezzjoni 5.1).

IMFINZI bħala monoterapija huwa indikat għall-kura ta’ adulti b’kanċer tal-pulmun lokalment avvanzat, li ma jistaxjitneħħa b’operazzjoni, b’ċelloli mhux żgħar (NSCLC, nonsmall cell lung cancer) fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 fuq ≥ 1% taċ-ċelloli tat-tumuri u li l-marda tagħhom ma pprogressatx wara terapija ta’ kimoradjazzjoni bbażata fuq il-platinu (ara s-sezzjoni 5.1).

IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta’ adulti b’NSCLC metastatiku bl-ebda mutazzjoni EGFR jew mutazzjoni pożittiva ALK ta’ sensitizzazzjoni.

Kanċer tal-Pulmun b’Ċelloli Żgħar (SCLC)

IMFINZI bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta’ adulti b’kanċer tal-pulmun b’ċelloli żgħar ta’ stadju limitat (LS-SCLC, limited-stage small cell lung cancer) li l-marda tagħhom ma pprogressatx wara terapija ta’ kimoradjazzjoni bbażata fuq il-platinu.

IMFINZI flimkien ma’ etoposide u jew carboplatin jew cisplatin huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta’ adulti b’kanċer tal-pulmun b’ċelloli żgħar ta’ stadju estensiv (ES‑SCLC, extensive-stage small cell lung cancer).

Kanċer tal-Passaġġ tal-Marrara (BTC)

IMFINZI flimkien ma’ gemcitabine u cisplatin huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta’ adulti b’kanċer tal-passaġġ tal-marrara (BTC) li ma jistax jitneħħa jew metastatiku.

Karċinoma Epatoċellulari (HCC)

IMFINZI bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta’ adulti b’karċinoma epatoċellulari (HCC) avvanzata jew li ma tistax titneħħa.

IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta’ adulti b’ karċinoma epatoċellulari (HCC) avvanzata jew li ma tistax titneħħa.

Kanċer Endometrijali

IMFINZI flimkien ma’ carboplatin u paclitaxel huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta’ adulti b’kanċer primarju tal-endometriju avvanzat jew rikorrenti, li huma kandidati għal terapija sistemika, segwit minn trattament ta’ manteniment bi:

* IMFINZI bħala monoterapija f’kanċer endometrijali b’riparazzjoni tad-disadattament nieqsa (dMMR)
* IMFINZI flimkien ma’ olaparib f’kanċer endometrijali b’riparazzjoni tad-disadattament profiċjenti (pMMR)

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Il-kura għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib b’esperjenza fil-kura tal-kanċer.

Ittestjar PD-L1 għal pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment

Pazjenti b’NSCLC avvanzat lokalment għandhom jiġu evalwati għal kura abbażi tal-espressjoni tat-tumur PD-L1 ikkonfermat b’test ivvalidat (ara sezzjoni 5.1).

Ittestjar tal-MMR b’kanċer endometrijali

Pazjenti b’kanċer endometrijali għandhom jiġu evalwati għat-trattament ibbażat fuq l-istatus tal-MMR tat-tumur ikkonfermat b’test validat (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta’ monoterapija b’IMFINZI u ta’ terapija kombinata b’IMFINZI hija ppreżentata f’Tabella 1. IMFINZI jingħata bħala infużjoni ġol-vini għal siegħa.

Meta IMFINZI jingħata flimkien ma’ aġenti terapewtiċi oħra, irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) tal-aġenti terapewtiċi għal aktar informazzjoni.

**Tabella 1. Doża rakkomandata ta’ monoterapija u terapija kombinata b’IMFINZI**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indikazzjoni** | **Doża rakkomandata ta’ IMFINZI** | **Tul ta’ żmien tat-Terapija** | |
| **Monoterapija** | | | |
| NSCLC Lokalment Avvanzat | 10 mg/kg kull ġimagħtejn jew 1 500 mg kull 4 ġimgħata | Sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew massimu ta’ 12-il xaharb | |
| LS-SCLC | 1 500 mg kull 4 ġimgħata | Sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew massimu ta’ 24 xahar |
| HCC | 1 500 mg kull 4 ġimgħata | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli | |
| **Terapija Kombinata** | | | |
| NSCLC resezzjonabbli | 1,500 mgc f’kombinazzjoni ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat sa massimu ta’ 4 ċikli qabel il-kirurġija, segwita minn monoterapija ta’ 1,500 mg kull 4 ġimgħat sa massimu ta’ 12-il ċiklu wara l-kirurġija. | Fażi neoaġġuvanti: sa ma jkun hemm progressjoni tal-marda li tipprevjeni l-kirurġija definittiva jew tossiċità inaċċettabbli.  Fażi aġġuvanti: sa ma sseħħ rikaduta, tossiċità inaċċettabbli, jew massimu ta’ 12-il ċiklu wara l-kirurġija. | |
| NSCLC metastatiku | Waqt il-kimoterapija bbażata fuq il-platinu: 1 500 mgd flimkien ma’ tremelimumab 75 mgd u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat (21 jum) għal 4 ċikli (12-il ġimgħa)  Kimoterapija ta’ wara l-platinu: 1 500 mg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija u terapija ta’ manutenzjonie pemetrexed bbażata fuq l-istoloġija kull 4 ġimgħat  Il-ħames doża ta’ tremelimumab 75 mgf,g flimkien ma’ doża ta’ IMFINZI f’ġimgħa 16 | Sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli | |
| ES‑SCLC | 1 500 mgh flimkien ma’ kimoterapija kull 3 ġimgħat (21 jum) għal 4 ċikli,  segwit minn 1 500 mg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija | Sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli | |
| BTC | 1 500 mgi flimkien ma’ kimoterapija kull 3 ġimgħat (21 jum) sa 8 ċikli,  segwit minn 1 500 mg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli | |
| HCC | IMFINZI 1 500 mgj mogħti flimkien ma’ 300 mgj tremelimumab bħala doża waħda fiċ-Ċiklu 1/Jum 1,  segwit minn IMFINZI bħala monoterapija kull 4 ġimgħat | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli | |
| Kanċer Endometrijali | 1 120 mg flimkien ma’ carboplatin u paclitaxel kull 3 ġimgħat (21 jum) għal minimu ta’ 4 u sa 6 ċikli, segwit minn IMFINZI 1 500 mgk kull 4 ġimgħat bħala monoterapija (pazjenti b’dMMR) jew flimkien ma’ olaparib 300 mg darbtejn kuljum (pazjenti pMMR) | Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli | |

a Pazjenti b’piż tal-ġisem ta’ 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMFINZI 10 mg/kg kull ġimagħtejn jew 20 mg/kg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 30 kg.

b.Huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla għal pazjenti klinikament stabbli b’evidenza inizjali ta’ progressjoni tal-marda sakemm tiġi kkonfermata l-progressjoni tal-marda.

c Pazjenti b’NSCLC resezzjonabbli b’piż ta’ 30 kg jew inqas għandhom jirċievu doża ta’ IMFINZI ta’ 20 mg/kg abbaħi tal-piż. F’kombinazzjoni ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu, id-doża għandha tkun ta’ 20 mg/kg kull 3 ġimgħat (21 jum) qabel il-kirurġija, segwita minn monoterapija ta’ 20 mg/kg kull 4 ġimgħat wara l-kirurġija sa ma l-piż jiżdied għal aktar minn 30 kg.

d Pazjenti b’NSCLC metastatiku b’piż tal-ġisem ta’ 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMFINZI 20 mg/kg sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 30 kg. Pazjenti b’piż tal-ġisem ta’ 34 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż ekwivalenti għal temelimumab 1 mg/kg sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 34 kg.

e Ikkunsidra l-għoti ta’ manutenzjoni ta’ pemetrexed għall-pazjenti mhux skwamużi li rċivew trattament b’pemetrexed u carboplatin/cisplatin waqt l-istadju tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinju.

f Fil-każ ta’ dewmien fid-doża, tista’ tingħata l-ħames doża ta’ tremelimumab wara Ġimgħa 16, flimkien ma’ IMFINZI.

g Jekk il-pazjenti jirċievu inqas minn 4 ċikli ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu, iċ-ċikli li jifdal ta’ tremelimumab (sa total ta’ 5) flimkien ma’ IMFINZI għandhom jingħataw waqt il-fażi tal-kimoterapija ta’ wara l-platinu.

h Pazjenti ES‑SCLC b’piż tal-ġisem ta’ 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ta’ IMFINZI b’20 mg/kg. Flimkien ma’ doża ta’ kimoterapija kull 3 ġimgħat (21 jum), segwit minn 20 mg/kg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 30 kg.

i Pazjenti BTC b’piż tal-ġisem ta’ 36 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ta’ IMFINZI bbażat fuq il-piż ta’ 20 mg/kg. Flimkien ma’ doża ta’ kimoterapija kull 3 ġimgħat (21 jum), segwit minn 20 mg/kg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 36 kg.

j Pazjenti b’HCC b’piż tal-ġisem ta’ 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMFINZI 20 mg/kg sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 30 kg. Pazjenti b’piż tal-ġisem ta’ 40 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal tremelimumab 4 mg/kg sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 40 kg.

k Pazjenti b’kanċer endometrijali b’piż tal-ġisem ta’ 30 kg jew inqas waqt il-fażi ta’ manteniment għandhom jirċievu dożaġġ ibbażat fuq il-piż ekwivalenti għal IMFINZI f’doża ta’ 20 mg/kg, diment li l-piż jiżdied għal akbar minn 30 kg.

Mhuwiex irrakkomandat li tiżdied jew titnaqqas id-doża. Is-sospensjoni jew il-waqfien tat-trattament jista’ jkun meħtieġ abbażi tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali, ara Tabella 2.

Il-linji gwida għall-ġestjoni ta’ reazzjonijiet avversi medjati u dawk mhux medjati mis-sistema immuni huma deskritti f’Tabella 2 (irreferi għal sezzjoni 4.4 għal aktar rakkomandazzjonijiet tal-ġestjoni u informazzjoni dwar il-monitoraġġ u l-evalwazzjoni).

**Tabella 2. Modifikazzjonijiet fil-kura għal IMFINZI jew IMFINZI flimkine ma’ prodotti oħrajn**

| **Reazzjonijiet avversi** | **Severità**a | **Modifikazzjoni fil-kura** |
| --- | --- | --- |
| **Reazzjonijiet avversi medjati immuni** | | |
| Pulmonite medjata mis-sistema immuni/marda tal-pulmun interstizjali | Grad 2 | Issospendi d-doża |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Epatite medjata mis-sistema immuni | ALT jew AST > 3 ‑ ≤ 5 x ULN jew bilirubina totali >1.5 - ≤ 3 x ULN | Issospendi d-doża |
| ALT jew AST > 5 - ≤ 10 x ULN | Issospendi IMFINZI u waqqaf tremelimumab b’mod permanenti (meta xieraq) |
| ALT jew AST >3 x ULN konkurrenti u bilirubina totali >2 x ULNb | Waqqaf b’mod permanenti |
| ALT jew AST > 10 x ULN jew bilirubina totali > 3 x ULN |
| Epatite medjata mis-sistema immunitarja fl-HCC (jew involviment ta’ tumur sekondarju tal-fwied b’livelli mhux normali fil-linja bażi)c | ALT jew AST > 2.5 - ≤ 5 x BLV u ≤ 20 x ULN | Issospendi d-doża |
| ALT jew AST > 5 - 7 x BLV u ≤ 20 X ULN  jew  ALT jew AST f’daqqa 2.5 - 5 x BLV u ≤ 20 x ULN u bilirubina totali > 1.5 - < 2 x ULNb | Issospendi IMFINZI u waqqaf tremelimumab b’mod permanenti (meta xieraq). |
| ALT jew AST > 7 x BLV jew > 20 ULN skont liema minnhom iseħħ l-ewwel jew bilirubin > 3 X ULN | Waqqaf b’mod permanenti |
| Kolite jew dijarea medjata mis-sistema immuni | Grad 2 | Issospendi d-doża |
| Grad 3 għal monoterapija b’IMFINZI | Issospendi d-doża |
| Grad 3 għal IMFINZI + tremelimumab | Waqqaf tremelimumab b’mod permanentid |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Perforazzjoni intestinalie | Kwalunkwe grad | Waqqaf b’mod permanenti |
| Ipertirojdiżmu, tirojdite medjati mis-sistema immuni | Grad 2-4 | Issospendi d-doża sakemm ikun stabbli klinikament |
| Ipotirojdiżmu  medjat mis-sistema immuni | Grad 2-4 | Ebda tibdil |
| Insuffiċjenza  adrenali immunomedjata jew ipofisite/ipopitwitariżmu | Grad 2-4 | Issospendi d-doża sakemm ikun stabbli klinikament |
| Dijabete mellitus tat-tip 1  medjata mis-sistema immuni | Grad 2-4 | Ebda bidla |
| Nefrite medjata mis-sistema immuni | Grad 2 bi kreatinina fis-seru >1.5 - 3 x (ULN jew linja bażi) | Issospendi d-doża |
| Grad 3 bi kreatinina fis-seru > 3 x linja bażi jew > 3-6 x ULN ; Grad 4 bi kreatinina fis-seru > 6 x ULN | Waqqaf b’mod permanenti |
| Raxx jew dermatite medjata mis-sistema immuni (inkluż pemfigojd) | Grad 2 għal >ġimgħa | Issospendi d-doża |
| Grad 3 |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Mijokardite medjata mis-sistema immuni | Grad 2-4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Mijożite/polimijożite/rabdomijoliżi medjata mis-sistema immuni | Grad 2 jew 3 | Issospendi d-dożaf |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni | Grad 1 jew 2 | Interrompi jew dewwem ir-rata tal-infużjoni |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Infezzjoni | Grad 3 jew 4 | Waqqaf id-doża sakemm klinikament stabbli |
| Mijastenija gravis medjata mis-sistema immunitarja | Grad 2 jew 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Mjelite trasversali medjata mis-sistema immunitarja | Kwalunkwe grad | Waqqaf għal kollox |
| Meninġite medjata mis-sistema immunitarja | Grad 2 | Issospendi d-doża |
| Grad 3 jew 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Enċefalite medjata mis-sistema immunitarja | Grad 2-4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Sindrome ta’ Guillain-Barré mejdat mis-sistema immunitarja | Grad 2-4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| Reazzjonijiet avversi medjati immuni oħrajng | Grad 2 jew 3 | Issospendi d-doża |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanenti |
| **Reazzjonijiet avversi mhux medjati immuni** | | |
| Ċellola ħamra pura tal-aplasja (PRCA)h | Kwalunkwe grad | Waqqaf b’mod permanenti |
| Reazzjonijiet avversi mhux medjati mill-immunità oħrajn | Grad 2 u 3 | Issospendi d-doża sa ≤ Grad 1 jew irritorna għal-linja bażi |
| Grad 4 | Waqqaf b’mod permanentii |

a  Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi, verżjoni 4.03. ALT: alanina aminotransferażi; AST: aspartataminotransferażi; ULN: limitu ogħla tan-normal; BLV: valur fil-linja bażi.

b  Għal pazjenti b’kawża alternattiva segwi r-rakkomandazzjonijiet għaż-żidiet fl-AST jew fl-ALT mingħajr elevazzjonijiet fil-biliburina fl-istess ħin.

c  Jekk l-AST u l-ALT ikunu inqas minn jew daqs il-ULN fil-linja bażi f’pazjenti b’involviment tal-fwied, issospendi jew waqqaf b’mod permanenti durvalumab abbażi tar-rakkomandazzjonijiet għall-epatite mingħajr l-ebda involviment tal-fwied.

d  Waqqaf tremelimumab b’mod permanenti għal Grad 3; madankollu, it-trattament b’durvalumab jista’ jitkompla ladarba jkun għadda l-avveniment.

e  Reazzjoni avversa għal mediċina hija assoċjata biss ma’ IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab.

f  Waqqaf IMFINZI b’mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ma tiġix għal ≤ Grad 1 fi żmien 30 jum jew jekk ikun hemm sinjali ta’ insuffiċjenza respiratorja.

g  Jinkludu tromboċitopenja immunitarja, pankreatite, artrite medjata mis-sistema immunitarja, uveite, ċistite mhux infettiva u polimijalġija rewmatika.

h  Reazzjoni avversa għall-mediċina hija assoċjata biss meta trattament ta’ manteniment b’olaparib jintuża flimkien ma’ IMFINZI, wara trattament b’IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

i Bl-eċċezzjoni ta’ anormalitajiet tal-laboratorju ta’ Grad 4, li għalihom, id-deċiżjoni ta’ waqfien għandha tkun ibbażata fuq sinjali/sintomi kliniċi li jiġu magħhom u ġudizzju kliniku.

Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, IMFINZI u/jew tremelimumab għandhom jitwaqqfu u għandhom jingħataw kortikosterojdi (irreferi għal sezzjoni 4.4). Wara s-sospensjoni, IMFINZI u/jew tremelimumab jistgħu jitkomplew fi żmien 12-il ġimgħħa jekk ir-reazzjonijiet avversi jkunu tjiebu għal ≤Grad 1 u d-doża tal-kortikosterojdi tkun tnaqqset għal ≤10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum. IMFINZI u/jew tremelimumab għandhom jitwaqqfu b’mod permanenti għal reazzjonijiet avversi medjati mill-immunità rikorrenti ta’ Grad 3 (severi) u għal kwalunkwe reazzjoni avversa ta’ Grad 4 (ta’ periklu għall-ħajja) medjata mill-immunità, ħlief għal endokrinopatiji li huma kkontrollati b’ormoni ta’ sostituzzjoni.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (età ta’ ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.1).

*Indeboliment tal-kliewi*

Mhu rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta’ IMFINZI f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat. Dejta minn pazjenti b’indeboliment tal-kliewi sever hija limitata wisq sabiex jinstiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

*Inbedoliment tal-fwied*

Mhu rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta’ IMFINZI għal pazjenti b’indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat. Dejta minn pazjenti b’indeboliment tal-fwied sever hija limitata wisq sabiex jinstiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ IMFINZI fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s’issa fir-rigward ta’ NSCLC, SCLC, BTC u HCC. M’hemm l-ebda *data* disponibbli. Barra l-indikazzjonijiet awtorizzati tiegħu, IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab ġie studjat fi tfal ta’ bejn sena 1 u 17-il sena b’newroblastoma, tumur solidu u sarkoma, madankollu r-riżultati tal-istudju ma ppermettewx li jiġi konkluż li l-benefiċċji ta’ użu bħal dan jegħlbu r-riskji. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

IMFINZI huwa għal użu ġol-vini. Dan għandu jingħata bħala soluzzjoni ta’ infużjoni ġol-vini fuq siegħa waħda (ara sezzjoni 6.6).

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

*IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija*

Għal NSCLC, ES-SCLC u BTC, meta IMFINZI jingħata flimkien ma’ kimoterapija, agħti IMFINZI qabel il-kimoterapija fl-istess jum.

*IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu*

Meta IMFINZI jingħata flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, tremelimumab jingħata l-ewwel, segwit minn IMFINZI u mbagħad kimoterapija bbażata fuq il-platinu fil-jum tad-dożaġġ.

Meta IMFINZI jingħata flimkien mal-ħames doża ta’ tremelimumab u terapija ta’ manutenzjoni b’pemetrexed fil-ġimgħa 16, tremelimumab jingħata l-ewwel, segwit minn IMFINZI u mbagħad terapija ta’ manutenzjoni b’pemetrexed fil-jum tad-dożaġġ.

IMFINZI, tremelimumab, u l-kimoterapija bbażata fuq il-platinu jingħataw bħala infużjonijiet ġol-vini separati. IMFINZI u tremelimumab jingħataw kull wieħed f’perjodu ta’ siegħa waħda. Għall-kimoterapija bbażata fuq il-platinu, irreferi għall-SmPC għal informazzjoni dwar l-għoti. Għal terapija ta’ manutenzjoni b’pemetrexed, irreferi għall-SmPC għal informazzjoni dwar l-għoti. Għandhom jintużaw boroż tal-infużjoni u filtri separati għal kull infużjoni.

Waqt l-ewwel ċiklu, tremelimumab għandu jiġi segwit minn IMFINZI li għandu jinbeda madwar siegħa (massimu sagħtejn) wara t-tmiem tal-infużjoni b’tremelimumab. L-infużjoni bil-kimoterapija bbażata fuq il-platinu għandha tinbeda madwar siegħa (massimu sagħtejn) wara t-tmiem tal-infużjoni b’IMFINZI. Jekk ma jkun hemm l-ebda tħassib klinikament sinifikanti waqt l-ewwel ċiklu, allura, skont id-diskrezzjoni tat-tabib, ċikli sussegwenti ta’ IMFINZI jistgħu jingħataw immedjatament wara tremelimumab u l-perjodu ta’ żmien bejn it-tmien tal-infużjoni b’IMFINZI u l-bidu tal-kimoterapija jista’ jitnaqqas għal 30 minuta.

*IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab*

Għal uHCC, meta IMFINZI jingħata flimkien ma’ tremelimumab, agħti tremelimumab qabel IMFINZI fl-istess jum. IMFINZI u tremelimumab jingħataw bħala infużjonijiet ġol-vini separati. Irreferi għas-SmPC għal informazzjoni dwar id-dożaġġ ta’ tremelimumab.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Irreferi għal sezzjoni 4.2, it-Tabella 2 għall-modifiki rakkomandati fit-trattament.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati medjati mis-sistema immuni, għandha ssir evalwazzjoni adegwata biex tikkonferma l-etjoloġija jew teskludi etjoloġiji alternattivi. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab għandu jitwaqqaf b’mod temporanju jew permanenti. Għandu jinbeda trattament bil-kortikosterojdi jew terapija endokrinali. Għal avvenimenti li jeħtieġu terapija bil-kortikosterojdi, u wara li jkun hemm titjib għal ≤ Grad 1, il-kortikosterojdi għandhom jitnaqqsu b’mod gradwali u jibqgħu jingħataw għal perjodu ta’ mill-inqas xahar. Ikkunsidra li żżid id-doża ta’ kortikosterojdi u/jew tuża immunosoppressanti sistemiċi addizzjonali jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm l-ebda titjib.

Traċċabbiltà

Sabiex titjieb it-traċċabbiltà ta’ prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rreġistrati b’mod ċar.

Pulmonite medjata mis-sistema immuni

Seħħet pulmonite jew mard interstizjali tal-pulmun medjat mis-sistema immuni, definit bħala li jeħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi u b’ebda etjoloġija alternata ċara f’pazjenti li rċivew IMFINZI, IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu segwit minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Għal avvenimenti ta’ Grad 2, għandha tinbeda doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis gradwali fid-doża. Għal avvenimenti ta’ Grad 3 jew 4, għandha tinbeda doża inizjali ta’ 2-4 mg/kg/jum methylprednisolone jew ekwivalenti segwita minn tnaqqis gradwali fid-doża.

*Pulmonite u pulmonite minn radjazzjoni*

Pulmonite minn radjazzjoni spiss tiġi osservata f’pazjenti li jirċievu terapija bir-radjazzjoni għall-pulmun u l-preżentazzjoni klinika tal-pulmonite u ta’ pulmonite minn radjazzjoni hija simili ħafna. Fl-Istudju PACIFIC, f’pazjenti li temmew il-kura b’mill-inqas 2 ċikli ta’ kimoradjazzjoni konkurrenti fi żmien 1 sa 42 jum qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju, pulmonite jew pulmonite minn radjazzjoni seħħet f’161 (33.9%) pazjent fil-grupp ikkurat b’IMFINZI u fi 58 (24.8%) fil-grupp tal-plaċebo, inkluż Grad 3 (3.4% kontra 3.0%) u Grad 5 (1.1% kontra 1.7%). Fl-istudju AEGEAN, fost il-pazjenti li rċevew radjoterapija wara l-kirurġija (PORT), f’10 pazjenti (33.3%) seħħew pulmonite u pulmonite minn radjazzjoni fil-grupp ikkurat b’IMFINZI u fi 3 pazjenti (11.1%) fil-grupp tal-plaċebo, inkluż 2 pazjenti bi Grad 3 massimu (6.7%) fil-grupp ikkurat b’IMFINZI.

Fl-Istudju ADRIATIC, f’pazjenti li lestew il-kimoradjazzjoni fi żmien jum sa 42 jum qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju, seħħew pulmonite jew pulmonite minn radjazzjoni f’100 (38.2%) pazjent fil-grupp ittrattat b’IMFINZI u fi 80 (30.2%) fil-grupp tal-plaċebo, inkluż ta’ Grad 3 (3.1% vs. 2.3%) u Grad 5 (0.4% vs. 0.0).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ pulmonite jew pulmonite minn radjazzjoni. Pulmonite suspettata għandha tiġi kkonfermata b’immaġini radjografika u etjoloġiji oħrajn infettivi u relatati mal-mard għandhom jiġu esklużi, u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2.

Epatite medjata mis-sistema immuni

Seħħet epatite medjata mis-sistema immuni, definita bħala li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi u b’ebda etjoloġija alternata ċara f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Immonitorja l-livelli ta’ alanina amminotransferażi, aspartatamminotransferażi, bilirubina totali, u fosfatażi alkalina qabel il-bidu tat-trattament u qabel kull infużjoni sussegwenti. Monitoraġġ addizzjonali għandu jiġi kkunsidrat abbażi ta’ evalwazzjoni klinika. Epatite medjata mis-sistema immuni għandha tiġi mmaniġġjata kif irrakkoamndat f’sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-gradi kollha.

Kolite medjata mis-sistema immuni

Seħħet kolite medjata mis-sistema immuni, definita bħala li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi u b’ebda etjoloġija alternata ċara f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Ġew irrapportati reazzjonijiet avversi għal mediċina ta’ perforazzjoni intestinali u perforazzjoni tal-musrana l-kbira f’pazjenti li kienu qed jirċievu IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ kolite/dijarea u perforazzjoni intestinali u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Gradi 2-4. Ikkonsulta kirurgu immedjatament jekk ikun hemm suspett ta’ perforazzjoni intestinali ta’ KWALUNKWE grad.

Endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni

*Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immuni*

Seħħew ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immuni f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija u l-ipotirojdiżmu jista’ jsegwi l-ipertirojdiżmu (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tat-tirojde anormali qabel u perjodikament waqt il-kura u kif indikat abbażi ta’ evalwazzjoni klinika. Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immuni għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandatf’sezzjoni 4.2. Għal ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni, ibda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojde kif indikat klinikament għall-Gradi 2-4. Għal ipertirojdiżmu/tirojdite medjati mis-sistema immuni, tista’ tiġi implimentata ġestjoni sintomatika għall-Gradi 2-4.

*Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni*

Seħħet insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ insuffiċjenza adrenali. Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża u sostituzzjoni tal-ormoni kif indikat klinikament għall-Gradi 2-4.

*Dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni*

Seħħet dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni li l-ewwel tista’ tidher bħala ketoaċidożi dijabetika li tista’ tkun fatali jekk ma tiġix identifikata kmieni, f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ dijabete mellitus tat-tip 1. Għal dijabete mellitus tat-tip 1 sintomatika, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2. Jista’ jinbeda trattament bl-insulina kif indikat klinikament għall-Gradi 2-4.

*Ipofiżite/ipopitwitariżmu medjat mis-sistema immuni*

Seħħet ipofiżite jew ipopitwitariżmu medjat mis-sistema immuni f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ ipofiżite jew ipopitwitariżmu. Għal ipofiżite jew ipopitwitariżmu sintomatiku, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża u sostituzzjoni tal-ormoni kif indikat klinikament għall-Gradi 2-4.

Nefrite medjata mis-sistema immuni

Seħħet nefrite medjata mis-sistema immuni, definita bħala li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi u b’ebda etjoloġija alternata ċara f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tal-kliewi anormali qabel u perjodikament waqt il-kura b’IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Gradi 2-4.

Raxx medjat mis-sistema immuni

Seħħ raxx jew dermatite medjata mis-sistema immuni (inkluż pemfigojd), definita bħala li teħtieġ l-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi u b’ebda etjoloġija alternata ċara f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Episodji tas-Sindrome ta’ Stevens-Johnson jew ta’ nekroliżi epidermali tossika ġew irrapportati f’pazjenti kkurati b’inibituri PD-1. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ raxx jew dermatite u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Grad 2 > ġimgħa jew Grad 3 u 4.

Mijokardite medjata mis-sistema immuni

Mijokardite medjata mis-sistema immuni, li tista’ tkun fatali, f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ mijokardite medjata mis-sistema immuni u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 2-4 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Gradi 2-4. Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien jumejn sa 3 ijiem minkejja l-kortikosterojdi, ibda minnufih terapija immunosoppressiva addizzjonali. Ladarba jgħaddu s-sintomi (Grad 0), il-kortikosterojdi għandhom jibdew jitnaqqsu b’mod gradwali u jibqgħu jingħataw għal perjodu ta’ mill-inqas xahar.

Pankreatite medjata mis-sistema immuni

Pankreatite medjata mis-sistema immuni seħħet f’pazjenti li kienu qed jirċievu IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ pankreatite medjata mis-sistema immuni u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f’sezzjoni 4.2.

Reazzjonijiet avversi oħra medjati mis-sistema immuni

Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta’ IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi oħra potenzjali medjati mis-sistema immuni. Ir-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin ġew osservati f’pazjenti kkurati b’monoterapija b’IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija: mijastenija gravis, mjelite trasversali, mijożite, polimijożite, rabdomijoliżi, meninġite, enċefalite, is-sindrome ta’ Guillain-Barré, tromboċitopenija immuni, artrite medjata mill-immunità, uveite, ċistite mhux infettiva u polimijalġja rewmatika (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi u għandhom jiġu ġestiti kif rakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosterojdi għandhom jingħataw b’doża inizjali ta’ 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Gradi 2-4.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Ġew irrappurtati diversi reazzjonijiet relatati mal-infużjoni f’pazjenti li rċivew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, jew f’kombinazzjoni ma’ kemoterapija (ara sezzjoni 4.8). Reazzjonijiet relatati ma’ infużjoni għandhom jiġu ġestiti kif rakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Għal severità ta’ Grad 1 jew 2, tista’ tikkunsidra mediċini minn qabel għall-profilassi ta’ reazzjonijiet ta’ infużjoni sussegwenti. Għal Grad 3 jew 4, immaniġġja reazzjonijiet severi relatati mal-infużjoni skont l-istandard istituzzjonali, linji gwida xierqa dwar il-prassi klinika u/jew linji gwida tas-soċjetà.

Pazjenti b’mard awtoimmuni pre-eżistenti

F’pazjenti b’mard awtoimmuni pre-eżistenti (AID), *data* minn studji ta’ osservazzjoni tissuġġerixxi riskju akbar ta’ reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità wara terapija b’inibitur tal-punt ta’ kontroll tal-immunità meta mqabbla ma’ pazjenti mingħajr AID pre-eżistenti. Barra minn hekk, attakki tal-AID sottostanti kienu frekwenti, iżda l-maġġoranza kienu ħfief u maniġġevoli.

Prekawzjoni speċifika għall-mard (BTC)

*Kolanġite u infezzjonijiet tal-passaġġ biljari*

Il-kolanġite u l-infezzjonijiet tal-passaġġ biljari mhumiex rari f’pazjenti b’BTC avvanzat. Avvenimenti ta’ kolanġite kienu rrappurtati f’TOPAZ-1 fiż-żewġ gruppi ta’ trattament (14.5% [IMFINZI + kimoterapija] kontra 8.2% [plaċebo + kimoterapija]); dawn kienu l-aktar marbuta ma’ stents biljari u ma kinux medjati mis-sistema immuni fl-etjoloġija. Il-pazjenti b’BTC (speċjalment dawk bi stents biljari) għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta’ kolanġite jew infezzjonijiet tal-passaġġ biljari qabel il-bidu tat-trattament u, regolarment, wara dan.

Prekawzjoni speċifika għat-trattament (IMFINZI flimkien ma’ olaparib fil-kanċer endometrijali)

*Tossiċità ematoloġika*

Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA) (ara sezzjoni 4.8) ġiet irrappurtata meta trattament ta’ manteniment b’olaparib intuża flimkien ma’ IMFINZI, wara trattament b’IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Jekk PRCA tiġi kkonfermata, it-trattament b’IMFINZI u olaparib għandu jitwaqqaf.

Anemija emolitika awtoimmuni (AIHA) ġiet irrappurtata meta trattament ta’ manteniment b’olaparib intuża flimkien ma’ IMFINZI, wara trattament b’IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Jekk AIHA hija kkonfermata, it-trattament b’IMFINZI u olaparib għandu jitwaqqaf.

*NSCLC metastatiku*

Id-*data* disponibbli f’pazjenti anzjani (≥ 75 sena) ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu hija limitata (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Hija rrakkomandata kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali ta’ dan il-kors fuq bażi individwali.

Pazjenti esklużi mill-istudji kliniċi

Il-pazjenti b’dawn li ġejjin ġew esklużi mill-istudji kliniċi: punteġġ tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ≥2; marda awtoimmuni ddokumentata attiva jew preċedenti fi żmien sentejn mill-bidu tal-istudju; storja ta’ immunodefiċjenza; storja ta’ reazzjonijiet avversi severi medjati mis-sistema immuni; kondizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, ħlief doża fiżjoloġika ta’ kortikosterojdi sistemiċi (10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti); mard interkurrenti mhux ikkontrollat, tuberkulożi attiva jew epatite B jew C jew infezzjoni tal-HIV jew pazjenti li jirċievu vaċċin ħaj attenwat fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta’ IMFINZI. Fin-nuqqas tad-dejta, durvalumab għandu jintuża b’kawtela f’dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Is-sigurtà ta’ irradjazzjoni kranjali profilattika (PCI, prophylactic cranial irradiation) konkurrenti b’IMFINZI f’pazjenti b’ES‑SCLC mhijiex magħrufa.

Għal aktar informazzjoni dwar il-kriterji ta’ esklużjoni għal kull studju speċifiku ara sezzjoni 5.1.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra jew forom oħra ta’ interazzjoni**

L-użu ta’ kortikosterojdi sistemiċi jew immunosoppressanti qabel il-bidu ta’ durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta’ kortikosterojdi sistemiċi (≤10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti), mhuwiex irrakkomandat minħabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta’ durvalumab. Madankollu, il-kortikosterojdi sistemiċi jew immunosoppressanti oħra jistgħu jintużaw wara l-bidu ta’ durvalumab biex jiġu kkurati reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni (ara sezzjoni 4.4).

Ma sar l-ebda studju tal-interazzjoni mediċinali tal-farmakokinetika (PK) formali b’durvalumab. Peress li l-passaġġi ta’ eliminazzjoni primarji ta’ durvalumab huma kataboliżmu tal-proteina permezz ta’ sistema retikuloendoteljati jew dispożizzjoni medjata mill-mira, mhi mistennija l-ebda interazzjoni mediċinali metabolika. L-interazzjoni PK mediċinali bejn durvalumab u l-kimoterapija ġiet ivvalutata fl-istudju CASPIAN u wriet li t-trattament konkomitanti ma’ durvalumab ma kellux impatt fuq il-PK ta’ etoposide, carboplatin jew cisplatin. Barra minn hekk, abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, it-trattament ta’ kimoterapija konkomitanti ma kellux impatt sinifikanti fuq il-PK ta’ durvalumab. L-interazzjonijiet PK mediċinali bejn durvalumab flimkien ma’ tremelimumab u kimoterpaija bbażata fuq il-platinu ġew ivvalutati fl-istudju POSEIDON u ma wrew l-ebda interazzjoni PK klinikament sniifikattiva bejn tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, carboplatin jew cisplatin fit-trattament konkomitanti.

Barra minn hekk, fl-istudju DUO-E, l-espożizzjoni għal durvalumab kienet simili fiż-żewġ fergħat ta’ trattament u dan jindika li ma kien hemm l-ebda interazzjoni PK klinikament sinifikanti bejn durvalumab u olaparib, għalkemm l-espożizzjoni għal olaparib ma tkejletx matul l-istudju kollu.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament

b’durvalumab u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta’ durvalumab.

Tqala

M’hemmx dejta dwar l-użu ta’durvalumab f’nisa tqal. Abbażi tal-mekkaniżmu ta’ azzjoni tiegħu, durvalumab għandu l-potenzjal li jħalli impatt fuq iż-żamma tat-tqala, u f’mudell tat-tqala alloġeniku tal-ġurdien, tfixkil fl-għoti ta’ sinjal ta’ PD-L1 intwera li jirriżulta f’żieda fit-telf tal-fetu. Studji f’annimali b’durvalumab mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). IgG1 tal-bniedem hija magħrufa li taqbeż il-barriera tal-plaċenta u l-qsim tal-plaċenta ta’ durvalumab ġie kkonfermat fi studji tal-annimali. Durvalumab jista’ jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. L-użu ta’ durvalumab mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk durvalumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika f’xadini cynomolgus uriet li kien hemm livelli baxxi ta’ durvalumab fil-ħalib tas-sider f’jum 28 wara t-twelid (ara 5.3). Fil-bnedmin, l-antikorpi jistgħu jimxu għall-ħalib tas-sider, iżda l-potenzjal għal assorbiment u ħsara lit-tarbija tat-twelid mhuwiex magħruf. Madankollu, riskju potenzjali gћall-wild li jitredda’ mhux eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigħ jew jekk għandhiex issir astensjoni minn terapija b’durvalumab filwaqt li għandu jitqies il-benefiċċju tat-treddigħ għall-wild u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M’hemmx dejta dwar l-effetti potenzjali ta’ durvalumab fuq il-fertilità fil-bnedmin jew fl-annimali.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Durvalumab m’għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

*IMFINZI bħala monoterapija*

Is-sigurtà ta’ IMFINZI bħala monoterapija hija bbażata fuq *data* miġbura f’4 642 pazjent f’bosta tipi ta’ tumuri. IMFINZI ngħata f’doża ta’ 10 mg/kg kull ġimagħtejn, 20 mg/kg kull 4 ġimgħat jew 1 500 mg kull 4 ġimgħat. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10%) kienu sogħla/sogħla produttiva (18.1%), dijarea (15.1%), raxx (15.0%), artralġja (12.4%), deni (12.5%), uġigħ addominali (11.8%), infezzjonijiet fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju (11.8%), prurite (11.1%) u ipotirojdiżmu (11.6%). Ir-reazzjonijiet avversi ta’ NCI CTCAE Grad ≥ 3 l-aktar komuni (> 2%) kienu pulmonite (3.4%) u żieda fl-aspartatamminotransferażi/żieda fl-alanina amminotransferażi (2.5%).

IMFINZI twaqqaf minħabba reazzjonijiet avversi fi 3.9% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu pulmonija (1.1%) u pulmonite (0.8%).

IMFINZI ġie mdewwem jew interrott minħabba reazzjonijiet avversi fi 13.1% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal dewmien jew interruzzjoni tad-doża kienu pulmonite (2.3%) u żieda fl-aspartatamminotransferażi/żieda fl-alanina amminotransferażi (2.0%).

Is-sigurtà ta’ IMFINZI bħala monoterapija f’pazjenti ttrattati għal HCC hija bbażata fuq *data* f’492 pazjent u kienet konsistenti mal-profil ġenerali tas-sigurtà fil-grupp ta’ monoterapija ta’ IMFINZI (N=4 642). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10 %) kienu AST miżjuda/ALT miżjuda (20.3 %), uġigħ addominali (17.9 %), dijarea (15.9 %), prurite (15.4 %), u raxx (15.2 %). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 2 %) ta’ ≥ 3 kienu żieda fl-AST/ALT (8.1 %) u wġigħ addominali (2.2 %).

IMFINZI twaqqaf minħabba reazzjonijiet avversi fi 3.7 % tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għall-waqfien tal-kura kienu AST miżjuda/ALT miżjuda (0.8 %) u epatite (0.6 %).

IMFINZI ġie ttardjat jew interrott minħabba reazzjonijiet avversi fi 11.6 % tal-pazjenti. Ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni li wasslet għal dewmien jew interruzzjoni tad-doża kienet żieda fl-AST/ALT (5.9 %).

*IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija*

Is-sigurtà ta’ IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija hija bbażata fuq *data* miġbura f’1 239 pazjent minn 4 studji (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E u AEGEAN). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10%) kienu newtropenija (42.3%), anemija (41.6%), għeja (34.5%), dardir (34.4%), stitikezza (25.9%), alopeċja (24.1%), tromboċitopenja (23.4%), tnaqqis fl-aptit (20.3%), raxx (19.2%), newropatija periferali (18%), dijarea (17.2%), lewkopenjia (16.5%), rimettar (15.8%), uġigħ addominali (15.2%), sogħla /sogħla produttiva (12.2%), ħakk (12.1%), artralġja (12%), ipotirojdiżmu (11.5%), deni (11.1%) u żieda fl-aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase miżjuda (10.9%). Ir-reazzjonijiet avversi ta’ NCI CTCAE Grad ≥ 3 l-aktar komuni (> 2%) ta’ Grad 3-4 kienu newtropenija (26.9%), anemija (13.6%), tromboċitopenja (7.8%), lewkopenja (5.5%), għeja (3.1%), pulmonite (2.3%) u newtropenja bid-deni (2.2%).

IMFINZI twaqqaf minħabba reazzjonijiet avversi f’5% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu pulmonite (0.8%) u raxx (0.7%) .

IMFINZI ġie mdewwem jew interrott minħabba reazzjonijiet avversi fi 30.8% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal dewmien jew interruzzjoni tad-doża kienu newtropenija (14.0%), tromboċitopenja (5.4%), anemija (4.7%), lewkopenja (2.4%), żieda fl-aspartate aminotransferase/żieda fl-alanine aminotransferase (2.0%), għeja (1.6%), raxx (1.5%) u pulmonite (1.3%).

*IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu*

Is-sigurtà ta’ IMFINZI mogħti flimkien ma’ tremelimumab 75 mg u kimoterapija hija bbażata fuq *data* fi 330 pazjent b’NSCLC metastatiku. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 20%) kienu anemija (49.7%), nawsja (41.5%), newtropenija (41.2%), għeja (36.1%), raxx (25.8%), tromboċitopenija (24.5%) u dijarea (21.5%). Ir-reazzjonijiet avversi ta’ NCI CTCAE Grad ≥ 3 l-aktar komuni (> 2%) kienu newtropenija (23.9%), anemija (20.6%), pulmonite (9.4%), tromboċitopenija (8.2%), lewkopenija (5.5%), għeja (5.2%), żieda fil-lipase (3.9%), żieda fl-amylase (3.6%), newtropenja bid-deni (2.4%), kolite (2.1%) u żieda fl-aspartataminotransferażi/żieda fl-alanina aminotransferażi (2.1%).

IMFINZI twaqqaf minħabba reazzjonijiet avversi fi 8.5% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu pulmonite (2.1%) u kolite (1.2%).

IMFINZI ġie interrott minħabba reazzjonijiet avversi f’49.4% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal interruzzjoni fid-doża kienu newtropenija (16.1%), anemija (10.3%), tromboċitopenija (7.3%), lewkopenija (5.8%), pulmonite (5.2%), żieda fl-aspartataminotransferażi/żieda fl-alanina aminotransferażi (4.8%), kolite (4.8%) u pulmonija (3.3%).

*IMFINZI flimkine ma’ tremelimumab 300 mg*

Is-sigurtà ta’ IMFINZI mogħti flimkien ma’ doża waħda ta’ tremelimumab 300 mg hija bbażata fuq *data* miġbura (grupp tal-HCC) f’462 pazjent b’HCC mill-Istudju HIMALAYA u studju ieħor f’pazjenti b’HCC, Studju 22. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10%) kienu raxx (32.5%), prurite (25.5%), dijarea (25.3%), uġigħ addominali (19.7%), żieda fl-aspartatamminotransferażi/żieda fl-alanina amminotransferażi (18.0%), deni (13.9%), ipotirojdiżmu (13.0%), sogħla/sogħla produttiva (10.8%), edema periferali (10.4%) u żieda fil-lipase (10.0%) (ara Tabella 4). Ir-reazzjonijiet avversi severi l-aktar komuni(NCI CTCAE Grad ≥ 3) kienu żieda fl-aspartatamminotransferażi/żieda fl-alanina amminotransferażi (8.9%), żieda fil-lipase (7.1%), żieda fl-amilażi (4.3%) u dijarea (3.9%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni kienu kolite (2.6%), dijarea (2.4%), pulmonite (2.2%), u epatite (1.7%).

Il-frekwenza ta’ twaqqif tat-trattament minħabba reazzjonijiet avversi kienet 6.5%. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu epatite (1.5%) u żieda fl-aspartatamminotransferażi/żieda fl-alanina amminotransferażi (1.3%).

Is-severità tar-reazzjonijiet avversi għal mediċina ġiet ivvalutata abbażi tas-CTCAE, li tiddefinixxi grad 1 = ħafif, grad 2 = moderat, grad 3 = sever, grad 4 = periklu għall-ħajja u grad 5 = mewt.

*IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu segwit minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib 300 mg darbtejn kuljum*

Is-sigurtà ta’ IMFINZI mogħti flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu segwit minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib 300 mg darbtejn kuljum hija bbażata fuq *data* f’238 pazjent b’kanċer endometrijali. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 20%) kienu anemija (61.8%), dardir (54.6%), għeja (54.2%), newropatija periferali (51.7%), alopeċja (50.8%), newtropenja (39.5%), stitikezza (32.8%), tromboċitopenja (29.8%), dijarea (28.2%), rimettar (25.6%), artralġja (24.4%), raxx (23.5%), uġigħ addominali (23.5%), tnaqqis fl-aptit (23.1%) u lewkopenja (20.2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 2%) NCI CTCAE Grad ≥ 3 kienu newtropenija (25.2%), anemija (23.5%), lewkopenija (6.7%), tromboċitopenja (5.9%), għeja (5.5%), newtropenija bid-deni (3.4%). %), dardir (2.9%), żieda fl-aspartate aminotransferase / żieda fl-alanine aminotransferase (2.9%) u newropatija periferali (2.5%).

IMFINZI twaqqaf f’4.6% tal-pazjenti. L-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet pulmonite (1.7%).

IMFINZI ġie interrott fi 38.2% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża kienu anemija (13.4%), tromboċitopenija (11.8%), newtropenja (10.1%), lewkopenija (2.9%), ipotirojdiżmu (2.1%) u infezzjoni fl-apparat respiratorju ta’ fuq (2.1%).

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

It-Tabella 3 telenka l-inċidenzi tar-reazzjonijiet avversi fis-sett tad-*data* tas-sigurtà miġbura ta’ monoterapija b’IMFINZI (N=4 642) u f’pazjenti ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija (N=1 239) u f’pazjenti ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu segwit minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib (kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib) (N=238). Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, it-Tabella 4 telenka l-inċidenzi tar-reazzjonijiet avversi f’pazjenti ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu fl-istudju POSEIDON (N=330) u f’pazjenti ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ doża waħda ta’ tremelimumab 300 mg fil-grupp tal-HCC (N=462). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi f'MedDRA. F’kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversihuma ppreżentati fi frekwenza li tonqos. Il-kategorija ta’ frekwenza korrispondenti għal kull ADR hija definita kif ġej: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); rari ħafna (<1/10 000); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F’kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għal mediċina huma ppreżentati skont is-serjetà li tonqos.

**Tabella 3. Reazzjonijiet avversi għal mediċina f’pazjenti ttrattati** b**’**IMFINZI

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI bħala monoterapija** | **IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija** | **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib**\* |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | | | |
| Komuni ħafna | Infezzjonijiet fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorjua |  | Infezzjonijiet fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorjua |
| Komuni | Pulmoniteb,c, Influwenza, Kandidjażi orali, Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalqd | Pulmoniteb,c, Infezzjonijiet fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorjua, Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalqd | Pulmonite, Kandidjażi orali, Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalqd |
| Mhux komuni |  | Kandidjażi orali, Influwenza | Influwenza |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | | |  |
| Komuni Ħafna |  | Anemija, Lewkopenijae, Newtropenijaf, Tromboċitopenijag | Anemijah, Lewkopenijah Newtropenijah, Tromboċitopenijah |
| Komuni |  | Newtropenija bid-deni | Ċellola ħamra pura tal-aplasja, Newtropenja bid-denih, Limfopenjai |
| Mhux komuni | Tromboċitopenija immunic | Panċitopenjac | Panċitopenjah |
| Rari |  | Tromboċitopenija immuni |  |
| **Disturbi tas-sistema immuni** | | | |
| Komuni |  |  | Sensittività eċċessivai,j |
| **Disturbi endokrinali** | | |  |
| Komuni ħafna | Ipotirojdiżmuk | Ipotirojdiżmuk | Ipotirojdiżmu |
| Komuni | Ipertirojdiżmul | Ipertirojdiżmul | Ipertirojdiżmu, Tirojdite |
| Mhux komuni | Tirojditem, Insuffiċjenza adrenali, Ipofiżite/Ipopitwitariżmu, Dijabete mellitus tat-tip 1 | Insuffiċjenza adrenali, Dijabete mellitus tat-tip 1, Ipofisite/Ipopitwitarjaliżmu, Tiroiditem |  |
| Rari | Dijabete insipidus |  |  |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | |  |
| Mhux komuni |  | Uveite | Uveite |
| Rari | Uveite |  |  |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | |  |
| Komuni ħafna |  | Tnaqqis fl-aptit | Tnaqqis fl-aptith |
| **Disturbi fis-Sistema Nervuża** | | |  |
| Komuni ħafna |  | Newropatija periferalin | Newtropatija periferali, Sturdamenti, Uġigħ ta’ rasi, Disgwesjai,o |
| Mhux komuni | Mijastenija gravis, Enċefalitec,p | Mijastenija gravis |  |
| Rari | Meninġite | Enċefalite mhux infettivap |  |
| Mhux magħruf | Sindrome ta’ Guillain-Barré, Mjelite trasversaliq |  |  |
| **Disturbi vaskulari** | | | |
| Komuni |  |  | Episodji tromboemboliċi venużii,r |
| **Disturbi fil-qalb** | | |  |
| Mhux komuni | Mijokardite |  |  |
| Rari |  | Mijokarditec |  |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | |  |
| Komuni ħafna | Sogħla/Sogħla Produttiva | Sogħla/Sogħla Produttiva | Sogħla/Sogħla Produttiva, Dispneai,s |
| Komuni | Pulmonitec,t, Disfonija | Pulmonitec,t, Disfonja | Pulmonite, Disfonija |
| Mhux komuni | Mard interstizjali tal-pulmun | Mard interstizjali tal-pulmunc | Mard interstizjali tal-pulmun |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | |  |
| Komuni ħafna | Dijarea, Uġigħ addominaliu | Dijarea, Uġigħ addominaliu, Stitikezza, Dardir, Rimettar | Dijarea, Uġigħ addominaliu, Stitikezzah, Dardirh, Rimettarh, Stomatiteh |
| Komuni |  | Stomatitev, Kolitew | Dispepsijai, Kolitew |
| Mhux komuni | Kolitec,w, Pankreatitex | Pankreatitex |  |
| Rari | Marda tas-coeliacq | Marda tas-coeliacq |  |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | |  |
| Komuni ħafna |  | Żieda fl-aspartatamminotransferażi jew żieda fl-alanina amminotransferażiy | Żieda fl-aspartatamminotransferażi jew żieda fl-alanina amminotransferażi |
| Komuni | Epatitec,z, Żieda fl-aspartatamminotransferażi jew żieda fl-alanina amminotransferażic,y | Epatitec,z |  |
| Mhux komuni |  |  | Epatitez |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | | |  |
| Komuni ħafna | Raxxaa, Ħakk | Raxxaa, Alopeċja, Ħakk | Raxxaa, Alopeċjah, Ħakk |
| Komuni | Għaraq billejl | Dermatite | Dermatitebb |
| Mhux komuni | Dermatite, Psorjażi, Pemfigojdecc | Pemfigojdecc, Għaraq billejl, Psorjażi | Għaraq billejl |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | |  |
| Komuni ħafna | Artralġja | Artralġja | Artralġjah, Mijalġija |
| Komuni | Mijalġija | Mijalġija |  |
| Mhux komuni | Mijożitedd, Artrite medjata mis-sistema immunitarjaee | Artrite medjata mill-immunitàee, Mijożite | Mijożite |
| Rari | Polimijożiteff, Polimijalġja rewmatika | Polimijalġja rewmatikagg | Polimijalġja rewmatikfagg |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | |  |
| Komuni ħafna |  |  | Żieda fil-kreatinina fid-demm |
| Komuni | Żieda fil-kreatinina fid-demm, Diżurja | Żieda fil-kreatinina fid-demm, Diżurja | Diżurja |
| Mhux komuni | Nefritehh, Ċistite mhux infettiva | Ċistite mhux infettiva, Nefritehh | Ċistite mhux infettivah |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | | |  |
| Komuni ħafna | Deni | Deni, Għejaii | Deni, Għejah, Edema periferalijj |
| Komuni | Edema periferalijj | Edema periferalijj |  |
| **Korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** | | |  |
| Komuni | Reazzjoni relatata mal-infużjonikk | Reazzjoni relatata mal-infużjonikk | Reazzjoni relatata mal-infużjoni |

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi jistgħu ma jkunux kompletament attribwiti għal durvalumab waħdu iżda jista’ jkun fihom kontributi mill-marda sottostanti jew minn prodotti mediċinali oħra użati f’kombinazzjoni.

\* studju ġenerali ta’ trattament b’sa sitt ċikli ta’ 21 jum b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu flimkien ma’ IMFINZI, segwit minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib.

a tinkludi larinġite, nażofarinġite, axxess peritonsillari, farinġite, rinite, sinusite, tonsillite, trakeobronkite u infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju.

b tinkludi pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii, pulmonite, pulmonite adenovirali, pulmonite batterika, pulmonite ċitomegalovirali, pulmonite haemophilus, pulmonite pnewmokokkali, pulmonite streptokokkali, pulmonite kkawżata minn candida u pulmonite kkawżata minn legionella.

c tinkludi riżultat fatali.

d tinkludi ġinġivite, infezzjoni fil-ħalq, perjodontite, pulpite dentali, axxess fis-snien u infezzjoni fis-snien.

e tinkludi l-lewkopenija u tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm.

f tinkludi n-newtropenija u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili.

g tinkludi t-tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-pjastrini.

h reazzjoni avversa tapplika biss għal ADRs tal-kimoterapija fl-istudju DUO-E.

i reazzjoni avversa tapplika biss għal ADRs ta’ olaparib fl-istudju DUO-E.

j tinkludi sensittività eċċessiva u sensittività eċċessiva għall-mediċina.

k tinkludi ipotirojdiżmu awtoimmuni, ipotirojdiżmu, ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja, żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm.

l tinkludi ipertirojdiżmu, marda ta’ Grave, ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja u tnaqqis fl-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm.

m tinkludi tirojdite awtoimmuni, tiroidite medjata mill-immuni, tirojdite u tirojdite subakuta.

n tinkludi newropatija periferali, parestesija u newropatija sensorja periferali.

o tinkludi disgwesja u disturb fit-togħma.

p tinkludi enċefalite, enċefalite awtoimmunitarja, enċefalite medjata mis-sistema immunitarja u enċefalite mhux infettiva.

q avvenimenti ġew irrapportati mid-data ta’ wara t-tqegħid fis-suq.

r tinkludi trombożi fil-vini profondi, emboliżmu, emboliżmu fil-vini, trombożi fil-vini pelviċi, trombożi fil-vini superfiċjali u trombożi.

s tinkludi dispnea u dispnea ta’ sforz.

t tinkludi pulmonite u marda tal-pulmun medjata mis-sistema immunitarja.

u uġigħ addominali, uġigħ addominali fil-parti t’isfel, uġigħ addominali fil-parti ta’ fuq u fil-parti tal-ġenb.

v tinkludi stomatite u infjammazzjoni mukożali.

w tinkludi kolite, enterite, enterokolite, enterokolite medjata mis-sistema immunitarja u proktite.

x tinkludi pankreatite, pankreatite akuta, u pankreatite medjata mis-sistema immunitarja.

y tinkludi żieda fl-alanina amminotransferażi, żieda fl-aspartatamminotransferażi, żieda fl-enzima tal-fwied u żieda fit-transaminases.

z tinkludi epatite, epatite awtoimmuni, epatite tossika, epatite akuta, epatotossiċità, epatite medjata mis-sistema immunitarja, u ċitoliżi epatika.

aa tinkludi raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritiku, raxx pustulari, eritema, ekżema u raxx.

bb tinkludi dermatite u dermatite medjata mill-immunità.

cc tinkludi pemfigojd, dermatite bulluża u pemfigu. Il-frekwenza rrappurtata minn studji mitmuma u li għadhom għaddejjin hija mhux komuni.

dd Tinkludi mijożite u rabdomijoliżi.

ee tinkludi artrite awtoimmunitarja, artrite medjata mis-sistema immunitarja, poliartrite u artrite rewmatojde.

ff ġiet osservata polimijożite (fatali) f’pazjent ittrattat b’IMFINZI minn studju kliniku sponsorjat li għadu għaddej barra mis-sett tad-*data* miġbur.

ggmhux osservata fil-grupp IMFINZI+Kimoterapija jew fis-sett ta’ *data* tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu+IMFINZI+olaparib, iżda osservata fi studji kliniċi oħra sponsorjati minn AstraZeneca.

hh tinkludi nefrite awtoimmuni, nefrite tubulointerstizjali, nefrite, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranuża, u nefrite medjata mis-sistema immunitarja.

ii tinkludi għeja u astenija.

jj tinkludi edema periferali u nefħa periferali.

kk tinkludi reazzjoni relatata mal-infużjoni u urtikarja b’bidu fil-jum tad-dożaġġ jew jum wara d-dożaġġ.

**Tabella 4. Reazzjonijiet avversi għall-mediċina f’pazjentit ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab**

|  | **IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | **IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab 300 mg** |
| --- | --- | --- |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | | |
| Komuni ħafna | Infezzjonijiet fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorjua, Pulmoniteb |  |
| Komuni | Influwenza, Kandidjażi orali | Infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorjua, Pulmoniteb, Influwenza, Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artabc |
| Mhux komuni | Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artabc | Kandidjażi orali |
| **Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika** | | |
| Komuni ħafna | Anemijad, Newtropenijad,e, Tromboċitopenijad,f, Lewkopenijad,g |  |
| Komuni | Newtropenija bid-denid, Panċitopenijad |  |
| Mhux komuni | Tromboċitopenija immuni |  |
| Mhux magħruf |  | Tromboċitopenija immunih |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** | | |
| Komuni ħafna | Ipotirojdiżmui | Ipotirojdiżmui |
| Komuni | Ipertirojdiżmuj, Insuffiċjenza adrenali, Ipopitwitariżmu/Ipofiżite, Tirojditek | Ipertirojdiżmuj, Tirojditek, Insuffiċjenza adrenali |
| Mhux komuni | Dijiabete insipidus, Dijabete mellitus tat-tip 1 | Ipopitwitariżmu/Ipofiżite |
| Mhux magħruf |  | Dijabete insipidush, Dijabete mellitus tat-tip 1h |
| **Disturbi fl-għajnejn** | | |
| Mhux komuni | Uveite |  |
| Rari |  | Uveiteh |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | | |
| Komuni ħafna | Tnaqqis fl-aptitd |  |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | | |
| Komuni | Newropatija periferalid,l |  |
| Mhux komuni | Enċefalitem, | Mijestenija gravis, Meninġite |
| Mhux magħruf | Mijestenija gravisn, sindrome ta’ Guillain-Barren, Meninġiten, Majelite trasversao | Sindrome ta’ Guillain-Barréh, Enċefaliteh, Majelite trasversao |
| **Disturbi fil-qalb** | | |
| Mhux komuni | Mijokarditep | Mijokardite |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** | | |
| Komuni ħafna | Sogħla/Sogħla produttiva | Sogħla/sogħla produttiva |
| Komuni | Pulmoniteq, Disfonija | Pulmoniteq |
| Mhux komuni | Mard interstizjali tal-pulmun | Disfonija, Mard interstizjali tal-pulmun |
| **Disturbi gastro-intestinali** | | |
| Komuni ħafna | Nawsjad, Dijarea, Stitikezzad, Rimettard | Dijarea, Uġigħ addominalir |
| Komuni | Stomatited,s, Żieda fl-amylase, Uġigħ addominalir, Żieda fil-lipase, Kolitet, Pankreatiteu | Żieda fil-lipase, Żieda fl-amylase, Kolitet, Pankreatiteu |
| Rari | Marda tas-coeliacn | Marda tas-coeliach |
| Mhux magħruf | Perforazzjoni intestinalin, Perforazzjoni tal-musrana l-kbiran | Perforazzjoni intestinalih, Perforazzjoni tal-musrana l-kbirah |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | | |
| Komuni ħafna | Żieda fl-aspartatamminotransferażi/Żieda fl-alanina amminotransferażiv | Żieda fl-aspartatamminotransferażi/Żieda fl-alanina amminotransferażiv |
| Komuni | Epatitew | Epatitew |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | | |
| Komuni ħafna | Alopeċjad, Raxxx, Prurite | Raxxx, Prurite |
| Komuni |  | Dermatitey, Għaraq billejl, |
| Mhux komuni | Dermatite, Għaraq billejl, Pemfigojd | Pemfigojd |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | | |
| Komuni ħafna | Artralġja |  |
| Komuni | Mijalġija | Mijalġija |
| Mhux komuni | Mijożitez, Polimijożitez, Artrite medjata mill-immunitàn | Mijożitez, Polimijożitez, Artrite medjata mill-immunità, Polimijalġja rewmatika |
| Mhux magħruf | Polimijalġja rewmatikan |  |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | | |
| Komuni | Żieda fil-kreatinina fid-demm, Diżurja | Żieda fil-kreatinina fid-demm, Diżurja |
| Mhux komuni | Nefrite,Ċistite mhux infettiva | Nefriteaa |
| Mhux magħruf |  | Ċistite mhux infettivah |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | | |
| Komuni ħafna | Għejad, Deni | Deni, Edema periferalibb |
| Komuni | Edema periferalibb |  |
| **Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura** | | |
| Komuni | Reazzjoni relatata mal-infużjonicc | Reazzjoni relatata mal-infużjonicc |

a Tinkludi larinġite, nażofarinġite, farinġite, rinite, sinusite, tonsillite, trakeobronkite u infezzjoni fil-parti ta’ fuq tal-apparat respiratorju.

b Tinkludi pulmonite kkawżata minn *pneumocystis jirovecii*, pulmonite u pulmonite batterjali.

c Tinkludi perjodontite, pulpite dentali, axxess fis-snien u infezzjoni fis-snien.

d Reazzjoni avversa tapplika biss għall-ADRs tal-kimoterapija fl-istudju Poseidon.

e Tinkludi newtropenja u għadd imnaqqas tan-newtrofili.

f Tinkludi għadd imnaqqas tal-pjastrini u tromboċitopenija.

g Tinkludi lewkopenija u għadd imnaqqas taċ-ċelloli bojod tad-demm.

h Ma ġietx osservata reazzjoni avversa fl-grupp tal-HCC, iżda ġiet irrappurtata f’pazjenti ttrattati b’IMFINZI jew IMFINZI+tremelimumab fi studji kliniċi sponsorizzati minn AstraZeneca.

i Tinkludi żieda fl-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm, ipotirojdiżmu u ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja.

j Tinkludi tnaqqis fl-ormon li jistimula t-tirojde fid-demm u ipertirojdiżmu.

k Tinkludi tirojdite awtoimmuni, tirojdite medjata mis-sistema immunitarja, tirojdite u tirojdite subakuta.

l Tinkludi newropatija periferali, parasteżija u newropatija sensorjali periferali

m Tinkludi enċefalite u enċefalite awtoimmuni

n Ma ġietx osservata reazzjoni avversa fl-istudju POSEIDON iżda ġiet irrappurtata f’pazjenti ttrattati b’IMFINZI jew b’IMFINZI+tremelimumab fi studji kliniċi barra mis-sett tad-data ta’ POSEIDON.

o Irrapportata fi studji barra mill-istudju POSEIDON u mill-grupp HCC.

p Tinkludi mijokardite awtoimmuni.

q Tinkludi pulmonite medjata mis-sistema immunitarja u pulmonite.

r Tinkludi uġigħ addominali, ugigħ fil-parti t’isfel tal-addome, uġigħ fil-parti ta’ fuq tal-addome u fil-parti tal-ġenb.

s Tinkludi infjammazzjoni mukożali u stomatite.

t Tinkludi kolite, enterite u enterokolite.

u Tinkludi pankreatite awtoimmuni, pankreatite u pankreatite akuta.

v Tinkludi żieda fl-alanina aminotransferażi, żieda fl-aspartataminotransferażi, żieda fl-enzima tal-fwied u żieda fit-transaminases.

w Tinkludi epatite awtoimmuni, epatite, korriment epatoċellulari, epatotossiċità, epatite akuta u epatite medjata mis-sistema immuni.

x Tinkludi ekżema, eritema, raxx, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx pruritiku u raxx pustulari.

y Tinkludi dermatite u dermatite medjata mis-sistema immunitarja.

z Tinkludi rabdomijoliżi, mijożite, u polimijożite.

aa Tinkludi nefrite awtoimmuni u nefrite medjata mis-sistema immunitarja.

bb Tinkludi edema periferali u nefħa periferali.

cc Tinkludi reazzjoni relatata mal-infużjoni u urtikarja.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

IMFINZI jiġi assoċjat ma’ reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni. Ħafna minn dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiet terapija medika xierqa u/jew modifiki tat-trattament(ara “Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula” taħt). Id-dejta għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin tirrifletti d-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ta’ monoterapija b’IMFINZI ta’ 4 642 pazjenti li tinkludi l-istudji PACIFIC, HIMALAYA u ADRIATIC u studji addizzjonali f’pazjenti b’diversi tumuri solidi, f’indikazzjonijiet li għalihom mhuwiex approvat durvalumab. Fl-istudji kollha, IMFINZI ngħata b’doża ta’ 10 mg/kg kull ġimagħtejn, 20 mg/kg kull 4 ġimgħat, jew 1 500 mg kull 3 jew 4 ġimgħat. Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal IMFINZI meta jingħata flimkien ma’ kimoterapija huma ppreżentati jekk ġew innutati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbel ma’ monoterapija b’IMFINZI.

Id-*data* għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni li ġejjin hija bbażata fuq 2 280 pazjent li rċivew IMFINZI 20 mg/kg kull 4 ġimgħat flimkien ma’ tremelimumab 1 mg/kg jew IMFINZI 1 500 mg flimkien ma’ tremelimumab 75 mg kull 4 ġimgħat. Id-dettalji għar-reazzjonijiet avversi sinifikanti għal IMFINZI meta jingħata flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu huma ppreżentati jekk ikunu ġew osservati differenzi klinikament rilevanti meta mqabbel ma’ IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab.

Id-*data* għar-reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immunitarja li ġejjin tirrifletti wkoll il-bażi tad-*data* dwar is-sigurtà kombinata ta’ IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab 300 mg ta’ 462 pazjent bl-HCC (il-grupp tal-HCC). F’dawn iż-żewġ studji, IMFINZI ngħata f’doża ta’ 1 500 mg flimkien ma’ tremelimumab 300 mg kull 4 ġimgħat.

Il-linji gwida dwar il-ġestjoni għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjoni 4.2 u 4.4.

*Pulmonite medjata mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata ma’ monoterapija ta’ IMFINZI, (n = 4 642 tipi ta’ tumuri multipli), pulmonite medjata mis-sistema immuni seħħet f’147 (3.2%) pazjent, inkluż Grad 3 f’37 pazjent (0.8%), Grad 4 f’2 pazjenti (< 0.1%) u Grad 5 f’10 (0.2%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 56 jum (medda: 1 – 1 308 ijiem. Mija u erbatax mill-147 pazjent li rċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u 4 pazjenti rċivew ukoll immunosoppressanti oħra inkluż infliximab u cyclosporine. IMFINZI twaqqaf f'60 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’85 pazjent.

Pulmonite medjata mis-sistema immuni seħħet aktar ta’ spiss f’pazjenti fl-Istudju PACIFIC li temmew il-kura b’kimoradjazzjoni konkurrenti fi żmien 1 sa 42 jum qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju (10.7%), milli fil-pazjenti l-oħra fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata (1.0%).

Fl-Istudju PACIFIC (n=475 fil-fergħa ta’ IMFINZI, u n=234 fil-fergħa tal-plaċebo), pulmonite medjata mis-sistema immuni seħħet f’47 (9.9%) pazjent fil-grupp ikkurat b’IMFINZI u 14 (6.0%)-il pazjent fil-grupp tal-plaċebo, inkluż Grad 3 f’9 (1.9%) pazjenti fuq IMFINZI kontra 6 (2.6%) pazjenti fuq il-plaċebo u Grad 5 (fatali) f’4 (0.8%) pazjenti fuq IMFINZI kontra 3 (1.3%) pazjenti fuq il-plaċebo. Iż-żmien medjan għall-bidu fil-grupp ikkurati b’IMFINZI kien ta' 46 jum (medda: 2-342 jum) kontra 57 jiem (medda: 26‑253 jum) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo. Fil-grupp ikkurat b’IMFINZI, il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi, inkluż 30 pazjent li rċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u 2 pazjenti rċivew ukoll infliximab. Fil-grupp tal-plaċebo, 11 mis-16-il pazjent irċivew kortikosterojdi sistemiċi, inkluż 12-il pazjent li rċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja u pazjent wieħed irċieva wkoll cyclophosphamide u tacrolimus. Ir-riżoluzzjoni seħħet għal 29 pazjent fil-grupp ikkurat b’IMFINZI kontra 6 f’tal-plaċebo.

Fl-Istudju ADRIATIC, f’pazjenti b’LS-SCLC (n=262 fil-fergħa ta’ IMFINZI, u n=265 fil-fergħa tal-plaċebo), seħħet pulmonite medjata mis-sistema immunitarja f’31 (11.8%) pazjent fil-grupp ittrattat b’IMFINZI u fi 8 (3.0%) pazjenti fil-grupp tal-plaċebo, inkluż ta’ Grad 3 f’5 (1.9%) pazjenti fuq IMFINZI vs. pazjent 1 (0.4%) fuq il-plaċebo u ta’ Grad 5 (fatali) f’pazjent 1 (0.4%) fuq IMFINZI. Iż-żmien medjan għall-bidu fil-grupp ittrattat b’IMFINZI kien ta’ 55 jum (medda: 1-375 jum) vs. 65.5 jum (medda: 24‑124 jum) fil-grupp tal-plaċebo. Fil-grupp ittrattat b’IMFINZI, il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi, inkluż 25 papzjent li rċivew trattament b’dożi għoljin ta’ kortikosteroejdi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kull jum) u pazjent 1 irċieva wkoll infliximab. Fil-grupp tal-plaċebo, il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi, inkluż 7 pazjenti li rċivew trattament b’dożi għoljin ta’ kortikosterojdi. Ir-riżoluzzjoni seħħet fi 18-il pazjent fil-grupp ittrattat b’IMFINZI vs. 3 fil-grupp tal-plaċebo.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n-2 280), pulmonite medjata mis-sistema immuni seħħet f’86 (3.8%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 30 (1.3%) pazjent, Grad 4 f’pazjent wieħed (<0.1%), u Grad 5 (fatali) f’7 (0.3%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 57 jum (medda: 8 - 912-il jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 79 mis-86 pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Seba’ pazjenti rċivew immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f’39 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’51 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħħet pulmonite medjata mis-sistema immunitarja f’16-il (1.3%) pazjent, inkluż Grad 3 f’pazjent wieħed (0.2%) u Grad 5 (fatali) f’pazjent wieħed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 29 jum (medda: 5-774 jum). Sitt pazjenti rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 5 mis-6 pazjenti rċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wieħed ingħata wkoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f’żewġ pazjenti. Il-fejqan seħħ fi 3 pazjenti.

Fl-Istudju DUO-E, minn 238 pazjent ittrattati b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu flimkien ma’ IMFINZI, segwit minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib (fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib) seħħet pulmonite medjata mill-immunità f’5 (2.1%)) pazjenti, inkluż Grad 3 fi 3 (1.3%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 85 jum (medda: 65-321 jum). Ħames pazjenti rċevew kortikosterojdi sistemiċi, inklużi 4 pazjenti li rċevew trattament b’kortikosterojdi b’doża għolja (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Riżoluzzjoni seħħet fil-5 pazjenti kollha.

*Epatite medjata mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, epatite medjata mis-sistema immuni seħħet f’120 (2.6%) pazjent, inkluż Grad 3 f’70 (1.5%) pazjent, Grad 4 f’9 pazjenti (0.2%) u Grad 5 (fatali) f’6 pazjenti (0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 36 jum (medda: 1-644 jum). Erbgħa u disgħin mill-120 pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Disa’ pazjenti rċivew ukoll immunosoppressanti oħra inkluż kura b’mycophenolate. IMFINZI twaqqaf fi 30 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’56 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), epatite medjata mis-sistema immuni seħħet fi 80 (3.5%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 48 (2.1%) pazjent, Grad 4 fi 8 (0.4%) pazjenti, u Grad 5 (fatali) f’2 (< 0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 36 jum (medda: 1 - 533 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 68 mit-80 pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tmien pazjenti rċivew immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f’27 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’47 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC (n=462), seħħet epatite medjata mis-sistema immunitarja f’34 (7.4%) pazjenti, inkluż Grad 3 f’20 (4.3%) pazjent, Grad 4 f’pazjent wieħed (0.2%) u Grad 5 (fatali) fi 3 (0.6%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 29 jum (medda: 13-313 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 32 minn 34 pazjent irċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Disa’ pazjenti rċivew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f’10 pazjenti. Il-fejqan seħħ fi 13-il pazjent.

*Kolite medjata mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, kolite jew dijarea medjata mis-sistema immuni seħħet f'79 (1.7%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 15-il pazjent (0.3%) u Grad 4 f’2 pazjenti (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 72 jum (medda: 1-920 jum). Ħamsa u ħamsin mid-79 pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Ħames pazjenti rċievew ukoll immunosoppressanti oħra inkluż kura b’infliximab u mycophenolate. IMFINZI twaqqaf fi 15-il pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’54 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), kolite jew dijarea medjata mis-sistema immuni seħħet f’167 (7.3%) pazjent, inkluż Grad 3 f’76 (3.3%) pazjent u Grad 4 fi 3 (0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 57 jum (medda: 3‑906 ijiem). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 151 mill-167 pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tnejn u għoxrin pazjent irċivew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f’54 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’141 pazjent.

Perforazzjoni intestinali u perforazzjoni tal-intestini l-kbar ġew irrappurtati b’mod mhux komuni f’pazjenti li rċivew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab.

Fil-grupp tal-HCC (n=462), seħħet kolite jew dijarea medjata mis-sistema immunitarja f’31 (6.7%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 17-il (3.7%) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 23 jum (medda: 2-479 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 28 minn 31 pazjent irċievew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Erba’ pazjenti rċivew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f’5 pazjenti. Il-fejqan seħħ f’29 pazjent.

Perforazzjoni intestinali ġiet irrappurtata f’pazjenti li rċivew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (rari) fi studji barra mill-grupp tal-HCC.

*Endokrinopatiji medjati mis-sistema immuni*

*Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħħ fi 384 (8.3%) pazjent, inkluż Grad 3 f’7 pazjenti (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 90.5 jum (medda: 1-951 jum). Mit-384 pazjent, 379 pazjent irċivew terapija ta’ sostituzzjoni tal-ormoni u 7 pazjenti rċivew kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) għall-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni. Pazjent wieħed waqqaf IMFINZI minħabba l-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’79 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab(n=2 280), ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħħ f’209 (9.2%) pazjent, inkluż Grad 3 f’6 (0.3%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 85 jum (medda: 1‑624 jum). Tlettax-il pazjent irċivew kortikosterojdi sistemiċi u 8 mit-13-il pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’52 pazjent. L-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni kien preċedut minn ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni f’25 pazjenti jew minn tirojdite medjata mis-sistema immuni f’żewġ pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħħ ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f’46 (10.0 5%) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 85 jum (medda: 26-763 jum). Pazjent wieħed irċieva trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-pazjenti kollha kienu jeħtieġu terapiji oħra inkluż terapija ta’ sostituzzjoni tal-ormoni. Il-fejqan seħħ f’6 pazjenti. Ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni kien preċedut minn ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f’4 pazjenti.

*Ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħħ f’76 (1.6%) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 43 jum (medda: 1-253 jum). Wieħed u sebgħin mis-76 pazjent irċivew terapija medika (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalċju jew betablocker), 15-il pazjent irċivew kortikosterojdi sistemiċi u 8 mill-15-il pazjent irċivew trattament sistemiku b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wieħed waqqaf IMFINZI minħabba l-ipertirojdiżmu medjat mill-immunità. Ir-riżoluzzjoni seħħet fi 62 pazjent. Wieħed u tletin pazjent esperjenzaw ipotirojdiżmu wara ipertirojdiżmu.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab(n=2 280), ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħħ fi 62 (2.7%) pazjent, inkluż Grad 3 f’5 (0.2%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 33 jum (medda: 4-176 jum). Tmintax-il pazjent irċivew kortikosterojdi sistemiċi u 11 mit-18-il pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tlieta u ħamsin pazjent kellhom bżonn terapija oħra (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalċju jew imblokkatur tar-riċetturi Beta). Pazjent wieħed waqqaf it-trattament minħabba ipertirojdiżmu. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’47 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħħ ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja f’21 (4.5%) pazjent, inkluż Grad 3 f’pazjent wieħed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 30 jum (medda: 13-60 jum). Erba’ pazjenti rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u l-erba’ pazjenti kollha rċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Għoxrin pazjent kienu jeħtieġu terapija oħra (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalċju jew imblokkatur tar-riċetturi Beta). Pazjent wieħed waqqaf it-trattament minħabba ipertirojdiżmu. Il-fejqan seħħ fi 17-il pazjent.

*Tirojdite medjata mis-sistema immuni*

Fil-bażi tad-data dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, tirojdite medjata mis-sistema immuni seħħet f’21 pazjent (0.5%), inkluż Grad 3 f’2 (< 0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 57 jum (medda: 14-217 ijiem). Mill-21 pazjent, 18-il pazjent irċivew terapija ta’ sostituzzjoni tal-ormoni u 3 pazjenti rċevew kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wieħed waqqaf IMFINZI minħabba t-tirojdite medjata mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħħet fi 8 pazjenti. Ħames pazjenti esperjenzaw ipotirojdiżmu wara tirojdite.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), tirojdite medjata mis-sistema immuni seħħet f’15 (0.7%)-il pazjent, inkluż Grad 3 f’pazjent wieħed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 57 jum (medda:22-141 jum). Ħames pazjenti rċivew kortikosterojdi sistemiċi u tnejn mill-5 pazjenti rċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tlettax-il pazjent kellhom bżonn terapija oħra inkluż, terapija ta’ sostituzzjoni tal-ormoni, thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalċju jew imblokkatur tar-riċetturi Beta. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minħabba tirojdite medjata mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’5 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħħet tirojdite medjata mis-sistema immunitarja f’6 (1.3%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 56 jum (medda: 7-84 jum). Żewġ pazjenti rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u pazjent wieħed miż-żewġ pazjenti rċieva trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-pazjenti kollha kienu jeħtieġu terapija oħra inkluż terapija ta’ sostituzzjoni tal-ormoni. Il-fejqan seħħ f’żewġ pazjenti.

*Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni seħħet f’24 (0.5%) pazjent, inkluż Grad 3 fi 8 (0.2%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 157.5 jum (medda: 20-547 jum). L-24 pazjent kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi; 8 mill-24 pazjent rċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wieħed waqqaf IMFINZI minħabba l-insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’6 pazjenti.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni seħħet fi 33 (1.4%) pazjent, inkluż Grad 3 f’16-il pazjent (0.7%) u Grad 4 f’pazjent wieħed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 105 ijiem (medda: 20‑428 jum). Tnejn u tletin pazjent irċivew kortikosterojdi sistemiċi u 10 mit-32 pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f’pazjent wieħed. Ir-riżoluzzjoni seħħet fi 11-il pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħħet insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja f’6 (1.3%) pazjenti, inkluż Grad 3 f’pazjent wieħed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 64 jum (medda: 43-504 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u pazjent wieħed mis-6 pazjenti rċieva trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-fejqan seħħ f’żewġ pazjenti.

*Dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni seħħet f’5 pazjenti (0.1%), inklużi pazjenti bi Grad 3 fi 3 (0.1 %) pazjenti u ta’ Grad 4 f'pazjent 1 (< 0.1 %). Iż-żmien għall-bidu kien ta’ 43 jum (firxa: 29-631 jum). Il-ħames pazjenti kollha kienu jeħtieġu terapija tal-insulina. Imfinzi twaqqaf b’mod permanenti f’pazjent wieħed. Pazjent wieħed irkupra u pazjent wieħed irkupra b’konsegwenzi.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni seħħet f’6 (0.3%) pazjenti, inkluż Grad 3 f’pazjent wieħed (< 0.1%) u Grad 4 f’2 (< 0.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 58 jum (medda: 7-220 jum). Il-pazjenti kollha kellhom bżonn l-insulina. It-trattament twaqqaf għal pazjent wieħed. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’pazjent wieħed.

*Ipofiżite/Ipopitwitariżmu medjat mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, ipofiżite/ipopitwitariżmu medjat mis-sistema immuni seħħ f’6 (0.1%) pazjenti, inkluż Grad 3 f’5 pazjenti (0.1 %). Iż-żmien għall-bidu tal-avvenimenti kien ta’ 85 jum (firxa: 44-225 jum). Tliet pazjenti rċivew trattament b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum), tliet pazjenti waqqfu IMFINZI minħabba l-ipofiżite/ipopitwitariżmu medjat mis-sistema immuni u r-riżoluzzjoni seħħet f’pazjent 1.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), ipofiżite/ipopitwitariżmu medjat mis-sistema immuni seħħ f’16-il pazjent (0.7%), inkluż Grad 3 fi 8 (0.4 ) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-avvenimenti kien ta’ 123 jum (medda: 63-388 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 8 mis-16-il pazjent irċivew trattament b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum), Erba’ pazjenti kellhom bżonn ukoll terapija endokrinali. It-trattament twaqqaf f’żewġ pazjenti, Ir-riżoluzzjoni seħħet f’7 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħħet ipofiżite/ipopitwitariżmu medjat mis-sistema immunitarja f’5 (1.1%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-avvenimenti kien ta’ 149 jum (medda: 27-242 jum). Erba’ pazjenti rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 1 mill-4 pazjenti rċieva trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tliet pazjenti kienu jeħtieġu wkoll terapija endokrinali. Il-fejqan seħħ f’żewġ pazjenti.

*Nefrite medjata mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, nefrite medjata mis-sistema immuni seħħet fi 17-il (0.4%) pazjent, inkluż Grad 3 f’4 pazjenti (0.1%) u Grad 4 f’pazjent 1 (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 84 jum (medda: 4-393 jum). Tnax-il pazjent rċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u pazjent 1 irċieva wkoll mycophenolate. IMFINZI twaqqaf f’7 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħħet fi 8 pazjenti.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), nefrite medjata mis-sistema immuni seħħet f’9 (0.4%) pazjenti, inkluż Grad 3 f’pazjent wieħed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 79 jum (medda: 39-183 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 7 pazjenti rċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’5 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħħet nefrite medjata mis-sistema immunitarja f’4 (0.9%) pazjenti, inkluż Grad 3 f’żewġ (0.4%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 53 jum (medda: 26-242 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 3 mill-4 pazjenti rċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f’żewġ pazjenti. Il-fejqan seħħ fi 3 pazjenti.

*Raxx medjat mis-sistema immuni*

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, raxx medjat mis-sistema immuni jew dermatite (inkluż pemfigojd) seħħ f’74 (1.6%) pazjent, inkluż Grad 3 f’20 (0.4%) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 56 jum (medda: 4-600 jum). Sebgħa u tletin mill-74 pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). IMFINZI twaqqaf f’5 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’46 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), raxx medjat mis-sistema immuni jew dermatite (inkluż pemfigojd) seħħ f’112-il pazjent (4.9%), inkluż Grad 3 fi 17-il pazjent (0.7%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 35 jum (medda: 1-778 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi, u 57 minn 112-il pazjent irċivew kura b’kortikosterojdi ta’ doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f’10 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħħet f’65 pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħħ raxx jew dermatitie medjat mis-sistema immunitarja (inkluż pemfigojd) f’26 (5.6%) pazjent, inkluż Grad 3 f’9 (1.9%) pazjenti u Grad 4 f’pazjent wieħed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 25 jum (medda: 2-933 jum). Il-pazjenti kollha rċivew kortikosterojdi sistemiċi u 14 mis-26 pazjent rċivew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wieħed irċieva immunosuppressanti oħra. It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Il-fejqan seħħ f’19-il pazjent.

Fl-Istudju DUO-E, minn 238 pazjent ittrattati b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu flimkien ma’ IMFINZI, segwit minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib (fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib) seħħ raxx medjat mill-immunità fi 8 (3.4%) pazjenti, inkluż Grad 3 f’2 (0.8%) pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta’ 155 jum (medda: 2-308 jiem). Il-pazjenti kollha rċevew trattament b’doża għolja ta’ kortikosterojdi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Riżoluzzjoni seħħet fit-8 pazjenti kollha.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’monoterapija b’IMFINZI, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew f’70 (1.5%) pazjent, inkluż Grad 3 f’6 (0.1%) pazjenti. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta’ Grad 4 jew 5.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab (n=2 280), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew f’45 (2.0%) pazjent, inkluż Grad 3 f’żewġ (< 0.1%) pazjenti. Ma kien hemm l-ebda avveniment ta’ Grad 4 jew 5.

Fl-Istudju DUO-E, minn 238 pazjent ittrattati b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu flimkien ma’ IMFINZI, segwit minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib (fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew fi 13-il (5.5%) pazjent, inkluż Grad 3 f’pazjent 1 (0.4%). Ma kien hemm l-ebda avveniment ta’ Grad 4 jew 5.

Aplasja Pura taċ-Ċelluli Ħomor

Aplasja Pura taċ-Ċelluli Ħomor (PRCA) ġiet irrappurtata meta IMFINZI ntuża flimkien ma’ olaparib. Fi studju kliniku ta’ pazjenti b’kanċer endometrijali trattati b’IMFINZI flimkien ma’ olaparib, l-inċidenza ta’ PRCA kienet ta’ 1.6%. L-avvenimenti kollha kienu CTCAE Grad 3 jew 4. L-avvenimenti kienu maniġġevoli wara li twaqqfu kemm IMFINZI kif ukoll olaparib. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ġew immaniġġati bi trasfużjoni tad-demm u b’immunosoppressjoni u kien hemm irkupru; ma kienx hemm avvenimenti fatali. Għall-ġestjoni ara s-sezzjoni 4.4.

Anormalitajiet tal-laboratorju

F’pazjenti kkurati b’monoterapija b'durvalumab, il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta’ Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 3.7% għal żieda fl-alanina aminotransferażi, 5.7% għal żieda fl-aspartataminotransferażi, 0.9% għal żieda fil-kreatinina fid-demm, 4.8% għal żieda fl-amylase u 8.2% għal żieda fil-lipase. Il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≤ ULN għal kwalunkwe grad ta’ > ULN kien ta’ 20% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≥ LLN għal kwalunkwe grad ta’ < LLN kien ta’ 18.2%.

F'pazjenti ttrattati b’durvalumab flimkien ma’ kimoterapija, il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta’ Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 5.6% għal żieda fl-alanina amminotransferażi, 4.9% żieda fl-aspartatamminotransferażi, 2.5% għal żieda fil-kreatinina fid-demm, 4.9% għal żieda fl-amylase, u 8.5% għal żieda fil-lipase. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≤ ULN għal kwalunkwe grad ta’ > ULN kien ta’ 23.9% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≥ LLN għal kwalunkwe grad ta’ < LLN kien ta’ 22.7%.

F’pazjenti ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta’ Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 6.2% għal żieda fl-alanina aminotransferażi, 5.2% għal żieda fl-aspartataminotransferażi, 4.0% għal żieda fil-kreatinina fid-demm, 9.4% għal żieda fl-amylase u 13.6% għal żieda fil-lipase. Il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≤ ULN għal > ULN kien ta’ 24.8% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≥ LLN għal < LLN kien ta’ 32.9%.

F’pazjenti ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab, il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta’ Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 5.1% għal żieda fl-alanina aminotransferażi, 5.8% għal żieda fl-aspartatamminotrasferażi, 1.0% għal żieda fil-kreatinina fid-demm, 5.9% għal żieda fl-amilażi u 11.3% għal żieda fil-lipażi. Il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≤ ULN għal > ULN kien ta’ 4.2% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≥ LLN għal < LLN kienet ta’ 17.2%.

F’pazjenti ttrattati b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu flimkien ma’ IMFINZI, segwita minn IMFINZI jew bħala monoterapija (fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI) jew flimkien ma’ olaparib (fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib), il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta’ Grad 3 jew 4 kienet kif ġej fil-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI: żieda ta’ 3.5% għal alanine aminotransferase, żieda ta’ 3.0% għal aspartate aminotransferase u 0.4% għal kreatinina fid-demm, u kif ġej fil-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib: żieda ta’ 3.8% għal alanine aminotransferase, żieda ta’ 3.4% għal aspartate aminotransferase u 1.7% għal kreatinina fid-demm. Il-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≤ ULN għal > ULN kien ta’ 27.2% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≥ LLN għal < LLN kien 24.3% fil-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI u l-proporzjon ta’ pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≤ ULN sa > ULN kienet 28.6% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet ≥ LLN għal < LLN kienet 20.1% fil-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq platinu + IMFINZI + olaparib.

Effetti tal-klassi tal-inibitur ta’ punt ta’ kontroll immuni

Kien hemm każijiet tar-reazzjonijiet avversi li ġejjin irrapportati matul it-trattament b’inibituri oħra ta’ punt ta’ kontroll immuni li jistgħu jseħħu wkoll matul it-trattament b’durvalumab: insuffiċjenza pankreatika eżokrinali.

Immunoġeniċità

L-immunoġeniċità ta’ IMFINZI bħala monoterapija hija bbażata fuq *data* miġbura fi 3 069 pazjent li ġew ittrattati b’IMFINZI 10 mg/kg kull ġimagħtejn, jew 20 mg/kg kull 4 ġimgħat bħala aġent uniku u li kienu evalwabbli għall-preżenza ta’ antikorpi kontra l-mediċina (ADAs). Erbgħa u tmenin pazjent (2.7%) ittestjaw pożittivi għal ADAs li rriżultaw mit-trattament. Ġew identifikati antikorpi newtralizzanti (nAb) kontra durvalumab f’0.5% (16/3 069) tal-pazjenti. Il-preżenza ta’ ADAs ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika jew fuq is-sigurtà. Hemm numru insuffiċjenti ta’ pazjenti biex jiġi ddeterminat l-impatt ta’ ADA fuq l-effikaċja.

F’bosta studji ta’ fażi III, f’pazjenti ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ aġenti terapewtiċi oħra, 0% sa 10.1% tal-pazjenti żviluppaw ADAs li rriżultaw mit-trattament. Antikorpi newtralizzanti kontra durvalumab ġew skoperti f’0% sa 1.7% tal-pazjenti ttrattati b’IMFINZI flimkien ma’ aġenti terapewtiċi oħra. Il-preżenza ta’ ADAs ma kellhiex effett apparenti fuq il-farmakokinetika jew is-sigurtà.

Anzjani

Ma ġiet irrapportata ebda differenza ġenerali bejn pazjenti anzjani (≥65 sena) u pazjenti iżgħar fl-età.

Fl-istudji PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1 u HIMALAYA, id-*data* dwar is-sigurtà għal pazjenti ta’ 75 sena jew aktar hija limitata wisq sabiex tinsilet konklużjoni dwar din il-popolazzjoni.

F’pazjenti b’NSCLC metastatiku tal-ewwel linja fl-istudju POSEIDON, ġew irrappurtati xi differenzi fis-sigurtà bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar fl-età. Id-data dwar is-sigurtà minn pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar hija limitata għal total ta’ 74 pazjent. Kien hemm frekwenza ogħla ta’ reazzjonijiet avversi serji u rata ta’ waqfien ta’ kwalunkwe trattament ta’ studju minħabba reazzjonijiet avversi f’35 pazjent li għandhom 75 sena jew aktar ittrattati b’IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (45.7% u 28.6%, rispettivament) b’rabta ma’ 39 pazjent li għandhom 75 sena jew aktar li rċivew kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss (35.9% u 20.5%, rispettivament).

Fost il-pazjenti b’NSCLC resezzjonabbli fl-istudju AEGEAN, ġew irrapportati xi differenzi fis-sigurtà bejn il-pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u l-pazjenti iżgħar fl-età. Id-*data* tas-sigurtà mill-pazjenti ta’ 75 sena jew iktar hija limitata għal 86 pazjent fiż-żewġ fergħat tat-trattament. Hemm frekwenza ogħla ta’ reazzjonijiet avversi serji fil-pazjenti ta’ 75 sena jew iktar li rċevew IMFINZI f’kombinazzjoni ma’ kimoterapija meta mqabbla mal-pazjenti li rċevew kimoterapija biss (26.5% vs. 10.8%, rispettivament). Hemm frekwenza ogħla ta’ diskontinwazzjoni ta’ kwalunkwe trattament tal-istudju minħabba reazzjonijiet avversi fil-pazjenti ta’ 75 sena jew iktar li rċevew IMFINZI f’kombinazzjoni ma’ kimoterapija meta mqabbla mal-pazjenti li rċevew kimoterapija biss (16.3% vs. 8.1%, rispettivament).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[App](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)[endiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

M’hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b’durvalumab. F’każ ta’ doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta’ reazzjonijiet avversi, u għandha tinbeda kura sintomatika xierqa immedjatament.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti Antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta’ mediċini tal-antikorpi, isnibituri ta’ PD-1/PDL-1 (proteina tal-mewt taċ-ċelluli programmata   
1/ligand tal-mewt 1). Kodiċi ATC: L01FF03.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

L-espressjoni tal-proteina “programmed cell death ligand1” (PDL1) hija rispons immuni adattiv li jgħin lit-tumuri jevitaw identifikazzjoni u eliminazzjoni mis-sistema immuni. PDL1 tista’ tiġi indotta permezz ta’ sinjali infjammatorji (eż., IFNgamma) u tisa’ tiġi espressa kemm fuq iċ-ċelluli tat-tumur kif ukoll ċelluli immuni assoċjati mat-tumur f’mikroambjent tat-tumur. PDL1 timblokka l-funzjoni taċ-ċellula T u l-attivazzjoni permezz ta’ interazzjoni ma’ PD1 u CD80 (B7.1). Billi teħel mar-riċetturi tagħha, PDL1 tnaqqas l-attività ċitossika taċ-ċellula T, il-proliferazzjoni u l-produzzjoni ta’ ċitokini.

Durvalumab huwa antikorp monoklonali immunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) sħiħ tal-bniedem li selettivament jimblokka l-interazzjoni ta’ PDL1 ma’ PD1 u CD80 (B7.1). Durvalumab ma jinduċix ċitossiċità medjata miċ-ċelluli dipendenti fuq l-antikorp (ADCC, antibody dependent cellmediated cytotoxicity). Imblukkar selettiv tal-interazzjonijiet ta’ PDL1/PD1 u PDL1/CD80 itejjeb ir-rispons immuni kontra t-tumur u jżid l-attivazzjoni taċ-ċelloli-T.

Il-kombinazzjoni ta’ tremelimumab, inibitur ta’ CTLA-4, u durvalumab, inibitur ta’ PD-L1, taħdem biex ittejjeb l-attivazzjoni taċ-ċelloli T kontra t-tumur u l-funzjoni fi stadji multipli tar-rispons immuni, u tirriżulta f’risponsi mtejba kontra t-tumur f’kanċer tal-pulmun b’ċelloli mhux żgħar (NSCLC). F’mudelli ta’ tumuri sinġeniċi tal-ġrieden, imblukkar doppju ta’ PD-L1 u CTLA-4 irriżulta f’attività mtejba kontra t-tumur.

Effikaċja klinika u sigurtà

Dożi ta’ durvalumab ta’ 10 mg/kg kull ġimagħtejn, 1 120 mg kull 3 ġimgħat jew 1 500 mg kull 4 ġimgħat ġew evalwati fi studji kliniċi NSCLC, ES‑SCLC u kanċer endometrijali. Abbażi tal-immudellar u s-simulazzjoni tal-esponiment, ir-relazzjonijiet bejn is-sigurtà u l-esponiment u l-paraguni tad-*data* dwar l-effikaċja tal-esponiment, m’hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti antiċipata fl-effikaċja u s-sigurtà bejn id-dożi ta’ durvalumab ta’ 10 mg/kg kull ġimagħtejn, 1 120 mg kull 3 ġimgħat jew 1 500 mg kull 4 ġimgħat.

*NSCLC resezzjonabbli (resectable) – Studju AEGEAN*

L-istudju AEGEAN kien studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, b’aktar minn ċentru wieħed, ta’ Fażi III, imfassal biex jivvaluta l-effikaċja ta’ IMFINZI f’kombinazzjoni ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu bħala trattament neoaġġuvanti, imbagħad kompla bħala monoterapija ta’ IMFINZI wara l-kirurġija, f’pazjenti b’NSCLC resezzjonabbli.

Il-kriterji tal-għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti b’riskju għoli ta’ rikaduta li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettu popolazzjoni ta’ pazjenti b’Fażi IIA sa Fażi IIIB skont is-sistema tal-istadji AJCC/UICC, it-8 edizzjoni:

• kwalunkwe pazjent b’daqs tat-tumur ≥ 4 cm;

• kwalunkwe pazjent b’marda N1 jew N2 (irrispettivament mid-daqs tat-tumur primarju), inkluż marda N2 b’aktar minn stazzjon wieħed;

• pazjenti b’aktar minn nodulu ta’ tumur wieħed fl-istess lobu jew tumuri li jinvolvu l-bronkus prinċipali jew tumuri li jinvadu l-plewra vixxerali, il-ħajt tas-sider (inkluż il-plewra parietali u tumuri tas-sulcus superjuri), in-nerv freniku jew il-perikardju parjetali; jew tumuri li huma assoċjati ma’ atelettażi jew pulmonite ostruttiva li testendi għar-reġjun ilari jew li tinvolvi parti minn pulmun jew pulmun kollu.

L-istudju rreġistra fih pazjenti b’NSCLC skwamuż jew mhux skwamuż dokumentat, mhux trattati qabel u mingħajr espożizzjoni preċedenti għal terapija medjata mis-sistema immunitarja, bi Status ta’ prestazzjoni WHO/ECOG ta’ 0 jew 1, u mill-inqas leżjoni waħda fil-mira ta’ RECIST 1.1. Qabel ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti kellhom status ta’ espressjoni tal-PD-L1 tat-tumuri kkonfermat u użaw l-Assaġġ VENTANA PD-L1 (SP263).

L-istudju eskluda pazjenti b’marda awtoimmuni attiva jew preċedenti dokumentata, jew użu ta’ mediċini immunosoppressivi fi żmien 14-il jum mill-ewwel doża ta’ durvalumab. Il-popolazzjoni tal-istudju għall-analiżi tal-effikaċja (b’intenzjoni li tiġi ttrattata modifikata) [mITT]) ma kinitx tinkludi pazjenti b’mutazzjonijiet EGFR jew b’ri-arranġamenti ALK magħrufa. Wara emenda fil-protokoll, l-ittestjar ALK lokali (sakemm mhux istoloġija skwamuża) u l-ittestjar EGFR ċentrali kienu obbligatorji. Kien hemm 51 pazjent b’mutazzjonijiet EGFR u 11-il pazjent b’riarranġamenti ALK randomizzati u trattati fl-istudju; madankollu, dawn il-pazjenti ma ġewx inklużi fl-analiżi tal-effikaċja tal-mITT u ma jistgħux jinstiltu konklużjonijiet robusti fir-rigward tal-pazjenti b’mutazzjonijiet EGFR jew b’riarranġamenti ALK.

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-istadju tal-marda (Stadju II vs Stadju III) u skont l-istatus ta’ PD-L1 (TC < 1% vs. TC ≥ 1%).

Radjoterapija wara l-operazzjoni (PORT) kienet permessa għal pazjenti li għalihom din kienet indikata skont il-gwida lokali. PORT kellha tinbeda fi żmien 8 ġimgħat mill-kirurġija u durvalumab/plaċebo aġġuvanti kellhom jinbdew fi żmien 3 ġimgħat mit-tlestija ta’ PORT.

L-istudju AEGEAN irrandomizza 802 pazjenti fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu IMFINZI perioperattiv (Fergħa 1) jew plaċebo (Fergħa 2) flimkien ma’ kimoterapija neoaġġuvanti. Crossover bejn il-fergħat tal-istudju ma kienx permess.

• Fergħa 1: IMFINZI 1,500 mg + kimoterapija kull 3 ġimgħat sa massimu ta’ 4 ċikli qabel il-kirurġija, imbagħad IMFINZI 1,500 mg kull 4 ġimgħat sa massimu ta’ 12-il ċiklu wara l- kirurġija.

• Fergħa 2: Plaċebo + kimoterapija kull 3 ġimgħat sa massimu ta’ 4 ċikli qabel il-kirurġija, imbagħad Plaċebo kull 4 ġimgħat sa massimu ta’ 12-il ċiklu wara l-kirurġija.

Fiż-żewġ fergħat tat-trattament, il-pazjenti rċevew wieħed minn dawn il-korsijiet ta’ kimoterapija abbażi tal-istoloġija:

• NSCLC skwamuż

* Carboplatin + paclitaxel: carboplatin AUC 6 u paclitaxel 200 mg/m2 permezz ta’ infużjoni IV f’Ġurnata 1 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat, għal 4 ċikli.

• NSCLC skwamuż

* Cisplatin + gemcitabine: cisplatin 75 mg/m2 permezz ta’ infużjoni IV f’Ġurnata 1 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat, għal 4 ċikli, u gemcitabine 1250 mg/m2 permezz ta’ infużjoni IV f’Ġurnata 1 u f’Ġurnata 8 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat, għal 4 ċikli.

• NSCLC Mhux skwamuż

* Pemetrexed + cisplatin: pemetrexed 500 mg/m2 u cisplatin 75 mg/m2 permezz ta’ infużjoni IV f’Ġurnata 1 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat, għal 4 ċikli.

• NSCLC Mhux skwamuż

* Pemetrexed + carboplatin: pemetrexed 500 mg/m2 u carboplatin AUC 5 permezz ta’ infużjoni IV f’Ġurnata 1 ta’ kull ċiklu ta’ 3 ġimgħat, għal 4 ċikli.

F’każ ta’ tollerabbiltà mhux favorevoli, il-pazjenti jistgħu jaqilbu minn cisplatin għal carboplatin fi kwalunkwe punt u fil-pazjenti b’komorbiditijiet jew li ma jittollerawx cisplatin skont il-ġudizzju tal-Investigator, carboplatin AUC 5 jista’ jingħata mill-ewwel ċiklu.

Twettqet valutazzjoni tat-tumur RECIST 1.1 fil-linja bażi, u mat-tlestija tal-perjodu neoaġġuvanti (qabel il-kirurġija). L-ewwel skenn CT/MRI wara l-kirurġija tas-sider u tal-addome (inkluż il-fwied kollu u ż-żewġ adrenali) inkiseb 5 ġimgħat ± ġimagħtejn wara l-kirurġija u qabel, iżda kemm jista’ jkun qrib il-bidu tat-terapija awżiljarja. Imbagħad, il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 12-il ġimgħa (relattivament mad-data tal-kirurġija) sa ġimgħa 48, kull 24 ġimgħa (relattivament mad-data tal-kirurġija) sa ġimgħa 192 (madwar 4 snin), u mbagħad kull 48 ġimgħa (relattivament mad-data tal-kirurġija) minn hemm ’il quddiem sa PD radjoloġiku definit minn RECIST 1.1, irtirar tal-kunsens jew mewta. Il-valutazzjonijiet tas-sopravivenza twettqu fix-xahar 2, 3, u 4 wara t-twaqqif tal-kura u mbagħad kull xahrejn sa xahar 12 segwit minn kull 3 xhur.

Il-punti ta’ tmiem primarji tal-istudju kienu rispons patoloġiku sħiħ (pCR) permezz ta’ rieżmi tal-patoloġija ċentrali blinded, u sopravivenza mingħajr avveniment (EFS) permezz ta’ valutazzjoni ta’ rieżami ċentrali indipendenti blinded (BICR). OS kienet punt aħħari sekondarju ewlieni.

Saret analiżi tal-effikaċja ibbażata fuq 740 pazjent fil-popolazzjoni mITT: 366 pazjent f’Fergħa 1 u 374 pazjent f’Fergħa 2. Id-demografija bażi u l-karatteristiċi tal-marda tal-popolazzjoni kienu kif ġej: irġiel (71.6%), nisa (28.4%), età ≥ 65 sena (51.6%), età medjana 65 sena (medda: 30 sa 88), WHO/ECOG PS 0 (68.4%), WHO/ECOG PS 1 (31.6), Bojod (53.6%), Asjatiċi (41.5%), Suwed jew Afrikani Amerikani (0.9%), Indjani Amerikani jew Nattivi tal-Alaska (1.4%), Razza Oħra (2.6%), Ispaniċi jew Latino (16.1%), Mhux Ispaniċi jew Latino (83.9%), li attwalment ipejpu jew li kienu jpejpu (85.5%), li qatt ma pejpu (14.5%), istoloġija skwamuża (48.6%) u istoloġija mhux skwamuża (50.7%), Stadju II (28.4%), Stadju III (71.6%), status ta’ espressjoni TC ≥ 1% (66.6%), status ta’ espressjoni PD-L1 TC < 1% (33.4%).

Fil-popolazzjoni mITT, kien hemm 295 (80.6%) pazjent f’Fergħa 1 li ġew sottoposti għal kirurġija b’intenzjoni kurattiva meta mqabbla ma’ 302 (80.7%) pazjenti f’Fergħa 2. In-numru ta’ pazjenti li ġew sottoposti għal PORT kien ta’ 26 (7.1%) f’Fergħa 1 u 24 (6.4%) f’Fergħa 2.

Fl-analiżi primarja (speċifikata minn qabel) tal-EFS (DCO: 10 ta’ Novembru 2022), b’maturità ta’ 31.9% u segwitu medjan tal-EFS f’pazjenti ċensurati ta’ 11.7-il xahar, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-fergħa ta’ IMFINZI meta mqabbla mal-fergħa plaċebo [HR=0.68 (95.5% CI), 0.00.83,: p=0.003902].

Fl-analiżi tal-EFS aġġornata (speċifikata minn qabel) (DCO: 10 ta’ Mejju 2024), is-segwitu medjan tal-EFS f’pazjenti ċċensurati kien ta’ 25.9 xahar. F’din l-analiżi, OS ma ġietx ittestjata formalment għas-sinifikat statistiku; l-HR għal OS kienet ta’ 0.89 (95% CI: 0.70, 1.14) għall-fergħa ta’ IMFINZI meta mqabbla mal-fergħa ta’ plaċebo.

**Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja għall-Istudju AEGEAN (mITT)**

|  | **IMFINZI + kimoterapija (N=366)** | **Plaċebo + kimoterapija (N=374)** |
| --- | --- | --- |
| **EFSa,c** | | |
| Numru ta’ avvenimenti, n (%) | 124 (33.9) | 165 (44.1) |
| EFS medjana (95% CI) (xhur) | NR (42.3, NR) | 30 (20.6, NR) |
| Proporzjon tal-periklu (95% CI) | 0.69 (0.55, 0.88) | |
| **pCRa,b,c** | | |
| Numru ta’ pazjenti b’rispons | 63 | 16 |
| Rata tar-rispons, % (95% CI) | 17.21 (13.49, 21.48) | 4.28 (2.46, 6.85) |
| Differenza fil-proporzjonijiet, % (95% CI) | 12.96 (8.67, 17.57) | |

a Ir-riżultati huma bbażati fuq analiżi EFS aġġornata (speċifikata minn qabel) (DCO: 10 ta’ Mejju 2024) u analiżi finali tal-pCR (DCO: 10 ta’ Novembru 2022).

b Abbażi ta’ analiżi interim pCR speċifikata minn qabel (DCO: 14 ta’ Jannar 2022) f’n=402, ir-rata tal-pCR kienet statistikament sinifikanti (p=0.000036) meta mqabbla mal-livell ta’ sinifikat ta’ 0.0082%.

c Il-valur p fuq żewġ naħat għall-pCR ġie kkalkulat abbażi ta’ test CMH stratifikat. Il-valur p fuq żewġ naħat għall-EFS ġie kkalkulat abbażi ta’ test stratifikat ta’ log-rank. Fatturi ta’ stratifikazzjoni inkludew il-linja bażi PD-L1 u l-istadju tal-marda. Il-limitu għad-dikjarazzjoni tas-sinifikat statistiku għal kull wieħed mill-punti ta’ tmiem tal-effikaċja ġew determinati minn funzjoni ta’ nfiq Lan-DeMets alpha li tqarreb approċċ O’Brien Fleming (EFS=0.9899%, pCR=0.0082%, 2-naħat).

**Figura 1. Kurva Kaplan-Meier Curve ta’ analiżi tal-EFS aġġornata (DCO: 10 ta’ Mejju 2024)**

A graph showing a number of numbers

AI-generated content may be incorrect.

Probabbiltà ta’ sopravivenza mingħajr avvenimenti

EFS medjana f’xhur (95% CI)

IMFINZI + SoC NR (42.3, NR)

Plaċebo + SoC 30 (20.6, NR)

HR (95% CI): 0.69 (0.55, 0.88)

IMFINZI + SoC

Plaċebo + SoC

IMFINZI + SoC

Plaċebo + SoC

Numru ta’ pazjenti f’riskju

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

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

*Studju NSCLC - PACIFIC*

L-effikaċja ta’ IMFINZI ġiet evalwata fl-Istudju PACIFIC, studju randomizzat, double blind, ikkontrollat bil-plaċebo, multiċentriku f’713-il pazjent b’NSCLC lokalment avvanzat li ma jistax jitneħħa. Il-pazjenti kienu temmew tal-inqas 2 ċikli ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu definittiva b’terapija ta’ radjazzjoni fi żmien 1 sa 42 jum qabel il-bidu tal-istudju u kellom status tal-prestazzjoni ECOG ta’ 0 jew 1. Tnejn u disgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċivew doża totali ta’ 54 sa 66 Gy ta’ radjazzjoni. L-istudju eskluda pazjenti li pproggressaw wara terapija b’kimoradjazzjoni, pazjenti b'esponiment preċedenti għal xi antikorp kontra PD-1 jew PD-L1, pazjenti b’marda awtoimmuni attiva jew iddokumentata preċedentement fi żmien sentejn mill-bidu tal-istudju; storja ta’ immunodefiċjenza; storja ta’ reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni severi; kondizzjonijiet mediċi li kienu jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, ħlief doża fiżjoloġika ta’ kortikosterojdi sistemiċi; tuberkulożi attiva jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew HIV jew pazjenti li jirċievu vaċċin ħaj attenwat fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta’ IMFINZI. Il-pazjenti ġew randomizzati 2:1 biex jirċievu 10 mg/kg IMFINZI (n = 476) jew 10 mg/kg plaċebo (n = 237) permezz ta’ infużjoni ġol-vini kull ġimagħtejn sa 12-il xahar jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli jew tiġi kkonfermata progressjoni tal-marda. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata permezz tas-sess, l-età (< 65 sena kontra ≥ 65 sena) u l-istatus tat-tipjip (min ipejjep kontra min ma jpejjipx). Pazjenti b’kontroll tal-marda wara 12-il xahar ingħataw l-għażla li jiġu kkurati mill-ġdid meta sseħħ progressjoni tal-marda. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 8 ġimgħat għall-ewwel 12-il xahar imbagħad kull 12-il ġimgħa wara.

Il-pazjenti ġew arrwolati kien x’kien il-livell tal-espressjoni PD-L1 ta’ tumur tagħhom. Fejn disponibbli, kampjuni ta’ tessut tat-tumur arkivjali meħudin qabel it-terapija b’kemoradjazzjoni ġew ittestjati retrospettivament għal espressjoni PD-L1 fuq ċelloli tat-tumur (TC) permezz tal-assaġġ IHC VENTANA PD-L1 (SP263). Mis-713-il pazjent randomizzati, 63% tal-pazjenti pprovdew kampjun ta’ tessut ta’ kwalità u ta’ kwantità suffiċjenti biex tiġi ddeterminata l-espressjoni PD-L1 u 37% ma kinux magħrufa.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn il-fergħat ta’ studju. Id-demografiċi tal-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu kif ġej: irġiel (70%), età ≥65 sena (45%), età ≥75 sena (8%), Bojod (69%), Asjatiċi (27%), oħra (4%), ipejjep bħalissa (16%), kien ipejjep fil-passat (75%), qatt ma pejjep (9%), Status tal-Prestazzjoni ECOG0 0 (49%), Status tal-Prestazzjoni ECOG 1 (51%). Il-karatteristiċi tal-marda kienu kif ġej: Stadju IIIA (53%), Stadju IIIB (45%), sottogruppi istoloġiċi ta’ skwamuż (46%), mhux skwamuż (54%). Minn 451 pazjent b’espressjoni PD L1 disponibbli, 67% kienu TC ≥ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC ≥ 25% (35%)] u 33% kienu TC < 1%.

Iż-żewġ end-points koprimarji tal-istudju kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u sopravivenza globali (OS) ta’ IMFINZI kontra plaċebo. L-end-points tal-effikaċja sekondarji kienu jinkludu PFS wara 12-il xahar (PFS 12) u 18-il xahar (PFS 18) mir-randomizzazzjoni, u Ħin mir-Randomizzazzjoni għal Tieni Progressjoni (PFS2). Il-PFS ġiet ivvalutata minn Reviżjoni Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR, Blinded Independent Central Review) skont RECIST 1.1.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo [proporzjon ta’ periklu (HR, hazard ratio) = 0.52 (95% CI: 0.42, 0.65), p < 0.0001]. L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS fil-grupp ikkurat b’IMFINZI meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo [HR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87), p = 0.00251].

F‘analiżi ta’ segwitu ta’ 5 snin, b’segwitu medjan ta’ 34.2 xhur, IMFINZI kompla juri titjib fl-OS u fil-PFS meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-riżultati tal-OS u tal-PFS mill-analiżi primarja u l-analiżi ta’ segwitu huma miġbura fil-qosor f’Tabella 6.

**Tabella 6. Riżultati tal-effikaċja għall-istudju PACIFIC**

|  | **Analiżi primarjaa** | | **Analiżi ta’ segwitu ta’ 5 sninb** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI**  **(n = 476)** | **Plaċebo**  **(n = 237)** | **IMFINZI**  **(n** **=** **476)** | **Placebo**  **(n** **=** **237)** |
| **OS** | | |  |  |
| Numru ta’ mwiet (%) | 183 (38.4%) | 116 (48.9%) | 264 (55.5%) | 155 (65.4%) |
| **Medjana (xhur)**  **(95% CI)** | NR  (34.7, NR) | 28.7  (22.9, NR) | 47.5  (38.1, 52.9) | 29.1  (22.1, 35.1) |
| HR (95% CI) | 0.68 (0.53, 0.87) | | 0.72 (0.59, 0.89) | |
| Valur p b’2 naħat | 0.00251 | |  |  |
| **OS wara 24 xahar (%)**  **(95% CI)** | 66.3%  (61.7%, 70.4%) | 55.6%  (48.9%, 61.3%) | 66.3%  (61.8%, 70.4%) | 55.3%  (48.6%, 61.4%) |
| valur p | 0.005 | |  |  |
| **OS wara 48 xahar (%)**  **(95% CI)** |  | | 49.7%  (45.0%, 54.2%) | 36.3%  (30.1%, 42.6%) |
| **OS wara 60 xahar (%)**  **(95% CI)** |  | | 42.9%  (38.2%, 47.4%) | 33.4%  (27.3%, 39.6%) |
| **PFS** |  | |  |  |
| Numru ta’ episodji (%) | 214 (45.0%) | 157 (66.2%) | 268 (56.3%) | 175 (73.8%) |
| **PFS Medjana (xhur)**  **(95% CI)** | 16.8  (13.0, 18.1) | 5.6  (4.6, 7.8) | 16.9  (13.0, 23.9) | 5.6  (4.8, 7.7) |
| HR (95% CI) | 0.52 (0.42, 0.65) | | 0.55 (0.45, 0.68) | |
| valur p | p < 0.0001 | |  |  |
| **PFS wara 12-il xahar (%)**  **(95% CI)** | 55.9%  (51.0%, 60.4%) | 35.3%  (29.0%, 41.7%) | 55.7%  (51.0%, 60.2%) | 34.5%  (28.3%, 40.8%) |
| **PFS wara 18-il xahar (%)**  **(95% CI)** | 44.2%  (37.7%, 50.5%) | 27.0%  (19.9%, 34.5%) | 49.1%  (44.2%, 53.8%) | 27.5%  (21.6%, 33.6%) |
| **PFS wara 48 xahar (%)**  **(95% CI)** |  |  | 35.0%  (29.9%, 40.1%) | 19.9%  (14.4%, 26.1%) |
| **PFS wara 60 xahar (%)**  **(95% CI)** |  |  | 33.1%  (28.0%, 38.2%) | 19.0%  (13.6%, 25.2%) |
| **PFS2c** |  |  |  |  |
| **Median PFS2 (xhur)**  **(95% CI)** | 28.3  (25.1, 34.7) | 17.1  (14.5, 20.7) |  |  |
| HR (95% CI) | 0.58 (0.46, 0.73) | |  |  |
| valur p | p < 0.0001 | |  |  |

a Analiżi primarja tal-PFS fil-cut-off tad-*data* tat-13 ta’ Frar 2017. Analiżi primarja tal-OS u tal-PFS2 fil-cut-off tad-*data* tat-22 ta’ Marzu 2018.

b Analiżi ta’ segwitu tal-OS u tal-PFS fil-cut-off tad-*data* tal-11 ta’ Jannar 2021.

c PFS hija definita bħala ż-żmien mid-data tar-randomizzazzjoni sad-data ta’ tieni progressjoni (definita bi prattika klinika standard lokali) jew mewt.

NR: Ma Ntlaħaqx

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-OS u l-PFS mill-analiżi ta’ segwitu ta’ 5 snin huma ppreżentati fil-Figuri 2 u 3.

**Figura 2. Il-kurva Kaplan-Meier ta’ OS**

Probabilità ta’ PFS

**Chart, line chart

Description automatically generated**

IMFINZI

Plaċebo

OS medjana (95% CI)

IMFINZI 47.5 (38.1, 52.9)

Plaċebo 29.1 (22.1, 35.1)

Proporzjon ta’ periklu (95% CI): 0.72 (0.59, 0.89)

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Numru ta’ pazjenti f’riskju | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Xahar | 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 |
| Plaċebo | 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 |

**Figura 3 Kurva ta’ KaplanMeier tal-PFS**

**Chart

Description automatically generated with low confidence**

Probabilità ta’PFS

IMFINZI

Plaċebo

PFS medjana (95% CI)

IMFINZI 16.9 (13.0, 23.9)

Plaċebo 5.6 (4.8, 7.7)

Proporzjon ta’ periklu (95% CI): 0.55 (0.45, 0.68)

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Numru ta’ pazjenti f’riskju | | | | | | | | | | | | | | | | | |  | |  | |  | |  | |  | |  | |  | |  | |  |
| Xahar | 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 | |
| Plaċebo | 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 | |

IMFINZI

Placebo

IMFINZI

Placebo

It-titjib fil-PFS u fl-OS favur pazjent li rċivew IMFINZI meta mqabbel ma’ dawk li rċivew il-plaċebo ġew osservati b’mod konsistenti fis-sottogruppi definiti minn qabel kollha li ġew analizzati, inkluż l-etniċità, l-età, is-sess, storja ta’ tipjip, status tal-mutazzjoni EGFR u istoloġija.

*Analiżi tas-subgrupp post-hoc skont l-espressjoni PD-L1*

Saru analiżijiet tas-subgrupp addizzjoni biex tiġi evalwata l-effikaċja skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur (≥ 25%, 1-24%, ≥ 1%, < 1%) u għal pazjenti li l-istatus PD-L1 tagħhom ma jistax jiġi stabbilit (PD-L1 mhux magħruf). Ir-riżultati PFS u OS mill-analiżi ta’ segwitu ta’ 5 snin huma mogħtija fil-qosor fil-Figuri 4, 5, 6 u 7.

Probabilità ta’ OS

**Figura 4. Il-kurva Kaplan‑Meier tal-OS għal PD-L1 TC ≥** **1%**

**Chart, line chart

Description automatically generated**

IMFINZI

Plaċebo

OS medjana (95% CI)

IMFINZI 63.1 (43.7, NR)

Plaċebo 29.6 (17.7, 44.7)

Proporzjon ta’ periklu (95% CI): 0.61 (0.44, 0.85)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Numru ta’ pazjenti f’riskju  Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Xahar | 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 |
| Plaċebo | 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 |

**Figura 5. Il-kurva Kaplan‑Meier ta’ PFS għal PD-L1 TC ≥** **1%**

**Chart, line chart

Description automatically generated**

IMFINZI

Placebo

PFS medjana (95% CI)

IMFINZI 24.9 (16.9, 38.7)

Plaċebo 5.5 (3.6, 10.3)

Proporzjon ta’ periklu (95% CI): 0.47 (0.35, 0.64)

Probabbiltà ta’ PFS

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Numru ta’ pazjenti f’riskju | | | | | | | | | | | | | | | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Xahar | 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 |
| Plaċebo | 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 |

**Figura 6. Forest plot ta’ OS skont l-espressjoni PD-L1**

**Episodji/N (%)**

**IMFINZI Plaċebo**

264/476 (55.5%) 155/237 (65.4%)

103/212 (48.6%) 56/91 (61.5%)

51/115 (44.3%) 27/44 (61.4%)

52/97 (53.6%) 29/47 (61.7%)

59/90 (65.6%) 35/58 (60.3%)

102/174 (58.6%) 64/88 (72.7%)

Table

Description automatically generated

Il-pazjenti kollha

PD-L1 TC ≥ 1%

PD-L1 TC ≥ 25%

PD-L1 TC 1-24%

PD-L1 TC < 1%

PD-L1 mhux magħruf

**Figura 7. Forest plot ta’ PFS skont l-espressjoni PD-L1**

Table

Description automatically generated

Il-pazjenti kollha

PD-L1 TC ≥ 1%

PD-L1 TC ≥ 25%

PD-L1 TC 1-24%

PD-L1 TC < 1%

PD-L1 mhux magħruf

**Episodji/N (%)**

**IMFINZI Plaċebo**

268/476 (56.3%) 175/237 (73.8%)

111/212 (52.4%) 69/91 (75.8%)

61/115 (53.0%) 33/44 (75.0%)

50/97 (51.5%) 36/47 (76/6%)

55/90 (61.1%) 41/58 (70.7%)

102/174 (58.6%) 65/88 (73.9%)

B’mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà ta’ durvalumab f’subgrupp PD-L1 TC ≥ 1% kien konsistenti mal-popolazzjoni b’intenzjoni li tiġi kkurata, kif kien is-subgrupp PD-L1 TC < 1%.

*Riżultati rrappurtati mill-pazjenti (PRO)*

Inġabru sintomi, funzjoni u kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL, healthrelated quality of life) irrappurtati mill-pazjenti, permezz ta’ EORTC QLQC30 u l-modulu tiegħu tal-kanċer tal-pulmun (EORTC QLQLC13). Il-LC13 u s-C30 ġew ivvalutati fil-linja bażi, kull 4 ġimgħat għall-ewwel 8 ġimgħat, segwiti minn kull 8 ġimgħat sakemm tlesta l-perjodu tal-kura jew it-twaqqif ta’ IMFINZI minħabba tossiċità jew progressjoni tal-marda. Il-konformità kienet simili bejn il-grupp ta’ kura ta’ IMFINZI u plaċebo (83% kontra 85.1% globalment tal-forom evalwabbli mitmuma).

Fil-linja bażi, ma ġiet osservata l-ebda differenza fis-sintomi, funzjoni u HRQoL irrappurtati mill-pazjenti bejn il-gruppi ta’ IMFINZI u plaċebo. Matul id-durata tal-istudju sa Ġimgħa 48, ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn il-gruppi ta’ IMFINZI u plaċebo fis-sintomi, fil-funzjonament u f’HRQoL (kif ivvalutati permezz ta’ differenza ta’ aktar minn jew daqs 10 punti).

*L-istudju NSCLC – POSEIDON*

POSEIDON kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta’ IMFINZI ma’ jew mingħajr tremelimumab flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu. POSEIDON kien studju randomizzat, open-label, multiċentriku f’1013-il pazjent b’NSCLC metastatiku bl-ebda mutazzjoni tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR) ta’ sensitizzazzjoni jew aberrazzjonijiet tat-tumur ġenomiku tal-kinażi tal-limfoma anaplastiku (ALK). Il-pazjenti b’NSCLC metastatiku dokumentat istoloġikament jew ċitoloġikament kienu eliġibbli għal reġistrazzjoni. Il-pazjenti ma kellhom ebda kimoterapija minn qabel jew xi terapija sistemika oħra għal NSCLC metastatiku. Qabel ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti kellhom status PD-L1 tat-tumur ikkonfermat bl-użu tal-assaġġ Ventana PD-L1 (SP263). Il-pazjenti kellhom status ta’ prestazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO)/tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiv tal-Lvant (ECOG) ta’ 0 jew 1 fir-reġistrazzjoni.

L-istudju eskluda pazjenti b’marda awtoimmuni attiva jew iddokumentata preċedentement; metastasi fil-moħħ attiva u/jew mhux ittrattata; storja ta’ immunodefiċjenza, għoti ta’ immunosoppressanti sistemiċi fi żmien 14-il jum qabel il-bidu ta’ IMFINZI jew tremelimumab, ħlief doża fiżjoloġika ta’ kortikosterojdi sistemiċi; tuberkulożi jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew tal-HIV attiva; jew pazjenti li rċivew vaċċin attenwat ħaj fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta’ IMFINZI u/jew tremelimumab (ara sezzjoni 4.4).

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata mill-espressjoni PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur (TC) (TC≥50% kontra TC<50%), mill-istadju tal-marda (Stadju IVA kontra Stadju IVB, skont it-8 edizzjoni tal-Kumitat Konġunt Amerikan dwar il-Kanċer), u mill-istoloġija (mhux skwamuż kontra skwamuż).

Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1:1 biex jirċievu:

* Fergħa 1: IMFINZI 1 500 mg ma’ tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli segwit minn, IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija. Il-ħames doża ta’ tremelimumab 75 mg ingħatat f’Ġimgħa 16 flimkien mad-doża 6 ta’ IMFINZI.
* Fergħa 2: IMFINZI 1 500 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli, segwit minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat bħala monoterapija.
* Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli. Il-pazjenti jistgħu jirċievu żewġ ċikli addizzjonali (total ta’ 6 ċikli wara r-randomizzazzjoni), kif indikat klinikament, fid-diskrezzjoni tal-Investigatur.

Fit-3 fergħat ta’ trattament, il-pazjenti rċivew wieħed mir-reġimen ta’ kimoterapija bbażata fuq l-istoloġija li ġejjin:

* NSCLC mhux skwamuż
  + Pemetrexed 500 mg/m2 b’carboplatin AUC 5‑6 jew cisplatin 75 mg/m2 kull 3 ġimgħat. Sakemm ma jkunx kontraindikat mill-investigatur, tista’ tingħata terapija ta’ manutenzjoni b’pemetrexed.
* NSCLC skwamuż
  + Gemcitabine 1 000 jew 1 250 mg/m2 f’Jiem 1 u 8 ma’ cisplatin 75 mg/m2 jew carboplatin AUC 5-6 f’Jum 1 kull 3 ġimgħat.
* NSCLC mhux skwamuż jew NSCLC skwamuż
  + Nab-paclitaxel 100 mg/m2 f’Jiem 1, 8, u 15 ma’ carboplatin AUC 5-6 f’Jum 1 kull 3 ġimgħat.

Tremelimumab ingħata sa massimu ta’ 5 dożi sakemm ma kienx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. IMFINZI u terapija ta’ manutenzjoni b’pemetrexed ibbażata fuq l-istoloġija (meta applikabbli) tkomplew sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru f’Ġimgħa 6 u f’Ġimgħa 12 mid-data tar-randomizzazzjoni, u mbagħad kull 8 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda oġġettiva kkonfermata. Il-valutazzjonijiet tas-sopravivenza saru kull xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament.

Il-punti tat-tmiem primarji doppji tal-istudju kienu PFS u OS għal IMFINZI+kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħedha. Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin kienu PFS u OS għal IMFINZI+tremelimumab+kimoterapija bbażata fuq il-platinu u kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħedha. Il-punti tat-tmiem sekondarji inkludew rata ta’ rispons oġġettiv (ORR) u Dewmien tar-Rispons (DoR). Il-PFS, l-ORR u d-DoR ġew ivvalutati permezz tal-BICR skont RECIST v1.1.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn il-fergħat ta’ studju. Id-demografiċi tal-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu kif ġej: irġiel (76.0%), età ≥65 sena (47.1%), età ≥75 sena (11.3%) eta medjana 64 sena (medda: 27 sa 87 sena), Bojod (55.9%), Asjatiċi (34.6%), Suwed jew Afrikani Amerikani (2.0%), Oħrajn (7.6%), mhux Ispaniċi jew Latini (84.2%), ipejjep bħalissa jew kien ipejjep fil-passat (78.0%), PS ta’ WHO/ECOG 0 (33.4%), PS ta’ WHO/ECOG 1 (66.5%). Il-karatteristiċi tal-marda kienu kif ġej: Stadju IVA (50.0%), Stadju IVB (49.6%), sottogruppi istoloġiċi ta’ kanċer skwamuż (36.9%), mhux skwamuż (62.9%), metastasi fil-moħħ (10.5%), espressjoni PD-L1 TC≥ 50% (28.8%), espressjoni PD-L1 TC < 50% (71.1%).

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS b’IMFINZI + tremelimumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu. IMFINZI + tremelimumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu wrew titjib statistikament sinifikanti fil-PFS kontra l-kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħedha. Ir-riżultati huma miġbura fil-qosor hawn taħt.

**Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju POSEIDON**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Fergħa 1:**  **IMFINZI+tremelimumab+kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n** **=** **338)** | **Fergħa 3: Kimoterapija bbażata fuq il-platinu**  **(n** **=** **337)** |
| **OS**a | | |
| Numru ta’ mwiet (%) | 251 (74.3) | 285 (84.6) |
| OS medjana (xhur)  (95% CI) | 14.0  (11.7, 16.1) | 11.7  (10.5, 13.1) |
| HR (95% CI) b | 0.77 (0.650, 0.916) | |
| Valur pc | 0.00304 | |
| **OS wara 12-il xahar**  (%) (95% CI) | 54.8  (49.3, 60.0) | 49.1  (43.6, 54.4) |
| **OS wara 24 xahar**  (%) (95% CI) | 32.9  (27.9, 37.9) | 22.1  (17.8, 26.8) |
| **OS wara 36 xahar**  (%) (95% CI) | 25.3  (20.8, 30.2) | 13.3  (9.8, 17.4) |
| **PFS**a | | |
| Numri ta’ episodji(%) | 238 (70.4) | 258 (76.6) |
| PFS Medjana (xhur)  (95% CI) | 6.2  (5.0, 6.5) | 4.8  (4.6, 5.8) |
| HR (95% CI) b | 0.72 (0.600, 0.860) | |
| Valur pc | 0.00031 | |
| PFS wara 12-il xahar(%) (95% CI) | 26.6  (21.7, 31.7) | 13.1  (9.3, 17.6) |
| **ORR n (%)d,e** | 130 (38.8) | 81 (24.4) |
| Rispons Sħiħ n (%) | 2 (0.6) | 0 |
| Rispons Parzjali n (%) | 128 (38.2) | 81 (24.4) |
| **DoR medjana (xhur)**  **(95% CI)** d,e | 9.5  (7.2, NR) | 5.1  (4.4, 6.0) |

a Analiżi tal-PFS fil-cut-off tad-data tal-24 ta’ Lulju 2019 (segwitu medjan ta’ 10.15 xhur). Analiżi tal-OS fil-cut-off tad-data tat-12 ta’ Marzu 2021 (segwitu medjan ta’ 34.86 xhur). Il-limiti biex tiġi ddikjarata l-effikaċja (Fergħa 1 vs Fergħa 3: PFS 0.00735, OS 0.00797; żewġ naħat) ġew iddeterminati minn funzjoni ta’ Lan-DeMets alpha spending li tapprossima approċċ ta’ O’Brien Fleming. Il-PFS ġiet ivvalutata minn BICR skont RECIST v1.1.

b HR huma dderivati permezz ta’ mudell Cox pH stratifikat minn PD-L1, l-istoloġija u l-istadju tal-marda.

c Valur p b’żewġ naħat ibbażat fuq test log-rank stratifikat minn PD-L1, l-istoloġija u l-istadju tal-marda.

d Rispons Oġġettiv Ikkonfermat.

e Analiżi post-hoc.

NR: Ma Ntlaħaqx. CI = Intervall ta’ Kunfidenza

**Figura 8: Kurva ta’ Kaplan-Meier ta’ OS**

Chart, line chart

Description automatically generated

Probabilità ta’OS

**IMFINZI + tremelimumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

**Kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | OS Medjana | (95% CI) |
| **IMFINZI + tremelimumab+ kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 14.0 | (11.7, 16.1) |
| **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 11.7 | (10.5, 13.1) |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI) |  |  |
| **IMFINZI + tremelimumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 0.77 | (0.650, 0.916) |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Numru ta’ pazjenti f’riskju | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Xahar | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 |
| IMFINZI + durvalumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 338 | 298 | 256 | 217 | 183 | 159 | 137 | 120 | 109 | 95 | 88 | 64 | 41 | 20 | 9 | 0 |
| Kimoterapija bbażata fuq il-platinu | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 337 | 284 | 236 | 204 | 160 | 132 | 111 | 91 | 72 | 62 | 52 | 38 | 21 | 13 | 6 | 0 |

**Figura 9: Kurva ta’ Kaplan-Meier ta’ PFS**

Chart, line chart

Description automatically generated

**IMFINZI + tremelimumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

**Kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | PFS Medjana | (95% CI) |
| **IMFINZI + tremelimumab+kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 6.2 | (5.0, 6.5) |
| **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 4.8 | (4.6, 5.8) |
| **Proporzjon ta’ Periklu (95% CI)** |  |  |
| **IMFINZI + tremelimumab +  kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | 0.72 | (0.600, 0.860) |

Probabilità ta’ PFS

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Numru ta’ pazjenti f’riskju | | | | | | | | | |
| Xahar | | | | | | | | | |
|  | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 |
| IMFINZI + tremelimumab + kimoterapija bbażata fuq il-platinu | | | | | | | | | |
|  | 338 | 243 | 161 | 94 | 56 | 32 | 13 | 5 | 0 |
| Kimoterapija bbażata fuq il-platinu | | | | | | | | | |
|  | 337 | 219 | 121 | 43 | 23 | 12 | 3 | 2 | 0 |

Il-Figura 10 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja ta’ OS skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur fl-analiżijiet ta’ sottogruppi speċifikati minn qabel.

**Figura 10. Forest plot ta’ OS skont l-espressjoni PD-L1 għal IMFINZI+tremelimumab+kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Numru ta’ episodji/pazjenti (%)** | |  |
| **IMFINZI + tremelimumab +  kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu** | **HR (95% CI)** |
| 251 /338 (74.3%) | 285 /337 (84.6%) | 0.77 (0.65, 0.92) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 69 /101 (68.3%) | 80 / 97 (82.5%) | 0.65 (0.47, 0.89) |
| 182 /237 (76.8%) | 205 /240 (85.4%) | 0.82 (0.67, 1.00) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 80 /118 (67.8%) | 93 /117 (79.5%) | 0.68 (0.50, 0.92) |
| 171 /220 (77.7%) | 192 /220 (87.3%) | .81 (0.66, 1.00) |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 151 /213 (70.9%) | 170 /207 (82.1%) | 0.76 (0.61, 0.95) |
| 100 /125 (80.0%) | 115 /130 (88.5%) | 0.77 (0.58, 1.00) |

**Chart, box and whisker chart

Description automatically generated**

Pazjenti Kollha

PD-L1 ≥ 50%

PD-L1 < 50%

PD-L1 ≥ 25%

PD-L1 < 25%

PD-L1 ≥ 1%

PD-L1 < 1%

Proporzjon ta’ periklu (95% CI)

*Popolazzjoni anzjana*

Total ta’ 75 pazjent li għandhom ≥75 sena ġew irreġistrati fil-fergħat ta’ IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija (n=35) u ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss tal-istudju POSEIDON. Ġie osservat HR esploratorju ta’ 1.05 (95% CI: 0.64, 1.71) għall-OS għal IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu fi ħdan dan is-sottogrupp tal-istudju. Minħabba n-natura esploratorja ta’ din l-analiżi tas-sottogrupp ma tista’ tinstilet l-ebda konklużjoni definittiva, iżda huwa ssuġġerit li jkun hemm kawtela meta jitqies dan il-kors għal pazjenti anzjani.

*L-Istudju SCLC – ADRIATIC*

ADRIATIC kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta’ IMFIMZI ma’ jew mingħajr tremelimumab. ADRIATIC kien studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u multiċentriku f’730 pazjent b’LS-SCLC ikkonfermat istoloġikament jew ċitoloġikament (Stadju I sa III skont AJCC, it-tmien edizzjoni) li ma kinux ipprogressaw wara t-terapija tal-kimoradjazzjoni konkurrenti. Il-pazjenti li kienu ta’ Stadju I jew II kellhom ikunu medikament li ma jistgħux jiġu operati skont kif iddeterminat mill-investigatur. Il-pazjenti temmew 4 ċikli ta’ kimoradjazzjoni definittiva bbażata fuq il-platinu, 60‑66 Gy darba kuljum (QD) għal 6 ġimgħat jew 45 Gy darbtejn kuljum (BID) għal 3 ġimgħat, fi żmien jum sa 42 jum qabel l-ewwel doża tat-trattament tal-istudju. Irradjazzjoni kranjali profilattika (PCI) setgħet tingħata bid-diskrezzjoni tal-investigatur wara t-terapija tal-kimoradjazzoni u fi żmien jum sa 42 jum qabel l-ewwel doża tat-trattament tal-istudju. Il-pazjenti kellhom status ta’ prestazzjoni WHO/ECOG ta’ 0 jew 1 meta rreġistraw.

L-istudju eskluda pazjenti b’marda awtoimmunitarja attiva jew dokumentata minn qabel fi żmien 5 snin mill-bidu tal-istudju; storja ta’ immunodefiċjenza primarja attiva; storja ta’ pulmonite jew tuberkulożi attiva jew infezzjoni tal-epatite B jew Ċ jew infezzjoni tal-HIV ta’ Grad ≥ 2 u pazjenti b’marda tal-pulmun interstizjali attiva. Il-pazjenti b’istoloġija mħallta ta’ SCLC u NSCLC ukoll ġew esklużi.

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-istadju (I/II vs. III) u l-għoti ta’ PCI (iva vs. le). Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1:1: biex jirċievu:

* Fergħa 1: IMFINZI 1 500 mg + plaċebo kull 4 ġimgħat għal 4 ċikli, segwiti minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat.
* Fergħa 2: Placebo + it-tieni plaċebo kull 4 ġimgħat għal 4 ċikli, segwiti minn plaċebo wieħed kull 4 ġimgħat.
* Fergħa 3: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg kull 4 ġimgħat għal 4 ċikli, segwiti minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat.

Ladarba s-600 pazjent kienu ġew randomizzati fit-tliet fergħat kolha, ir-randomizzazzjoni għal fergħa 3 kienet lesta u l-130 pazjent sussegwenti ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu jew fergħa 1 jew 2, u rċivew jew IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat jew plaċebo kull 4 ġimgħat.

It-trattament kompla sal-progressjoni tal-marda, sa tossiċità inaċċettabbli, jew sa massimu ta’ 24 xahar. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 8 ġimgħat għall-ewwel 72 ġimgħa, imbagħad kull 12-il ġimgħa sa 96 ġimgħa mbagħad kull 24 ġimgħa wara dan.

Id-demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi kinu bbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat tal-istudju. Id-demografiċi tal-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda tal-fergħat ta’ IMFINZI u tal-plaċebo kienu kif ġej: irġiel (69.1%), età ≥ 65 sena (39.2%), Bojod (50.4%), Suwed jew Amerikani Afrikani (0.8%), Asjatiċi (47.5%), oħrajn (1.3%), Ispaniċi jew Latini (4.2%), dawk li bħalissa jpejpu (22.3%), dawk li kienu jpejpu fil-passat (68.5%), dawk li qatt ma pejpu (9.2%), WHO/ECOG PS 0 (48.7%), WHO/ECOG PS 1 (51.3%), Stadju I (3.6%), Stadju II (9.1%), Stadju III (87.4%).

Qabel ir-randomizzazzjoni, il-pazjenti kollha rċivew kimoterapija bbażata fuq il-platinu (66.2% cisplatin‑etoposide, 33.8% carboplatin‑etoposide); 72.1% tal-pazjenti rċivew RT QD (li minnhom 92.4% irċivew ≥ 60‑≤ 66 Gy QD); 27.9% irċivew RT BID (li minnhom 96.6% irċivew 45 Gy BID) u 53.8% tal-pazjenti rċivew PCI. Ir-rispons għas-CRT kien kif ġej: rispons sħiħ (12.3%), rispons parzjali (73.8%), marda stabbli (14.0%).

Il-punti tat-tmiem primarji doppji tal-istudju kienu OS u PFS ta’ IMFINZI vs. plaċebo. Il-punti tat-tmiem tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu l-ORR ta’ IMFINZI vs. plaċebo. Il-PFS u l-ORR ġew ivvalutati mill-BICR skont RECIST v1.1.

Fl-analiżi interim ippjanata, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS u l-PFS għal IMFINZI meta mqabbel mal-plaċebo. Ara Tabella 8 u l-Figuri 11 u 12.

**Tabella 8. Riżultati tal-effikaċja għall-istudju ADRIATIC**

|  | **Fergħa 1: IMFINZI (n=264)** | **Fergħa 2: Plaċebo (n=266)** |
| --- | --- | --- |
| **OSa** | | |
| Numru ta’ mwiet (%) | 115 (43.6) | 146 (54.9) |
| OS medjana (xhur) (95% CI)b | 55.9 (37.3, NR) | 33.4 (25.5, 39.9) |
| HR (95% CI)c | 0.73 (0.569, 0.928) | |
| valur pd | 0.01042 | |
| **PFSe** | | |
| Numru ta’ avvenimenti (%) | 139 (52.7) | 169 (63.5) |
| PFS medjana (xhur) (95% CI)b | 16.6 (10.2, 28.2) | 9.2 (7.4, 12.9) |
| HR (95% CI)f | 0.76 (0.606, 0.950) | |
| valur pd | 0.01608 | |

a Id-durata medjana tas-segwitu tal-OS f’pazjenti ċċensurati kienet ta’ 37.19-il xahar fil-fergħa ta’ IMFINZI u ta’ 37.24 xhur fil-fergħa tal-plaċebo.

b Ikkalkulata bl-użu tat-teknika Kaplan Meier. CI għal medjan derivat abbażi tal-metodu Brookmeyer‑Crowle.

c L-analiżi tal-HR saret permezz ta’ mudell ta’ perikli proporzjonali Cox stratifikat u l-valur p miż-2 naħat huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat, it-tnejn aġġustati għall-għoti tal-PCI.

d valur p ibbażat fuq ir-riżultati mill-analiżi interim ippjanata minn qabel. Abbażi ta’ funzjoni ta’ tul Lan-DeMets alfa, konfini tat-tip O'Brien Fleming u n-numru attwali ta’ avvenimenti osservati, il-konfini għad-dikjarazzjoni tas-sinifikanza statistika għall-OS kien ta’ 0.01679 għal 4.5% alfa globali u għall-PFS kien ta’ 0.02805 għal 5% alfa globali (Lan◦u◦DeMets 1983).

e Ivvalutata mill-BICR skont RECIST v1.1.

f L-analiżi għall-HR saret permezz ta’ mudell ta’ perikli proporzjonali Cox stratifikat u l-valur p miż-2 naħat huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat, it-tnejn aġġustati għal stadju ta’ TNM u l-għoti ta’ PCI.

**Figura 11: Kurva Kaplan‑Meier tal-OS**

A graph showing a number of lines

Description automatically generated with medium confidence

Probabilità ta’ OS

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

IMFINZI

Plaċebo

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Numru ta’ pazjenti f’riskju | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 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 |
| Plaċebo | 266 | 260 | 247 | 231 | 214 | 195 | 175 | 164 | 151 | 143 | 123 | 97 | 80 | 62 | 44 | 31 | 23 | 19 | 8 | 5 | 1 | 0 |

**Figura 12: Kurva Kaplan‑Meier tal-PFS**

A black and white line drawing

Description automatically generated

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

IMFINZI

Plaċebo

Probabilità tal-PFS

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Numru ta’ pazjenti f’riskju | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 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 |
| Plaċebo | 266 | 208 | 146 | 122 | 100 | 88 | 79 | 76 | 71 | 69 | 47 | 47 | 34 | 23 | 22 | 15 | 14 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |

*L-Istudju SCLC – CASPIAN*

CASPIAN kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta’ IMFINZI ma’ jew mingħajr tremelimumab flimkien ma’ etoposide u jew carboplatin jew cisplatin. CASPIAN kien studju randomizzat, open-label, multiċentriku fi 805 pazjenti b’ES‑SCLC li ma rċivewx trattament qabel bi status tal-Prestazzjoni WHO/ECOG ta’ 0 jew 1, b’piż tal-ġisem ta’ >30 kg, li kienu xierqa biex jirċievu reġimen ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu bħala trattament tal-ewwel linja għal SCLC, bi stennija tal-għomor ta’ ≥12-il ġimgħa, b’tal-inqas leżjoni fil-mira waħda skont RECIST 1:1 u b’funzjoni tal-organi u tal-mudullun xierqa. Il-pazjenti b’metastasi fil-moħħ asintomatiċi jew ittrattati kienu eleġibbli. L-istudju eskluda pazjenti bi storja ta’ terapija ta’ radjazzjoni fis-sider; storja ta’ immunodefiċjenza primarja attiva; disturbi awtoimmuni li jinkludu sindrome paraneoplastiku (PNS); disturbi awtoimmuni jew infjammatorji ddokumentati attivi jew preċedenti; użu ta’ immunosoppressanti sistemiċi fi żmien 14-il jum qabel l-ewwel doża tat-trattament ħlief doża fiżjoloġika ta’ kortikosterojdi sistemiċi; tuberkulożi jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew tal-HIV attiva; jew pazjenti li rċivew vaċċin attenwat ħaj fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta’ IMFINZI.

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata mit-terapija bbażata fuq il-platinu (carboplatin jew cisplatin) ippjanata f’ċiklu 1.

Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1:1 biex jirċievu:

* Fergħa 1: IMFINZI 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin.
* Fergħa 2: IMFINZI 1 500 mg + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin.
* Fergħa 3: Jew carboplatin (AUC 5 jew 6 mg/ml/min) jew cisplatin (75-80 mg/m2) f’Jum 1 u etoposide (80-100 mg/m2) ġol-vini f’Jiem 1, 2, u 3 ta’ kull ċiklu ta’ 21 jum għal bejn 4 – 6 ċikli.

Għal pazjenti randomizzati għal Fergħa 1 u 2, etoposide u jew carboplatin jew cisplatin ġie limitat għal 4 ċikli fuq skeda ta’ kull 3 ġimgħat sussegwenti għar-randomizzazzjoni. Il-monoterapija b’IMFINZI kompliet kull 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. L-għoti ta’ monoterapija b’IMFINZI kien permess lil hinn mill-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien klinikament stabbli u kien qed jirċievi benefiċċju kliniku kif iddeterminat mill-investigatur.

Il-pazjenti randomizzati għal Fergħa 3 ġew permessi li jirċievu total sa 6 ċikli ta’ etoposide u jew carboplatin jew cisplatin. Wara t-tmiem ta’ etoposide + platinum, PCI kienet permessa biss f’Fergħa 3 skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru f’Ġimgħa 6 u Ġimgħa 12 mid-data tar-randomizzazzjoni, imbagħad kull 8 ġimgħat sa progressjoni tal-marda oġġettiva kkonfermata. Il-valutazzjonijiet tas-sopravivenza saru kull xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament.

Il-punti tat-tmiem primarji tal-istudju kienu OS ta’ IMFINZI etoposide + platinu (Fergħa 2) kontra etoposide + platinu waħdu (Fergħa 3) u IMFINZI + tremelimumab + etoposide + platinu (Fergħa 1) kontra etoposide + platinu waħdu (Fergħa 3). Il-punt tat-tmiem sekondarju ewleni kien il-PFS. Punti tat-tmiem sekondarji oħra kienu punti ta’ riferiment ta’ ORR, OS u PFS u PRO. Il-PFS u l-ORR ġew ivvalutati permezz tal-valutazzjonijiet tal-Investigatur skont RECIST v1:1.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ fergħat ta’ studju (268 pazjent f’Fergħa 2 u 269 pazjent f’Fergħa 3). Id-demografiċi tal-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu kif ġej: irġiel (69.6%), età ≥65 sena (39.6%), età medjana 63 sena (medda: 28 sa 82 sena), Bojod (83.8%), Asjatiċi (14.5%), Suwed jew Afrikani Amerikani (0.9), oħra (0.6%), mhux Ispaniċi jew Latini (96.1%), ipejjep bħalissa jew kien ipejjep fil-passat (93.1%), qatt ma pejjep (6.9%), PS ta’ WHO/ECOG 0 (35.2%), PS ta’ WHO/ECOG 1 (64.8%), Stadju IV 90.3%, 24.6% tal-pazjenti rċivew cisplatin u 74.1% tal-pazjenti rċivew carboplatin. Fil-Fergħa 3, 56.8% tal-pazjenti rċivew 6 ċikli ta’ etoposide + platinu u 7.8% tal-pazjenti rċivew PCI.

F’analiżi interim (primarja) ippjanata l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS b’IMFINZI + etoposide + platinu (Fergħa 2) kontra etoposide + platinu waħdu (Fergħa 3) [HR=0.73 (95% CI: 0.591, 0.909), p=0.0047]. Għalkemm ma ġiex ittestjat formalment għas-sinifikanza, IMFINZI + etoposide + platinu wera titjib fil-PFS kontra etoposide + platinu waħdu [HR=0.78 (95% CI: 0.645, 0.936)].

Ir-riżultati ta’ PFS, ORR u DoR mill-analiżi finali ppjanata (DCO: 27 ta’ Jannar 2020) huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 9. Il-kurva ta’ Kaplan-Meier għal PFS hija ppreżentata fil-Figura 14.

Ir-riżultati tal-OS bl-analiżi ta’ segwitu tal-OS fit-tul ippjanata (DCO: 22 ta’ Marzu 2021) (segwitu medjan: 39.3 xhur) huma ppreżentati fit-Tabella 9. IMFINZI + etoposide + platinu (Fergħa 2) kontra etoposide + platinu (Fergħa 3) kompla juri titjib sostnut fl-OS. Il-kurva ta’ Kaplan-Meier għal OShija ppreżentata f’Figura 13.

**Tabella 9. Riżultati tal-Effikaċja mill-Istudju CASPIAN**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Analiżi finalia** | | **Analiżi ta’ segwitu fit-tulb** | |
|  | **Fergħa 2: IMFINZI + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin**  **(n=268)** | **Fergħa 3: etoposide + u jew carboplatin jew cisplatin**  **(n=269)** | **Fergħa 2: IMFINZI + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin**  **(n=268)** | **Fergħa 3: etoposide + u jew carboplatin jew cisplatin**  **(n=269)** |
| **OS** |  | | | |
| Numru ta’ mwiet (%) | 210 (78.4) | 231 (85.9) | 221 (82.5) | 248 (92.2) |
| **OS medjana (xhur)**  **(95% CI)** | 12.9  (11.3, 14.7) | 10.5  (9.3, 11.2) | 12.9  (11.3, 14.7) | 10.5  (9.3, 11.2) |
| HR (95% CI)b,c | 0.75 (0.625, 0.910) | | 0.71 (0.595, 0.858) | |
| valur pd | 0.0032 | | 0.0003 | |
| **OS wara 18-il xahar (%) (95% CI)** | 32.0  (26.5, 37.7) | 24.8  (19.7, 30.1) | 32.0  (26.5, 37.7) | 24.8  (19.7, 30.1) |
| **OS wara 36 xahar (%) (95% CI)** |  |  | 17.6 (13.3, 22.4) | 5.8 (3.4, 9.1) |
| **PFS** |  | | | |
| Numru ta’ avvenimenti (%) | 234 (87.3) | 236 (87.7) |  |  |
| **PFS medjana (xhur)**  **(95% CI)** | 5.1  (4.7, 6.2) | 5.4  (4.8, 6.2) |  |  |
| HR (95% CI)c | 0.80 (0.665, 0.959) | |  |  |
| **PFS wara 6 xhur (%)**  **(95% CI)** | 45.4 (39.3, 51.3) | 45.8 (39.5, 51.9) |  |  |
| **PFS wara 12-il xahar (%) (95% CI)** | 17.9 (13.5, 22.8) | 5.3 (2.9, 8.8) |  |  |
| **ORR n (%)**  **(95% CI)e** | 182 (67.9)  (62.0, 73.5) | 156 (58.0)  (51.8, 64.0) |  |  |
| Rispons Sħiħ n (%) | 7 (2.6) | 2 (0.7) |  |  |
| Rispons Pazjali n (%) | 175 (65.3) | 154 (57.2) |  |  |
| **DoR medjana (xhur)**  **(95% CI)e,f** | 5.1  (4.9, 5.3) | 5.1  (4.8, 5.3) |  |  |

a L-analiżi finali ta’ PFS, ORR u DoR fil-cut-off tad-*data* tas-27 ta’ Jannar 2020.

b L-analiżi tal-OS ta’ segwitu fit-tul fil-cut-off tad-data tat-22 ta’ Marzu 2021.

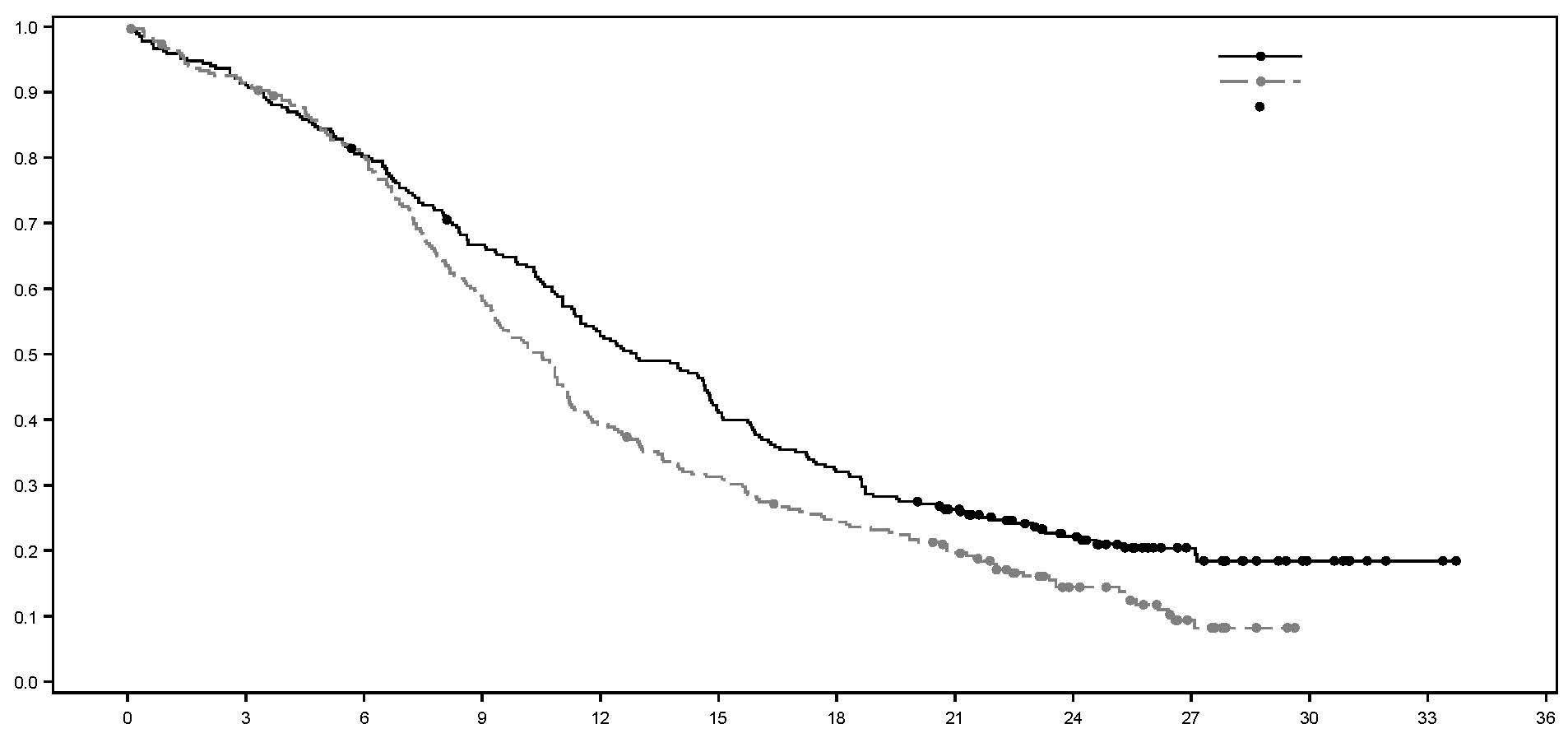
c L-analiżi saret permezz tat-test log-rank stratifikat, li jaġġusta għal terapija bil-platinu ppjanata f’Ċiklu 1 (carboplatin jew cisplatin), u permezz tat-testijiet tal-klassifikazzjoni tal-approċċ ta’ assoċjazzjoni.

d Fl-analiżi interim (cut-off tad-data 11 ta’ Marzu 2019), il-valur-p tal-OS kien 0.0047, li ssodisfa l-limitu għad-dikjarazzjoni tas-sinifikat statistiku ta’ 0.0178 għal alpha b’2 naħat ġenerali, abbażi ta’ funzjoni ta’ nfiq alfa ta’ Lan-DeMets b’konfini tat-tip O'Brien Fleming bin-numru attwali ta’ avvenimenti osservati.

e Rispons Oġġettiv Ikkonfermat.

f Analiżi post-hoc.

**Figura 13. Kurva ta’ Kaplan-Meier ta’ OS**



etoposide+platinu

IMFINZI+etoposide+platinu

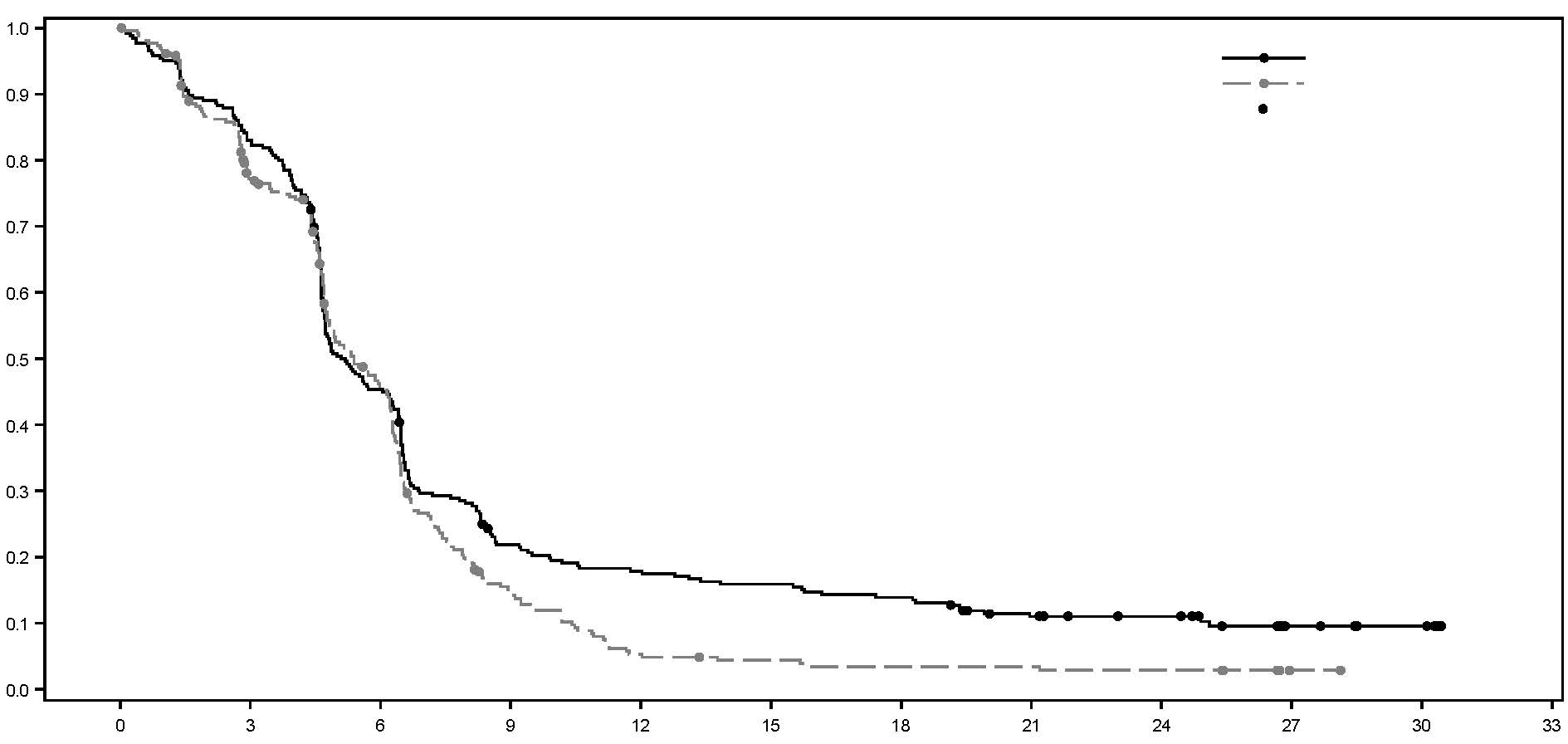
Probabilità ta’ OS

iċċensurati

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | OS medjana | (CI ta’95%) |
| IMFINZI + etoposide + platinu | 12.9 | (11.3, 14.7) |
| etoposide + platinu | 10.5 | (9.3, 11.2) |
| Propozjon ta’ Risku (95% CI) |  |  |
| IMFINZI + etoposide + platinu kontra etoposide + platinu: 0.71 (0.595, 0.858) | | |

| Numru ta’ pazjenti f’riskju | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 | 51 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| IMFINZI + etoposide + platinum | 268 | 244 | 214 | 177 | 140 | 109 | 85 | 70 | 60 | 54 | 50 | 46 | 39 | 25 | 13 | 3 | 0 | 0 |
| etoposide + platinum | 269 | 243 | 212 | 156 | 104 | 82 | 64 | 51 | 36 | 24 | 19 | 17 | 13 | 10 | 3 | 0 | 0 | 0 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Figura 14. Kurva ta’ Kaplan-Meier ta’ PFS**



Probabilità ta’ PFS

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | PFS medjana | (CI ta’95%) |
| IMFINZI + etoposide + platinu | 5.1 | (4.7, 6.2) |
| etoposide + platinu | 5.4 | (4.8, 6.2) |
| Propozjon ta’ Risku (95% CI) |  |  |
| IMFINZI + etoposide + platinu kontra etoposide + platinu: 0.80 (0.665, 0.959) | | |

IMFINZI + etoposide + platinu

etoposide + platinu

ċensurati

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

| Numru ta’ pazjenti f’riskju | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| IMFINZI + etoposide + platinu | 268 | 220 | 119 | 55 | 45 | 40 | 35 | 24 | 18 | 8 | 5 | 0 |
| etoposide + platinu | 269 | 195 | 110 | 33 | 12 | 9 | 7 | 7 | 6 | 1 | 0 | 0 |

*Analiżi tas-sottogrupp*

It-titjib fl-OS favur il-pazjenti li rċivew IMFINZI + etoposide + platinu meta mqabbel ma’ dawk li rċivew etoposide + platinu waħdu, kien osservat b’mod konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel ibbażati fuq id-demografija, ir-reġjun ġeografiku, l-użu ta’ carboplatin jew cisplatin u l-karatteristiċi tal-marda.

*Studju BTC – TOPAZ-1*

TOPAZ-1 kien studju mfassal biex jevalwa l-effikaċja ta’ IMFINZI flimkien ma’ gemcitabine u cisplatin. TOPAZ-1 kien studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, multiċentriku b’685 pazjent b’BTC li ma jistax jitneħħa jew metastatiku (inkluż kolanġjokarċinoma intraepatika u ekstraepatika u karċinoma tal-marrara) u Status ta’ prestazzjoni ECOG ta’ 0 jew 1. Il-pazjenti ma kinux irċevew terapija preċedenti fl-ambjent avvanzat jew li ma jistax jitneħħa. Ġew inklużi pazjenti li żviluppaw mard rikorrenti > 6 xhur wara l-kirurġija u/jew it-tlestija tat-terapija aġġuvanti. Il-pazjenti ried ikollhom funzjoni adegwata tal-organi u tal-mudullun, u kellhom livelli aċċettabbli ta’ bilirubina fis-seru (≤ 2.0 x il-limitu ta’ fuq tan-normal (ULN)), u kwalunkwe ostruzzjoni biljari klinikament sinifikanti kellha tiġi solvuta qabel ir-randomizzazzjoni.

L-istudju eskluda pazjenti b’karċinoma ampullari, b’metastasi fil-moħħ, disturbi awtoimmuni jew infjammatorji attivi jew dokumentati minn qabel, infezzjoni tal-HIV jew infezzjonijiet attivi, inkluż tuberkulożi jew epatite Ċ jew pazjenti b’użu attwali jew preċedenti ta’ medikazzjoni immunosoppressiva fi żmien 14-il jum qabel l-ewwel doża ta’ IMFINZI. Il-pazjenti b’HBV attiva tħallew jipparteċipaw jekk kienu qed jirċievu terapija antivirali.

Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-istatus tal-marda (inizjalment ma jistax jitneħħa kontra rikorrenti) u l-post fejn jinsab it-tumur primarju (kolanġjokarċinoma intraepatika kontra kolanġjokarċinoma extraepatika kontra karċinoma tal-marrara).

Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu:

* Fergħa 1: IMFINZI 1 500 mg mogħti fil-Jum 1 + gemcitabine 1 000 mg/m2 u cisplatin 25 mg/m2 (kull wieħed mogħti fil-Jiem 1 u 8) kull 3 ġimgħat (21 jum) sa 8 ċikli, segwit minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli, jew
* Fergħa 2: Plaċebo mogħti fil-Jum 1 + gemcitabine 1 000 mg/m2 u cisplatin 25 mg/m2 (kull wieħed mogħti fil-Jiem 1 u 8) kull 3 ġimgħat (21 jum) sa 8 ċikli, segwit minn plaċebo kull 4 ġimgħat sal- progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimgħat għall-ewwel 24 ġimgħa wara d-data tar-randomizzazzjoni, u mbagħad kull 8 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda oġġettiva kkonfermata.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kienet l-OS, il-punt tat-tmiem sekondarju ewlieni kienet il-PFS. Punti tat-tmiem sekondarji oħra kienu l-ORR, id-DoR u l-PRO. Il-PFS, l-ORR u d-DoR ġew ivvalutati mill-investigatur skont RECIST v1.1.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ fergħat tal-istudju (341 pazjent fil-Fergħa 1 u 344 pazjent fil-Fergħa 2). Id-demografija fil-linja bażi tal-popolazzjoni ġenerali tal-istudju kienet kif ġej: irġiel (50.4%), età < 65 sena (53.3%), Bojod (37.2%), Ażjatiċi (56.4%), Suwed jew Amerikani Afrikani (2.0%), oħrajn (4.2%)%), mhux Ispaniċi jew Latini (93.1%), ECOG PS 0 (49.1%), kontra PS 1 (50.9%), post tat-tumur primarju (kanal biljari intraepatiku 55.9%, kanal biljari ekstraepatiku 19.1% u bużżieqa tal-marrara 25.0%), stat tal-marda [rikorrenti (19.1%) kontra ma jistax jitneħħa (80.7%), metastatiku (86.0%) kontra lokalment avvanzat (13.9%)]. L-espressjoni PD-L1 ġiet evalwata fuq ċelluli tat-tumur u ċelluli immuni bl-użu tal-assaġġ Ventana PD-L1 (SP263) u l-algoritmu TAP (pożittività taż-żona tat-tumur), 58.7% tal-pazjenti kellhom TAP ≥ 1% u 30.1% TAP < 1%.

L-OS u l-PFS ġew ittestjati formalment f’analiżi interim ippjanata minn qabel (cut-off tad-*data* fil-11 ta’ Awwissu 2021) wara segwitu medjan ta’ 9.8 xhur. Ir-riżultati tal-effikaċja huma murija fit-Tabella 10 u l-Figura 16. Il-maturità għall-OS kienet ta’ 62% u l-maturità għall-PFS kienet ta’ 84%. IMFINZI + kimoterapija (Fergħa 1) wera titjib statistikament sinifikanti kontra plaċebo + kimoterapija (Fergħa 2) fl-OS u fil-PFS.

**Tabella 10. Riżultati tal-Effikaċja għall-Istudju TOPAZ-1a**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **IMFINZI + gemcitabine u cisplatin**  **(n=341)** | **Plaċebo + gemcitabine u cisplatin**  **(n=344)** |
| **OS** |  |  |
| Numru ta’ mwiet (%) | 198 (58.1) | 226 (65.7) |
| **OS medjana (xhur)  (95% CI)b** | 12.8 (11.1, 14.0) | 11.5 (10.1, 12.5) |
| HR (95% CI)c | 0.80 (0.66, 0.97) | |
| valur pc,d | 0.021 | |
| Segwitu medjan fil-pazjenti kollha (xhur) | 10.2 | 9.5 |
| **PFS** |  |  |
| Numru ta’ avvenimenti (%) | 276 (80.9) | 297 (86.3) |
| **PFS medjana (xhur) (95% CI)b** | 7.2 (6.7, 7.4) | 5.7 (5.6, 6.7) |
| HR (95% CI)c | 0.75 (0.63, 0.89) | |
| Value pc,e | 0.001 | |
| Segwitu medjan fil-pazjenti kollha (xhur) | 7.2 | 5.6 |
| **ORRf** | 91 (26.7) | 64 (18.7) |
| Rispons Sħiħ n (%) | 7 (2.1) | 2 (0.6) |
| Rispons Parzjali n (%) | 84 (24.6) | 62 (18.1) |
| **DoR** |  | |
| **DoR medjana (xhur)**  **(95% CI)b** | 6.4 (5.9, 8.1) | 6.2 (4.4, 7.3) |

a Analiżi fil-cut-toff tad-*data* fil-11 ta’ Awwissu 2021.

b Ikkalkulata bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier. CI għal medjan derivat ibbażat fuq il-metodu Brookmeyer-Crowley.

c L-analiżi għall-HR saret bl-użu ta’ mudell stratifikat ta’ perikli proporzjonali Cox u l-valur p b’żewġ naħat huwa bbażat fuq test ta’ log-rank stratifikat, it-tnejn huma aġġustati għall-istatus tal-marda u l-post tat-tumur primarju.

d Fl-analiżi interim (cut-off tad-*data* fil-11 ta’ Awwissu 2021) il-valur p tal-OS kien 0.021, li laħaq il-limitu għad-dikjarazzjoni ta’ sinifikat statistiku ta’ 0.03 għal alfa b’żewġ naħat ġenerali ta’ 4.9%, abbażi ta’ funzjoni Lan-DeMets alpha spending bil-limitu tat-tip O’Brien Fleming bin-numru attwali ta’ avvenimenti osservati.

e Fl-analiżi interim (cut-off tad-*data* fil-11 ta’ Awwissu 2021) il-valur p tal-PFS kien 0.001, li laħaq il-limitu għad-dikjarazzjoni ta’ sinifikat statistiku ta’ 0.0481 għal alfa b’żewġ naħat ġenerali ta’ 4.9%, abbażi ta’ funzjoni Lan-DeMets alpha spending bil-limitu tat-tip O’Brien Fleming bin-numru attwali ta’ avvenimenti osservati.

f Rispons oġġettiv ikkonfermat.

6.5 xhur wara l-analiżi interim b’maturità tal-OS ta’ 77% saret analiżi ta’ segwitu ppjanata addizzjonali tal-OS (cut-off tad-*data* fil-25 ta’ Frar 2022). IMFINZI + kimoterapija kompla juri titjib fl-OS kontra l-kimoterapija waħedha [HR=0.76, (95% CI: 0.64, 0.91)] u s-segwitu medjan żdied għal 12-il xahar.

Chart, line chart

Description automatically generated**Figura 15: Kurva Kaplan-Meier tal-OS, analiżi tal-OS ta’ segwitu fil-cut-off tad-*data* tal-25 ta’ Frar 2022**

Probabbiltà ta’ Sopravivenza Ġenerali

OS medjana f’xhur (95% CI)

IMFINZI + Kimoterapija 12.9 (11.6, 14.1)

Plaċebo + Kimoterapija 11.3 (10.1, 12.5)

Proporzjon ta’ Riskju (95% CI)

IMFINZI + kimoterapija vs kimoterapija 0..76 (0.64, 0.91)

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

Numru ta’ suġġetti f’riskju

IMFINZI + Kimoterapija

Kimoterapija

IMFINZI + Kimoterapija (N=341)

Kimoterapija (N=344)

**Figura 16: Kurva Kaplan-Meier tal-PFS, analiżi inferenzjali (primarja) fil-cut-off tad-*data* fil-11 ta’ Awwissu 2021**

**Chart

Description automatically generated**

IMFINZI + Kimoterapija (N=341)

Kimoterapija (N=344)

Numru ta’ suġġetti f’riskju

IMFINZI + Kimoterapija

Kimoterapija

Probabbiltà ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

PFS medjana f’xhur (95% CI)

IMFINZI + Kimoterapija 7.2 (6.7, 7.4)

Plaċebo + Kimoterapija 5.7 (5.6, 6.7)

Proporzjon ta’ Riskju (95% CI)

IMFINZI + kimoterapija vs kimoterapija 0.75 (0.63, 0.89)

*L-Istudju HIMALAYA – HCC*

L-effikaċja ta’ IMFINZI bħala monoterapija u mogħti flimkien ma’ doża waħda ta’ tremelimumab 300 mg ġiet evalwata fl-Istudju HIMALAYA, studju randomizzat, open-label, multiċentriku f’pazjenti b’uHCC ikkonfermata li ma rċivewx trattament sistemiku minn qabel għall-HCC. L-istudju kien jinkludi pazjenti b’Kanċer tal-Fwied Kliniku ta’ Barċellona (BCLC) fl-Istadju C jew B (mhux eliġibbli għal terapija lokoreġjonali) u Punteġġ ta’ Klassi A ta’ Child-Pugh.

L-istudju eskluda pazjenti b’metastażi fil-moħħ jew bi storja ta’ metastażi fil-moħħ, koinfezzjoni tal-epatite virali B u tal-epatite virali Ċ; fsada gastrointestinali (GI) attiva jew dokumentata qabel fi żmien 12-il xahar; axxite li tirrikjedi intervent mhux farmakoloġiku fi żmien 6 xhur; enċefalopatija epatika fi żmien 12-il xahar qabel il-bidu tat-trattament; disturbi awtoimmuni jew infjammatorji attivi jew dokumentati qabel.

Ġew inklużi pazjenti b’variċi esofagali minbarra dawk bi fsada gastrointestinali attiva jew dokumentata qabel fi żmien 12-il xahar qabel id-dħul fl-istudju.

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata permezz ta’ invażjoni makrovaskulari (MVI) (iva jew le), l-etjoloġija tal-mard tal-fwied (virus tal-epatite B ikkonfermat jew virus tal-epatite Ċ ikkonfermat jew oħrajn) u l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG (0 jew 1). L-istudju HIMALAYA randomizza 1 171 pazjent 1:1:1 biex jirċievu:

* IMFINZI: durvalumab 1 500 mg kull 4 ġimgħat.
* Tremelimumab 300 mg bħala doża waħda + IMFINZI 1 500 mg; segwita minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat.
* Sorafenib 400 mg darbtejn kuljum.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 8 ġimgħat għall-ewwel 12-il xahar u mbagħad kull 12-il ġimgħa minn hemm ’il quddiem. Saru valutazzjonijiet tas-sopravivenza kull xahar għall-ewwel 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament u mbagħad kull xahrejn.

Il-punt finali primarju kien superjorità tal-OS għat-tqabbil ta’ IMFINZI mogħti flimkien ma’ doża waħda ta’ tremelimumab vs Sorafenib. L-objettivi sekondarji ewlenin kienu l-OS għal nuqqas ta’ inferjorità segwita minn superjorità għat-tqabbil ta’ IMFINZI vs Sorafenib. Il-punti ta’ tmiem sekondarji l-oħrajn kienu jinkludu l-PFS, l-ORR ivvalutata mill-Investigatur u d-DoR skont RECIST v1.1.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew fost il-fergħat tal-istudju. Id-demografija fil-linja bażi tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienet kif ġej: irġiel (83.7%), età ta’ < 65 sena (50.4%) Bojod (44.6%), Asjatiċi (50.7%), Suwed jew Afrikani Amerikani (1.7%), Razza oħra (2.3%), PS ta’ ECOG 0 (62.6%); punteġġ tal-Klassi A ta’ Child-Pugh ( 99.5%),invażjoni makrovaskulari (25.2%), firxa ekstraepatika (53.4%), AFP fil-linja bażi ta’ < 400 ng/ml (63.7%), AFP fil-linja bażi ta’ ≥ 400 ng/ml (34.5%), etjoloġija virali; epatite B (30.6%), epatite Ċ (27.2%), mhux infettata (42.2%), dejta PD-L1 evalwabbli (86.3%), PD-L1 Pożitivitta taż-żona tat-tumur (TAP) ≥ 1% (38.9%), PD-L1 TAP < 1% (48.3%) [assaġġ ta’ Ventana PD-L1 (SP263)].

Ir-riżultati huma ppreżentati fit-Tabella 11, fil-Figura 17 u fil-Figura 18.

**Tabella 11. Riżultati tal-Effikaċja għall-Istudju HIMALAYA għal IMFINZI mogħti flimkien ma’ doża waħda ta tremelimumab 300 mg u IMFINZI bħala monoterapija kontra Sorafenib**

|  | **IMFINZI + tremelimumab 300 mg**  **(n=393)** | **Sorafenib**  **(n=389)** | **IMFINZI**  **(n=389)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tul ta’ segwitu** | | | |
| Segwitu medjan (xhur)a | 33.2 | 32.2 | 32.6 |
| **OS** | | | |
| Numru ta’ mwiet (%) | 262 (66.7) | 293 (75.3) | 280 (72.0) |
| **OS medjana (xhur) (95% CI)** | **16.4**  **(14.2, 19.6)** | **13.8**  **(12.3, 16.1)** | **16.6**  **(14.1, 19.1)** |
| HR (95% CI)b,c | 0.78 (0.66, 0.92) | | - |
| valur-pd | 0.0035 | | - |
| HR (95% CI)b,c,e | - | 0.86 (0.73, 1.03) | |
| **PFS** | | | |
| Numru ta’ avvenimenti (%) | 335 (85.2) | 327 (84.1) | 345 (88.7) |
| **PFS medjana (xhur)**  **(95% CI)** | 3.78  (3.68-5.32) | 4.07  (3.75-5.49) | 3.65  (3.19-3.75) |
| HR (95% CI) | 0.90 (0.77, 1.05) | | **-** |
| HR (95% CI) | - | 1.02 (0.88, 1.19) | |
| **ORR** | | | |
| **ORR n (%)f** | 79 (20.1) | 20 (5.1) | 66 (17.0) |
| Rispons Sħiħ n (%) | 12 (3.1) | 0 | 6 (1.5) |
| Rispons Parzjali n (%) | 67 (17.0) | 20 (5.1) | 60 (15.4) |
| **DoR** | | | |
| **DoR medjana (xhur)** | 22.3 | 18.4 | 16.8 |

a Ikkalkulata bl-użu tat-teknika ta’ Kaplan-Meier b’lura (bl-indikatur taċ-ċensura maqlub).

b Abbażi tal-aġġustament stratifikat mudell-Cox għall-kura, l-etioloġija tal-mard tal-fwied (HBV vs. HCV vs. oħrajn), ECOG (0 vs. 1).

c Imwettaq bl-użu ta’ aġġustament tat-test stratifikat tal-grad loġiku għall-kura, l-etjoloġija tal-mard tal-fwied (HBV vs. HCV vs. oħrajn), ECOG (0 vs. 1), u invażjoni makrovaskulari (iva vs. le).

d Abbażi ta’ funzjoni ta’ nfiq alfa ta’ Lan-DeMets b’limitu tat-tip O’Brien Fleming u bin-numru attwali ta’ avvenimenti osservati, il-limitu għad-dikjarazzjoni ta’ sinifikat statistiku għal IMFINZI + tremelimumab 300 mg kontra Sorafenib kien ta’ 0.0398 ([Lan◦and◦DeMets 1983](https://www.angelce.com/documentum/reviews/19609?exitmode=quit" \l "_Ref432433138)).

e Il-marġni mhux ta’ inferjorità għal HR (IMFINZI vs. Sorafenib) huwa ta’ 1.08 bl-użu ta’ intervall ta’ fiduċja ta’ 95.67 % ibbażat fuq funzjoni ta’ nfiq ta’ Lan-DeMets alpha b’limitu tat-tip O’Brien Fleming u n-numru attwali ta’ avvenimenti osservati ([Lan◦and◦DeMets 1983](https://www.angelce.com/documentum/reviews/19609?exitmode=quit" \l "_Ref432433138)). Il-valur p ibbażat fuq l-ittestjar tas-superjorità tal-IMFINZI kontra Sorafenib kien ta’ 0.0674 u ma laħaqx sinifikat statistiku.

f Rispons sħiħ ikkonfermat.

CI = Intervall ta’ Kunfidenza

**Figura 17. Kurva ta’ OS ta’ Kaplan-Meier ta’ IMFINZI mogħtija flimkien ma’ doża waħda ta’ tremelimumab 300 mg**

Description: Chart, line chart

Description automatically generated

IMFINZI + T300mg

Sorafenib

Ċensurati

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

Probabbiltà ta’ Sopravivenza Ġenerali

IMFINZI + T300mg

Sorafenib

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | OS Medjana | (95% CI) |
| IMFINZI + T300mg | 16.4 | (14.2-19.6) |
| Sorafenib | 13.8 | (12.3-16.1) |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI) | | 0.78 (0.66, 0.92) |

**Figura 18. Kurva ta’ OS ta’ Kaplan-Meier ta’ IMFINZI mogħtija bħala monoterapija**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | OS Medjana | (95% CI) |
| IMFINZI | 16.6 | (14.1-19.1) |
| Sorafenib | 13.8 | (12.3-16.1) |
| Proporzjon ta’ Periklu (95% CI) | | 0.86 (0.73, 1.02) |

S

**Chart, line chart

Description automatically generated**

Sorafenib

IMFINZI

Sorafenib

Sorafenib

Ċensurati

IMFINZI

Probabbiltà ta’ Sopravivenza Ġenerali

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

*Kanċer Endometrijali – Studju DUO-E*

DUO-E kien studju ta’ Fażi III randomizzat, multiċentriku, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo ta’ kimoterapija tal-ewwel linja bbażata fuq il-platinu flimkien ma’ IMFINZI, segwit minn IMFINZI b’olaparib jew mingħajru f’pazjenti b’kanċer tal-endometriju avvanzat jew rikorrenti. Il-pazjenti ried ikollhom kanċer tal-endometriju f’waħda mill-kategoriji li ġejjin: marda fi Stadju III li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata (marda li tista’ titkejjel skont RECIST v1.1 wara kirurġija jew bijopsija dijanjostika), marda fi Stadju IV li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata (bi jew mingħajr mard wara kirurġija jew bijopsija dijanjostika), jew rikorrenza ta’ mard (mard li jista’ jitkejjel jew li ma jistax jitkejjel skont RECIST v1.1) fejn il-potenzjal għat-trattament permezz ta’ kirurġija waħedha jew flimkien magħha huwa batut. Għal pazjenti b’mard rikorrenti, kimoterapija minn qabel kienet permessa biss jekk kienet ġiet amministrata f’ambjent awżiljarju u kien hemm mill-inqas 12-il xahar mid-data tal-aħħar doża ta’ kimoterapija mogħtija sad-data ta’ rikaduta sussegwenti. L-istudju inkluda pazjenti b’karċinomi endometrijali epiteljali tal-istoloġiji kollha, inklużi karċinosarkomi. Pazjenti b’sarkoma endometrijali ġew esklużi.

Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-istatus ta’ riparazzjoni tad-disadattament defiċjenti tat-tessut tat-tumur (MMR) (profiċjenti versus defiċjenti), l-istatus tal-marda (rikorrenti vs li għadha kif ġiet dijanjostikata), u r-reġjun ġeografiku (l-Asja kontra l-bqija tad-dinja). Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1:1 għal waħda mill-fergħat li ġejjin:

* Fergħa 1 (kimoterapija bbażata fuq il-platinu): kimoterapija bbażata fuq il-platinu (paclitaxel u carboplatin) kull 3 ġimgħat għal massimu ta’ 6 ċikli b’durvalumab plaċebo kull 3 ġimgħat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr progressjoni oġġettiva tal-marda rċevew durvalumab plaċebo kull 4 ġimgħat u pilloli olaparib plaċebo darbtejn kuljum bħala trattament ta’ manteniment sal-progressjoni tal-marda.
* Fergħa 2 (kimoterapija bbażata fuq il-Platinu + IMFINZI): Kimoterapija bbażata fuq il-platinu (paclitaxel u carboplatin) kull 3 ġimgħat għal massimu ta’ 6 ċikli b’1 120 mg durvalumab kull 3 ġimgħat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr progressjoni oġġettiva tal-marda rċevew 1 500 mg durvalumab kull 4 ġimgħat b’pilloli ta’ plaċebo olaparib darbtejn kuljum bħala trattament ta’ manteniment sal-progressjoni tal-marda.
* Fergħa 3 (kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib): kimoterapija bbażata fuq il-platinu (paclitaxel u carboplatin) kull 3 ġimgħat għal massimu ta’ 6 ċikli b’1 120 mg durvalumab kull 3 ġimgħat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr progressjoni oġġettiva tal-marda rċevew 1 500 mg durvalumab kull 4 ġimgħat b’pilloli olaparib 300 mg darbtejn kuljum bħala trattament ta’ manteniment sal-progressjoni tal-marda.

Pazjenti li waqqfu xi prodott (IMFINZI/plaċebo jew olaparib/plaċebo) għal raġunijiet oħra minbarra l-progressjoni tal-marda jistgħu jkomplu t-trattament bil-prodott l-ieħor jekk ikun xieraq abbażi ta’ kunsiderazzjonijiet ta’ tossiċità u d-diskrezzjoni tal-investigatur.

It-trattament kompla sal-progressjoni tal-marda definita minn RECIST v1.1 jew tossiċità inaċċettabbli. Il-valutazzjoni tal-istatus tat-tumur saret kull 9 ġimgħat għall-ewwel 18-il ġimgħa relattiva għall-għażla każwali u kull 12-il ġimgħa minn hemm ’il quddiem.

Il-punt ta’ tmiem primarju kien PFS, determinat minn valutazzjoni tal-investigatur bl-użu ta’ RECIST v1.1. Il-punti ta’ tmiem sekondarji tal-effikaċja inkludew OS, ORR u DoR.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-popolazzjoni ITT, għal pazjenti trattati b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib meta mqabbla ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu [HR=0.55 (95% CI: 0.43, 0.69), p=<0.0001 ], u għal pazjenti trattati b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI meta mqabbla ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu [HR=0.71 (95% CI: 0.57, 0.89), p=0.003]. Fiż-żmien tal-analiżi tal-PFS, id-*data* interim tal-OS kienet 28% matura b’avvenimenti f’199 minn 718-il pazjent.

L-istatus tar-reparazzjoni ta’ nuqqas ta’ qbil (MMR) ġie ddeterminat ċentralment bl-użu ta’ analiżi tal-panil tal-immunoistokimika tal-MMR. Minn total ta’ 718-il pazjent randomizzati fl-istudju, 575 (80%) pazjent kellhom status ta’ tumur profiċjenti għall-MMR (pMMR) u 143 (20%) pazjent kellhom status ta’ tumur defiċjenti għall-MMR (dMMR.

*Pazjenti b’kanċer endometrijali defiċjenti ta’ MMR (dMMR)*

Fost pazjenti bi status ta’ tumur dMMR, il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta’ trattament. Id-demografija bażika fit-tliet fergħat kollha kienet kif ġej: età medjana ta’ 62 sena (firxa: 34 sa 85), 41% ta’ 65 sena jew aktar, 1.5% ta’ 75 jew aktar, 62% Bojod, 29% Ażjatiċi, u 2% Suwed jew Afrikani Amerikani. Il-karatteristiċi tal-mard kienu kif ġej: ECOG PS ta’ 0 (58%) jew 1 (42%), 46% dijanjostikati ġodda u 54% mard rikorrenti. Is-sottotipi istoloġiċi kienu endometriojdi (83%), epiteljali mħallta (5%), serużi (3%), karċinosarkoma (3%), mhux differenzjati (2%), u oħrajn (3%).

F’pazjenti bi status ta’ tumur dMMR, ir-riżultati huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 12 u fil-Figura 19. Il-ħin medjan ta’ segwitu għal PFS f’pazjenti ċensurati bi status ta’ tumur dMMR kien ta’ 15.5-il xahar fil-kimoterapija bbażata fuq il-platinu + fergħa IMFINZI u 10.2 xhur fil-fergħa tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Fiż-żmien tal-analiżi tal-PFS, id-*data* interim tal-OS kienet 26% matura b’avvenimenti f’25 minn 95 pazjent ittrattati b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI u kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

**Tabella 12. Riżultati ta’ effikaċja għall-Istudju DUO-E (Pazjenti bi status ta’ tumur dMMR)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI**  **N=46** | **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu**  **N=49** |
| **PFSa,**b | | |
| Numru ta’ episodji (%) | 15 (32.6) | 25 (51.0) |
| **PFS medjan (xhur) (95% CI)c** | NR (NR, NR) | 7.0 (6.7, 14.8) |
| HR (95% CI) | 0.42 (0.22, 0.80) | - |
| **OS**b | | |
| Numru ta’ episodji (%) | 7 (15.2) | 18 (36.7) |
| **PFS medjan (xhur) (95% CI)c** | NR (NR, NR) | 23.7 (16.9, NR) |
| HR (95% CI) | 0.34 (0.13, 0.79) | - |
| **ORR**b | | |
| ORRd n (%) | 30 (71.4) | 17 (40.5) |
| **DoR**b | | |
| **DoR medjan (xhur) (95% CI)c** | NR (NR, NR) | 10.5 (4.3, NR) |

a Evalwat minn investigatur.

b Ir-riżultati huma bbażati fuq l-ewwel analiżi interim (DCO: 12 ta’ April 2023).

c Ikkalkulat bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier.

d Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons komplut ikkonfermat jew rispons parzjali. Ibbażat fuq in-numru ta’ pazjenti fil-grupp ta’ trattament b’mard li jista’ jitkejjel fil-linja bażi (N=42 fil-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI, N=42 fil-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu).  
CI=Intervall ta’ Kunfidenza, HR=Proporzjon ta’ Periklu, NR=Ma Intlaħaqx

**Figura 19. Kurva Kaplan-Meier tal-PFS f’DUO-E (Pazjenti bi status ta’ tumur dMMR)**

A graph of a number

Description automatically generated with medium confidence

**Proporzjon ta’pazjenti mingħajr episodji**

Numru ta’ pazjenti f’riskju:

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | PFS Medjan | (95% CI) |
| Kimoterapija + IMFINZI | NR | (NR-NR) |
| Kimoterapija | 7.0 | (6.7-14.8) |
|  | Proporzjon ta’ periklu | (95% CI) |
| Kimoterapija + IMFINZI vs. Kimoterapija | 0.42 | (0.22, 0.80) |

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI  
Kimoterapija bbażata fuq il-platinu

*Pazjenti b’kanċer tal-endometriju profiċjenti tal-MMR (pMMR).*

Fost pazjenti bi status ta’ tumur pMMR, il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-fergħat ta’ trattament. Id-demografija tal-linja bażi fit-tliet fergħat kollha kienet kif ġej: età medja ta’ 64 sena (medda: 22 sa 86), 48% ta’ 65 sena jew aktar, 8.1% ta’ 75 sena jew aktar, 56% Bojod, 30% Ażjatiċi, u 6% Suwed jew Afrikani Amerikani. Il-karatteristiċi tal-mard kienu kif ġej: ECOG PS ta’ 0 (69%) jew 1 (31%), 47% dijanjostikati ġodda u 53% mard rikorrenti. Is-sottotipi istoloġiċi kienu endometriojdi (54%), serużi (26%), karċinosarkoma (8%), epiteljali mħallta (4%), ċelluli ċari (3%), mhux differenzjati (2%), muċinużi (<1%), u oħrajn (3%).

Ir-riżultati f’pazjenti bi status ta’ tumur pMMR huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 13 u fil-Figura 20. Il-ħin medjan ta’ segwitu f’pazjenti ċċensurati bi status ta’ tumur pMMR kien ta’ 15.2-il xahar fil-kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib, u 12.8-il xahar fil-fergħa tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

Fiż-żmien tal-analiżi tal-PFS, id-*data* interim tal-OS kienet 29% matura b’avvenimenti f’110 minn 383 pazjent ittrattati b’kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib u kimoterapija bbażata fuq il-platinu.

**Tabella 13**. **Riżultati tal-effikaċja għall-Istudju DUO-E (Pazjenti bi status ta’ tumur pMMR)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib**  **N=191** | | **Kimoterapija bbażata fuq il-platinu**  **N=192** |
| **PFSa,**b | | | |
| Numru ta’ episodji (%) | 108 (56.5) | | 148 (77.1) |
| **OS medjan (xhur) (95% CI)c** | 15.0 (12.4, 18.0) | | 9.7 (9.2, 10.1) |
| HR (95% CI) | 0.57 (0.44, 0.73) | | - |
| **OS**b | | | |
| Numru ta’ episodji (%) | 46 (24.1) | | 64 (33.3) |
| **OS medjan (xhur) (95% CI)c** | NR (NR, NR) | | 25.9 (25.1, NR) |
| HR (95% CI) | 0.69 (0.47, 1.00) | | - |
| **ORR**b | | | |
| ORRd n (%) | | 90 (61.2) | 92 (59.0) |
| **DoR**b | | | |
| **DoR medjan (xhur) (95% CI)c** | | 18.7 (10.5, NR) | 7.6 (7.1, 10.2) |

a Evalwat minn investigatur.

b Ir-riżultati huma bbażati fuq l-ewwel analiżi interim (DCO: 12 ta’ April 2023).

c Ikkalkulat bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier.

d Rispons: L-aħjar rispons oġġettiv bħala rispons komplut ikkonfermat jew rispons parzjali. Ibbażat fuq in-numru ta’ pazjenti fil-grupp ta’ trattament b’mard li jista’ jitkejjel fil-linja bażi (N=42 fil-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI, N=42 fil-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu).  
CI=Intervall ta’ Kunfidenza, HR=Proporzjon ta’ Periklu, NR=Ma Intlaħaqx

**Figura 20. Kurva Kaplan-Meier ta’ PFS f’DUO-E (Pazjenti bi status tat-tumur pMMR)**

Proporzjon ta’ pazjenti mingħajr episodji

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib  
Kimoterapija bbażata fuq il-platinu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | PFS medjan | (95% CI) |
| Kimoterapija + IMFINZI + olaparib | 15.0 | (12.4-18.0) |
| Kimoterapija | 9.7 | (9.2-10.1) |
|  | Proporzjon ta’ periklu | (95% CI) |
| Kimoterapija + IMFINZI + olaparib vs. Kimoterapija | 0.57 | (0.44, 0.73) |

Żmien mir-randomizzazzjoni (xhur)

Numru ta’ pazjenti f’riskju:

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu

**A graph showing the growth of a number

Description automatically generated with medium confidence**

Fost pazjenti bi status ta’ tumur pMMR, il-PFS HRs kienu 0.44 (95% CI: 0.31, 0.61) f’pazjenti bi status pożittiv ta’ espressjoni PD-L1 (236/383; 62%) u 0.87 (95% CI: 0.59, 1.28) f’pazjenti bi status negattiv ta’ espressjoni PD-L1 (140/383; 37%), għall-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib meta mqabbla mal-fergħa ta’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu. L-espressjoni PD-L1 pożittiva ġiet definita bħala pożittiva għall-erja tat-tumur (TAP) ≥ 1%.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab fi tfal u f’adoloxxenti ta’ inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s’issa. L-istudju D419EC00001 kien studju ta’ sejba tad-doża u ta’ espansjoni tad-doża b’diversi ċentri, open-label biex jevalwa s-sigurtà, l-effikaċja preliminari u l-farmakokinetiċi ta’ IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab segwit b’monoterapija ta’ IMFINZI, f’pazjenti pedjatriċi b’tumuri solidi malinni avvanzati (ħlief tumuri tas-sistema nervuża ċentrali primarja) li kellhom progressjoni tal-marda u li għalihom ma jeżisti l-ebda trattament standard ta’ kura. L-istudju rreġistra 50 pazjent pedjatriku b’medda ta’ età minn sena sa 17-il sena b’kategoriji ta’ tumuri primarji: newroblastoma, tumur solidu u sarkoma. Il-pazjenti rċevew jew IMFINZI 20 mg/kg flimkien ma’ tremelimumab 1 mg/kg jew IMFINZI 30 mg/kg flimkien ma’ tremelimumab 1 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimgħat għal 4 ċikli, segwit minn IMFINZI bħala monoterapija kull 4 ġimgħat. Fil-fażi tas-sejba tad-doża, it-terapija ta’ kombinazzjoni ta’ IMFINZI u tremelimumab kienet preċeduta minn ċiklu wieħed ta’ monoterapija ta’ IMFINZI; madankollu 8 pazjenti f’din il-fażi waqqfu t-trattament qabel ma rċevew tremelimumab. Għalhekk, mill-50 pazjent irreġistrati fl-istudju, 42 irċevew IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u 8 irċevew IMFINZI biss. Fil-fażi ta’ espansjoni tad-doża, ġiet irrapportata ORR ta’ 5.0% (1/20 pazjent) fis-sett ta’ analiżi ta’ rispons evalwabbli. L-ebda sinjal ta’ sigurtà ġdid ma ġie osservat fir-rigward tal-profili ta’ sigurtà magħrufa ta’ IMFINZI u tremelimumab fl-adulti. Ara s-sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar użu pedjatriku.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika (PK) ta’ durvalumab ġiet ivvalutata kemm għal IMFINZI bħala aġent uniku, kif ukoll flimkien ma’ kimoterapija, flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, flimkien ma’ tremelimumab u flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu segwita minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib.

Il-PK ta’ durvalumab ġiet studjata f’2903 pazjenti b’tumuri solidi b’dożi li jvarjaw minn 0.1 sa 20 mg/kg mogħtija ġol-vini darba kull ġimagħtejn, tliet jew erba’ ġimgħat bħala monoterapija. L-esponiment tal-PK żdied aktar minn b’mod proporzjonali għad-doża (PK mhux lineari) b’dożi <3 mg/kg, u b’mod proporzjonali għad-doża (PK lineari) b’dożi ≥3 mg/kg. L-istat fiss inkiseb f’madwar 16-il ġimgħa. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni li inkludiet 1878 pazjent li rċivew monoterapija b’durvalumab fil-medda tad-doża ta’ ≥10 mg/kg kull ġimagħtejn, il-volum ta’ distribuzzjoni fl-istat fiss (Vss) medju ġeometriku kien 5.64 L. It-tneħħija (CL, clearance) ta’ durvalumab naqset maż-żmien u rriżultat fi tneħħija fl-istat miss medja ġeometrika (CLss) ta’ 8.16 ml/h f’Jum 365; it-tnaqqis fis-CLss ma ġiex ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti. In-nofs ħajja terminali (t1/2), ibbażata fuq CL fil-linja bażi, kienet madwar 18-il jum. Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn il-PK ta’ durvalumab bħala aġent uniku, flimkien ma’ kimoterapija, flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu, flimkien ma’ tremelimumab u flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu segwita minn IMFINZI flimkien ma’ olaparib. Il-passaġġi ta’ eliminazzjoni primarji ta’ durvalumab huma kataboliżmu tal-proteini mis-sistema retikuloendoteljati jew dispożizzjoni medjata mill-mira.

Popolazzjonijiet speċjali

Età (19-96 sena), piż tal-ġisem (31-149 kg), sess, status tal-antikorp kontra l-mediċina (ADA, antidrug antibody) pożittiv, livelli tal-albumina, livelli ta’ LDH, livelli tal-kreatinina, PDL1 solubbli, tip tat-tumur, razza jew status ECOG ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta’ durvalumab.

Indeboliment tal-kliewi

Indeboliment tal-kliewi ħafif (tneħħija tal-kreatinina (CrCL) 60 sa 89 ml/min) u moderat (tneħħija tal-kreatinina (CrCL) 30 sa 59 ml/min) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta’ durvalumab. L-effett ta’ indeboliment tal-kliewi sever (CrCL 15 sa 29 ml/min) fuq il-PK ta’ durvalumab mhux magħruf; madankollu, peress li l-antikorpi monoklonali tal-IgG ma jitneħħewx primarjament mill-passaġġi tal-kliewi, bidla fil-funzjoni tal-kliewi mhijiex mistennija li tinfluwenza l-esponiment ta’ durvalumab.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina ≤ULN u AST >ULN jew bilirubina >1.0 sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST) jew indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina > 1.5 sa 3 x ULN u kwalunkwe AST) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta’ durvalumab. L-effett tal-inbedoliment tal-fwied sever (bilirubina >3.0 x ULN u kwalunkwe AST) fuq il-farmakokinetika ta’ durvalumab mhuwiex magħruf, madankollu, minħabba li antikorpi monoklonali IgG mhumiex eliminati primarjament permezz ta’ mogħdijiet epatiċi, bidla fil-funzjoni epatika mhijiex mistennija li tinfluwenza l-esponiment ta’ durvalumab.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-PK ta’ durvalumab flimkien ma’ tremelimumab ġiet evalwata fi studju ta’ 50 pazjent pedjatriku b’medda ta’ età minn sena sa 17-il sena fl-istudju D419EC00001. Il-pazjenti rċevew jew durvalumab 20 mg/kg flimkien ma’ tremelimumab 1 mg/kg jew durvalumab 30 mg/kg flimkien ma’ tremelimumab 1 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimgħat għal 4 ċikli, segwit minn durvalumab bħala monoterapija kull 4 ġimgħat. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, l-espożizzjoni sistemika ta’ durvalumab f’pazjenti pedjatriċi ≥ 35 kg li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet simili għall-espożizzjoni f’adulti li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat, filwaqt li f’pazjenti pedjatriċi (≥ 35kg) li kienu qed jirċievu durvalumab 30 mg /kg kull 4 ġimgħat, l-espożizzjoni kienet madwar 1.5 darba ogħla meta mqabbla mal-espożizzjoni f’adulti li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat. F’pazjenti pedjatriċi < 35kg li kienu qed jirċievu durvalumab 30 mg/kg kull 4 ġimgħat, l-espożizzjoni sistemika kienet simili għall-espożizzjoni f’adulti li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat.

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

Il-potenzja karċinoġeniku u ġenotossiku ta’ durvalumab ma ġiex evalwat.

Tossikoloġija riproduttiva

Kif irrappurtat fil-letteratura, il-passaġġ ta’ PD1/PDL1 għandu rwol ċentrali biex jippreserva t-tqala billi jżomm tolleranza immuni materna għall-fetu, u f’mudelli ta’ tqala alloġeniċi tal-ġurdien, it-tfixkil ta’ sinjalazzjoni ta’ PDL1 intwera li jirriżulta f’żieda fit-telf tal-fetu. Fi studji dwar riproduzzjoni ta’ annimali, l-għoti ta’ durvalumab lil xadini cynomolgus tqal mill-konferma ta’ tqala permezz tal-għoti, f’livelli tal-esponiment madwar 18-il darba ogħla min dawk osservati bid-doża klinika ta’ 10 mg/kg ta’ durvalumab (abbażi tal-AUC), ġie assoċjat ma’ trasferiment tal-plaċenta iżda mhux ma’ tossiċità materna jew effetti fuq l-iżvilupp tal-embrijun jew tal-fetu, riżultat tat-tqala jew żvilupp wara t-twelid. Instabu livelli negliġibbli ta’ durvalumab fil-ħalib tax-xadina cynomolgous f’Jum 28 wara t-twelid.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Histidine

Histidine hydrochloride monohydrate

Trehalose dihydrate

Polisorbat 80

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbilitajiet**

Fin-nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 30 jum f’2 °C sa 8 °C u sa 24 siegħa f’temperatura ambjentali (sa’ 25 °C) mill-ħin tal-preparazzjoni.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immejdatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f’2 °C sa 8 °C jew 12-il siegħa f’temperatura ambjentali (sa 25 °C), ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f’kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Hemm żewġ daqsijiet ta’ pakketti ta’ IMFINZI disponibbli:

2.4 ml (total ta’ 120 mg ta’ durvalumab) ta’ konċentrat f’kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b’tapp elastomeriku u siġill tal-aluminju griż tat-tip flip off. Daqs tal-pakkett ta’ kunjett 1.

10 ml (total ta’ 500 mg ta’ durvalumab) ta’ konċentrat f’kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b’tapp elastomeriku u siġill tal-aluminju abjad tat-tip flip off. Daqs tal-pakkett ta’ kunjett 1.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Preparazzjoni tas-soluzzjoni

IMFINZI jiġi fornut f’kunjett ta’ doża waħda u ma fih l-ebda preservattiv, għandha tiġi osservata teknika asettika.

* Spezzjoni l-prodott mediċinali viżwalment għal xi partikuli u skulurament. IMFINZI huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal ftit safra. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skulurata jew tosserva partikulari viżibbli. Tħawwadx il-kunjett.
* Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) ta’ IMFINZI u poġġih f’borża intravenuża (IV) li fiha klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew glukożju 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Ħallat is-soluzzjoni dilwita b’inverżjoni bil-mod. Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 1 mg/ml u 15 mg/ml. Tagħmilx is-soluzzjoni fil-friża jew tħawwadha bis-saħħa.
* Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jitħalla fil-kunjett.

Għoti

* Agħti s-soluzzjoni tal-infużjoni ġol-vini fuq siegħa waħda permezz ta’ linja ġol-vini li fiha filtru f’linja sterili ta’ rbit baxx mal-proteini ta’ 0.2 jew 0.22 micron.
* Tagħtix flimkien prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB

SE151 85 Södertälje

L-Iżvezja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/18/1322/002 120 mg kunjett

EU/1/18/1322/001 500 mg kunjett

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta’ Settembru 2018

Data tal-aħħar tiġdid: 24 t’April 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTURi TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Frederick Manufacturing Center (FMC)

633 Research Court

Frederick,

Maryland

21703

L-Istati Uniti

Samsung Biologics Co. Ltd

300, Songdo bio-daero

Yeonsu-gu,

Incheon, 21987

Ir-Repubblika tal-Korea

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Strasse 65

88397 Biberach An Der Riss

Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE‑152 57 Södertälje

L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
* **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta’ wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta’ hawn taħt:

|  |  |
| --- | --- |
| **Deskrizzjoni** | **Data mistennija** |
| Studju dwar l-effikaċja ta’ wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata ulterjorment l-effikaċja fit-tul ta’ durvalumab flimkien ma’ carboplatin u paclitaxel għat-trattament tal-ewwel linja ta’ adulti b’kanċer primarju tal-endometriju avvanzat jew rikorrenti li huma kandidati għal terapija sistemika, segwit minn trattament ta’ manteniment b’duravalumab bħala monoterapija f’kanċer endometrijali b’riparazzjoni tad-disadattament defiċjenti (dMMR) jew flimkien ma’ olaparib f’kanċer tal-endometriju b’riparazzjoni tad-disadattament profiċjenti (pMMR), il-MAH għandu jissottometti r-riżultati tat-tieni analiżi interim tal-OS u l-analiżi tal-OS finali mill-istudju D9311C00001 (DUO-E), studju multiċentriku ta’ fażi III randomizzat double-blind ikkontrollat bi plaċebo. | **Tieni analiżi interim tal-OS:** Diċembru 2025  **Analiżi tal-OS finali:** Diċembru 2026 |
| Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata ulterjorment l-effikaċja fit-tul ta’ IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu bħala trattament neoaġġuvanti, segwit minn IMFINZI bħala monoterapija bħala trattament awżiljarju, għat-trattament ta’ adulti b’NSCLC resezzjonabbli f’riskju għoli ta’ rikorrenza, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-analiżi tal-OS finali mill-istudju D9106C00001 (AEGEAN), studju internazzjonali b’aktar minn ċentru wieħed ta’ fażi III, double blind, ikkontrollat bi plaċebo. | **Analiżi tal-OS finali:**  Q2 2029 |

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

IMFINZI 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

durvalumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

ml wieħed tal-konċentrat fih 50 mg ta’ durvalumab.

Kunjett wieħed ta’ 2.4 ml tal-konċentrat fih 120 mg ta’ durvalumab.

Kunjett wieħed ta’ 10 ml tal-konċentrat fih 500 mg ta’ durvalumab.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polisorbat 80, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

120 mg/2.4 ml

500 mg/10 ml

kunjett 1

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu ġol-vina.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Għal użu ta’ darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB

SE151 85 Södertälje

L-Iżvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/18/1322/002 120 mg kunjett

EU/1/18/1322/001 500 mg kunjett

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

IMFINZI 50 mg/ml konċentrat sterili

durvalumab

IV

**2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

120 mg/2.4 ml

500 mg/10 ml

**6. OĦRAJN**

AstraZeneca AB

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**IMFINZI 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**  
durvalumab

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu IMFINZI u għalxiex jintuża

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata IMFINZI

3. Kif tingħata IMFINZI

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen IMFINZI

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu IMFINZI u għalxiex jintuża**

IMFINZI fih is-sustanza attiva durvalumab li hija antikorp monoklonali, tip ta’ proteina mfassla biex tagħraf sustanza fil-mira speċifika fil-ġisem. IMFINZI jaħdem billi jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

IMFINZI jintuża biex jikkura tip ta’ kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer b’ċelloli mhux żgħar (NSCLC) fl-adulti. Dan jintuża waħdu meta n-NSCLC tiegħek:

* ikun infirex fil-pulmun tiegħek u ma jistax jitneħħa b’kirurġija, u
* ikun irrisponda jew stabilizza wara kura inizjali b’kimoterapija jew radjoterapija.

Dan jintuża flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija meta l-NSCLC tiegħek:

* ikun infirex fiż-żewġ pulmuni tiegħek (u/jew għal partijiet oħra tal-ġisem), ma jistax jitneħħa b’kirurġija u
* ma juri l-ebda tibdil (mutazzjonijiet) fil-ġeni msejħa EGFR (riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali) jew ALK (kinażi tal-limfoma anaplastiku).

Jintuża flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu qabel il-kirurġija (trattament neoaġġuvanti) u waħdu wara l-kirurġija (trattament awżiljarju) meta l-NSCLC tiegħek:

* ikun infirex fil-pulmun tiegħek u jkun jista’ jitneħħa b’kirurġija.

IMFINZI jintuża biex jittratta tip ta’ kanċer tal-pulmun li jissejjaħ kanċer tal-pulmun b’ċelloli żgħar ta’ stadju limitat (LS‑SCLC) fl-adulti. Dan jintuża meta s-SCLC tiegħek:

* ma jkunx tneħħa b’kirurġija, u
* ikun irrisponda jew stabbilizza wara trattament inizjali bil-kimoterapija u bir-radjuterapija.

IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija jintuża biex jittratta tip ta’ kanċer tal-pulmun li jissejjaħ kanċer tal-pulmun b’ċelloli żgħar ta’ stadju estensiv (ES‑SCLC) fl-adulti. Dan jintuża meta s-SCLC tiegħek:

* ikun infirex fil-pulmun tiegħek (jew għal partijiet oħra tal-ġisem) u
* ma jkunx ġie ttrattat qabel.

IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija jintuża f’adulti biex jittratta tip ta’ kanċer tal-kanali biljari (kolanġjokarċinoma) u l-bużżieqa tal-marrara li kollettivament jissejħu kanċers tal-passaġġ biljari (BTC). Jintuża meta l-BTC tiegħek:

* ikun infirex fil-kanali biljari u l-bużżieqa tal-marrara (jew f’partijiet oħra tal-ġisem).

IMFINZI jintuża waħdu jew flimkien ma’ tremelimumab biex jittratta tip ta’ kanċer tal-fwied li jissejjaħ karċinoma epatoċellulari (HCC) avvanzata jew li ma tistax titneħħa. Dan jintuża meta l-HCC tiegħek:

* ma tistax titneħħa b’operazzjoni (li ma tistax titneħħa), u
* jista’ jkun li nfirxet fil-fwied tiegħek jew għal partijiet oħra tal-ġisem.

IMFINZI jintuża biex jitratta tip ta’ kanċer tal-utru (kanċer tal-endometriju) li jkun infirex lil hinn mit-tumur oriġinali jew li jkun reġa’ tfaċċa (rikurrenti) fl-adulti. Jintuża flimkien ma’ kimoterapija (carboplatin u paclitaxel), segwit minn:

* IMFINZI waħdu meta t-tumur tiegħek ikun MMR defiċjenti, jew
* IMFINZI flimkien ma’ olaparib meta t-tumur tiegħek ikun MMR profiċjenti.

Jintuża test biex ikun magħruf l-istatus MMR tal-kanċer endometrijali tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif jaħdem IMFINZI jew għaliex din il-mediċina ġiet preskritta għalik, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Meta IMFINZI jingħata flimkien ma’ mediċini oħra kontra l-kanċer, huwa importanti li taqra wkoll il-fuljett ta’ tagħrif għal dawn il-mediċini l-oħra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata IMFINZI**

**M’għandekx tingħata IMFINZI**

* jekk inti allerġiku għal durvalumab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6 “Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra”). Kellem lit-tabib tiegħek jekk mintix ċert/a.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata IMFINZI jekk:

* għandek marda awtoimmuni (marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tattakka ċ-ċelloli tagħha stess);kellek trapjant ta’ organu;
* għandek problemi fil-pulmun jew bin-nifs;
* għandek problemi fil-fwied.

Jekk xi waħda minn dawn ta’ hawn fuq tapplika għalik (jew m’intix ċert/a), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata IMFINZI.

Meta tingħata IMFINZI, jista’ jkollok xi effetti sekondarji serji.

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn li ġejjin, ċempel jew mur ara lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista’ jagħtik mediċini oħra li jipprevjenu kumplikazzjonijiet aktar severi u sabiex jonqsu s‑sintomi tiegħek. It-tabib tiegħek jista’ jdewwem id-doża li jmiss ta’ IMFINZI Jew iwaqqaf il-kura tiegħek b’IMFINZI, jekk ikollok:

* **infjammazzjoni tal-pulmun**: is-sintomi jistgħu jinkludu sogħla, qtugħ ta’ nifs jew uġigħ fis-sider ġdid jew iggravat;
* **infjammazzjoni tal-fwied**: is-sintomi jistgħu jinkludu nawsja jew rimettar, tħossok inqas bil-ġuħ, uġigħ fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek, sfura tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn, ngħas, awrina skura, jew fsada jew titbenġel aktar malajr mis-soltu;
* **infjammazzjoni tal-imsaren**: is-sintomi jistgħu jinkludu dijarea jew movimenti tal-musrana aktar mis-soltu, ippurgar iswed, kulur il-qatran jew iwaħħal bid-demm jew bil-mukus, uġigħ jew sensittività severa fl-istonku, toqba fil-musrana;
* **infjammazzjoni tal-glandoli** (speċjalment it-tirojde, adrenali, pitwitarji u l-frixa): is-sintomi jistgħu jinkludu taħbit tal-qalb mgħaġġel, għeja estrema, żieda fil-piż jew telf fil-piż, sturdament jew iħossok ħażin, telf tax-xagħar, tħoss il-bard, stitikezza, uġigħ ta’ ras li ma jitlaqx jew uġigħ ta’ ras mhux tas-soltu, uġigħ addominali, dardir u rimettar;
* **dijabete tat-tip 1**:is-sintomi jistgħu jinkludu livell għoli ta’ zokkor fid-demm, tħossok aktar bil-ġuħ jew bl-għatx mis-soltu, tgħaddi l-awrina aktar ta’ spiss mis-soltu, tieħu nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, jew riħa ħelwa fin-nifs tiegħek, togħma ħelwa jew metallika f’ħalqek jew riħa differenti tal-awrina jew l-għaraq tiegħek;
* **infjammazzjoni tal-kliewi**: is-sintomi jistgħu jinkludu tnaqqis fl-ammont tal-awrina tiegħek;
* **infjammazzjoni tal-ġilda**:is-sintomi jistgħu jinkludu raxx, ħakk, infafet tal-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew fuq uċuh niedja oħrajn;
* **infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb**: is-sintomi jistgħu jinkludu uġigħ fis-sider, qtugħ ta’ nifs jew taħbit tal-qalb irregolari;
* **infjammazzjoni jew problemi tal-muskoli**: is-sintomi jistgħu jinkludu uġigħ, ebusija, jew dgħufija fil-muskoli jew għeja f’daqqa tal-muskoli;
* **infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar** (mjelite trasversali): is-sintomi jistgħu jinkludu wġigħ, tnemnim, tingiż, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn; problemi fil-bużżieqa tal-urina jew fil-musrana inkluż il-ħtieġa li tgħaddi l-urina b’mod aktar frekwenti, inkontinenza urinarja, diffikultà biex tgħaddi l-urina u stitikezza;
* **reazzjonijiet relatati mal-infużjoni**:is-sintomi jistgħu jinkludu dehxiet ta’ bard jew rogħda, ħakk jew raxx, fwawar, qtugħ ta’ nifs jew tħarħir, sturdament jew deni;
* **infjammazzjoni tal-moħħ** (enċefalite) **jew infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinsla tad-dahar u l-moħħ** (meninġite): is-sintomi jistgħu jinkludu aċċessjonijiet, ebusija tal-għonq, uġigħ ta’ ras, deni, dehxiet ta’ bard, rimettar, sensittività tal-għajn għad-dawl, konfużjoni u ngħas;
* **infjammazzjoni tan-nervituri:** is-sintomi jistgħu jinkludu uġigħ, dgħufija, u paraliżi fl-estremitajiet (sindrome ta’ Guillain-Barré);
* **infjammazzjoni tal-ġogi**: sinjali u sintomi jinkludu nefħa fil-ġogi, nefħa, u/jew għebusija (artrite medjata mill-immunità);
* **infjammazzjoni tal-għajnejn**: sinjali u sintomi jinkludu ħmura tal-għajnejn, uġigħ fl-għajnejn, sensittività għad-dawl, u/jew tibdil fil-vista (uveite);
* **għadd baxx ta’ pjastrini:** is-sintomi jistgħu jinkludu fsada (fsada fl-imnieħer jew fil-ħanek) u/jew tbenġil.
* **numru baxx ta’ għadd ta’ ċelluli ħomor tad-demm waqt l-ittestjar**: is-sintomi jistgħu jinkludu qtugħ ta’ nifs, għeja, ġilda pallida u/jew taħbit mgħaġġel tal-qalb. Meta IMFINZI jintuża flimkien ma’ mediċina oħra kontra l-kanċer (olaparib), għadd baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm jista’ jkun sinjal ta’ “aplasija pura taċ-ċelluli ħomor” (PRCA), kundizzjoni li fiha ma jiġux prodotti ċelluli ħomor tad-demm, jew “anemija emolitika awto-immuni” (AIHA), tqassim eċċessiv taċ-ċelluli ħomor tad-demm.

Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi mniżżla hawn fuq, ċempel jew ara t-tabib tiegħek minnufih.

IMFINZI jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek. Jista’ jikkawża infjammazzjoni f’partijiet ta’ ġismek. Ir-riskju għalik minn dawn l-effetti sekondarji jista’ jkun ogħla jekk diġà għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelloli tiegħu stess). Tista’ wkoll tesperjenza attakki frekwenti tal-marda awtoimmuni tiegħek, li fil-maġġoranza tal-każijiet huma ħfief.

**Tfal u adolexxenti**

IMFINZI m’għandux jintuża fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta’ 18-il sena għax ma ġiex studjat fuq dawn il-pazjenti.

**Mediċini oħra u IMFINZI**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini erbali u mediċini miksuba mingħajr preskrizzjoni.

**Tqala**

* Din il-mediċina m’hijiex irrakkomandata waqt it-tqala
* Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista’ tkun tqila jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija.
* Jekk inti mara li tista’ toħroġ tqila għandek tuża kontroll tat-twelid effettiv waqt li tkun qed tiġi kkurata b’IMFINZI u għal tal-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża tiegħek.

**Treddigħ**

* Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’.
* Staqsi lit-tabib tiegħek jekk tistax tredda’ waqt jew wara l-kura b’IMFINZI.
* Mhux magħruf jekk IMFINZI jgħaddix mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

IMFINZI aktarx ma jaffettwalekx mill-ħila biex issuq u tħaddem magni.

Madankollu, jekk ikollok effetti sekondarji li jaffettwaw il-ħila tiegħek biex tikkonċentra u tirreaġixxi, għandek toqgħod attent/a meta ssuq jew topera magni.

**3. Kif tingħata IMFINZI**

IMFINZI ser jingħatalek fi sptar jew klinika taħt is-superviżjoni ta’ tabib bl-esperjenza.

* Id-doża rakkomandata ta’ IMFINZI hija ta’ 10 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem tiegħek kull ġimagħtejn, 20 mg għal kull kg kull 4 ġimgħat, 1 120 mg kull 3 ġimgħat jew 1 500 mg kull 3 jew 4 ġimgħat.
* It-tabib tiegħek ser jagħtik IMFINZI permezz ta’ infużjoni (dripp) ġol-vina tiegħek għal madwar siegħa waħda.
* It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi kemm teħtieġ kuri.
* Skont it-tip ta’ kanċer tiegħek, IMFINZI jista’ jingħata flimkien ma’ mediċini oħra kontra l-kanċer.
* Meta IMFINZI jingħata flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija għall-kanċer tal-pulmun tiegħek, l-ewwel se tingħata tremelimumab segwit minn IMFINZI imbagħad kimoterapija.
* Meta IMFINZI jingħata flimkien ma’ kimoterapija għall-kanċer tal-pulmun tiegħek jew kanċer endometrijali, l-ewwel se tingħata IMFINZI segwit minn kimoterapija.
* Meta IMFINZI jingħata flimkien ma’ tremelimumab għall-kanċer tal-fwied tiegħek, l-ewwel se tingħata tremelimumab segwit minn IMFINZI.
* Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta’ tagħrif tal-mediċini l-oħra kontra l-kanċer sabiex tifhem l-użu ta’ dawn il-mediċini l-oħra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar dawn il-mediċini, staqsi lit-tabib tiegħek.

**Jekk ma tmurx għal appuntament biex iġġib IMFINZI**

* Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih biex tibdel id-data tal-appuntament tiegħek.
* Huwa importanti ħafna li ma taqbiżx doża ta’ din il-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-kura tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Meta tieħu IMFINZI, jista’ jkollok xi effetti sekondarji serji (ara sezzjoni 2).

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin, li ġew irrappurtati fi studji kliniċi b’pazjenti li rċivew IMFINZI waħdu:

**Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10)**

* infezzjonijiet tal-parti ta’ fuq tal-passaġġ respiratorju
* glandola tat-tirojde attive nnieqes li tista’ tikkawża għejja jew gwadann fil-piż
* sogħla
* dijarea
* uġigħ fl-istonku
* raxx tal-ġilda jew ħakk
* uġigħ fil-ġogi (artralġja)
* deni

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)**

* infezzjonijiet serji tal-pulmun (pnewmonja)
* mard bħall-influwenza
* infjammazzjoni fungali fil-ħalq
* infezzjonijiet tas-snien u tat-tessut artab tal-ħalq
* glandola tat-tirojde attiva żżejjed li tista’ tikkawża taħbit tal-qalb mgħaġġel jew telf fil-piż
* infjammazzjoni tal-pulmuni (pulmonite)
* vuċi maħnuqa (disfonija)
* infjammazzjoni tal-fwied li tista’ tikkawża nawsja jew tħossok inqas bil-ġuħ (epatite)
* testijet anormali tal-fwied (żieda fl-aspartataminotransferażi, żieda fl-aspartataminotransferażi)
* għaraq billejl
* ugigħ fil-muskoli (mijalġija)
* testijiet anormali tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina fid-demm)
* uġigħ meta tgħaddi l-awrina (disurja)
* nefħa tas-saqajn (edema periferali)
* reazzjoni għall-infużjoni tal-mediċina li tista’ tikkawża deni jew fwawar

**Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100)**

* għadd baxx ta’ pjastrini kkawżat minn reazzjoni immuni (tromboċitopenija immuni)
* infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
* sekrezzjoni mnaqqsa tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali li tista’ tikkawża għeja
* funzjoni mhux attiva biżżejjed tal-glandola pitwitarja; infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja
* kundizzjoni li twassal għal livelli għoljin ta’ zokkor fid-demm (dijabete mellitus tat-tip 1)
* kundizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm għeja f’daqqa tal-muskoli (mijastenja gravi)
* infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite)
* infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite)
* ċikatriċi tat-tessut tal-pulmun
* infjammazzjoni tal-musrana jew tal-intestina (kolite)
* infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
* infjammazzjoni tal-ġilda (dermatite)
* irqajja’ ħomor, bil-ħakk, nixfin u bil-qoxra ta’ ġilda mħaxxna (psorjażi)
* infafet tal-ġilda (pemfigojde)
* infjammazzjoni tal-muskolu (mijożite)
* infjammazzjoni tal-ġogi (artrite medjata mill-immunità)
* infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite) li tista’ tikkawża tnaqqis fl-ammont tal-awrina tiegħek

**Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000)**

* dijabete insipidus
* infjammazzjoni tal-għajnejn (uveite)
* infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinsla tad-dahar u l-moħħ (meninġite)
* marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġigħ fl-istonku, dijarea, u nefħa wara l-konsum ta’ ikel li fih il-glutina)
* infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża uġigħ jew ebusija (polimijalġja rewmatika)
* infjammazzjoni tal-muskoli u l-vini (polimijożite)

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mid-*data* disponibbli)**

* infjammazzjoni tan-nervituri (sindrome ta’ Guillain-Barré)
* infjammazzjoni ta’ parti mill-korda spinali (majelite trasversali)
* nuqqas jew tnaqqis ta’ enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)

L-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin wara t-teħid ta’ IMFINZI waħdu ġew irrappurtati fi studji kliniċi f’pazjenti li kienu qed jieħdu IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija (il-frekwenza u s-severità tal-effetti sekondarji jistgħu jvarjaw skont l-aġenti kimoterapewtiċi riċevuti):

**Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

* għadd baxx ta’ ċelloli bojod tad-demm
* għadd baxx ta’ ċelloli ħomor tad-demm
* għadd baxx ta’ pjastrini
* dardir, rimettar, stitikezza
* telf ta’ xagħar
* tħossok inqas bil-ġuħ
* tħossok għajjien jew dgħajjef
* infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnemnim, dgħjufija, tnemnim jew uġigħ minn ħruq tad-dirgħajn u r-riġlejn (newropatija periferali)

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)**

* għadd baxx ta’ ċelloli bojod tad-demm b’sinjali ta’ deni (newtropenja bid-deni)
* infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xofftejn (stomatite)

**Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

* numru baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm, ċelluli bojod tad-demm, u plejtlits (panċitopenja)

L-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin wara t-teħid ta’ IMFINZI waħdu ġew irrappurtati fi studji kliniċi f’pazjenti li kienu qed jieħdu IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (il-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi jistgħu jvarjaw skont l-aġenti kimoterapewtiċi li jingħataw):

**Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

* għadd baxx ta’ ċelloli ħomor tad-demm
* għadd baxx ta’ ċelloli bojod tad-demm
* għadd baxx ta’ pjastrini
* tħossok inqas bil-ġuħ
* nawsja, rimettar; stitikezza
* telf ta’ xahar
* tħossok għajjien jew dgħajjef

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)**

* għadd baxx ta’ ċelloli bojod tad-demm b’sinjali ta’ deni (newtropenja bid-deni)
* għadd baxx taċ-ċelloli ħomor tad-demm, taċ-ċelloli bojod tad-demm, u tal-pjastrini (panċitopenija)
* infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnemnim, dgħjufija, tingiż jew ħruq li jweġġa’ fid-driegħajn u r-riġlejn (newropatija periferali)
* infjammazzjoni tal-ħalq u tax-xofftejn (stomatite)
* testijiet mhux normali tal-funzjoni tal-frixa

**Effetti sekondarji oħra li ġew rrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)**

* toqba fil-musrana (perforazzjoni intestinali)

L-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin wara t-teħid ta’ IMFINZI waħdu ġew irrappurtati fi studji kliniċi f’pazjenti li kienu qed jieħdu IMFINZI flimkien ma’ tremelimumab:

**Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

* testijiet tal-funzjoni tal-frixa anormali

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli)**

* toqba fil-musrana (perforazzjoni intestinali)

L-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin wara t-teħid ta’ IMFINZI waħdu ġew irrappurtati fi studji kliniċi f’pazjenti li kienu qed jieħdu IMFINZI flimkien ma’ kimoterapija bbażata fuq il-platinu segwita minn IMFINZI ma’ olaparib:

**Komuni ħafna (tista’ taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

* numru baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm
* numru baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm (newtropenja u lewkopenja)
* numru baxx ta’ plejtlits
* tħossok inqas bil-ġuħ
* infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnemnim, dgħjufija, tnemnim jew uġigħ bi ħruq fid-dirgħajn u fir-riġlejn (newropatija periferali)
* dardir; rimettar; stitikezza
* sturdament
* uġigħ ta’ ras
* bidliet fit-togħma tal-ikel (disgwesja)
* qtugħ ta’ nifs (dispnea)
* infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xufftejn (stomatite)
* telf ta’ xagħar
* tħossok għajjien(a) jew dgħajjef/dgħajfa

**Komuni (tista’ taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)**

* numru baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm bid-deni (newtropenija deni)
* livelli baxxi ta’ limfoċiti, tip ta’ ċelluli bojod tad-demm
* reazzjonijiet allerġiċi
* indiġestjoni jew ħruq fl-istonku (dispepsja)
* embolu tad-demm f’vina profonda, normalment fir-riġel (trombożi fil-vini) li jista’ jikkawża sintomi bħal uġigħ jew nefħa tar-riġlejn
* nuqqas ta’ produzzjoni ta’ ċelluli ħomor tad-demm (aplasja pura taċ-ċelluli ħomor) li jistgħu jikkawżaw sintomi bħal qtugħ ta’ nifs, għeja, ġilda pallida jew taħbit mgħaġġel tal-qalb

**Mhux komuni (tista’ taffettwa sa persuna 1 minn kull 100)**

* numru baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm, ċelluli bojod tad-demm, u plejtlits (panċitopenja)

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji mniżżla hawn fuq.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen IMFINZI**

IMFINZI sejjer jingħata lilek fi sptar jew fi klinika u l-professjonista tal-kura tas-saħħa sejjer ikun responsabbli għall-ħżin tagħha. Id-dettalji tal-ħżin huma kif ġej:

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta’ skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Tużahx jekk il-mediċina tkun imċajpra, skulurata jew ikun fiha partikuli viżibbli.

Taħżinx xi proporzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni biex terġa’ tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih IMFINZI**

Is-sustanza attiva hi durvalumab.

Kull ml tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg durvalumab.

Kull kunjett fih jew 500 mg ta’ durvalumab f’10 ml ta’ konċentrat jew 120 mg ta’ durvalumab f’2.4 ml ta’ konċentrat.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polisorbat 80, ilma għall-injezzjonijiet.

**Kif jidher IMFINZI u l-kontenut tal-pakkett**

IMFINZI konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa soluzzjoni mingħajr preservattivi, ċara għal opalexxenti, bla kulur għal ftit safra, mingħajr partikuli viżibbli.

Dan jiġi f’pakketti li fihom jew kunjett tal-ħġieġ 1 ta’ 2.4 ml tal-konċentrat jew kunjett tal-ħġieġ 1 ta’ 10 ml tal-konċentrat.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

AstraZeneca AB

SE151 85 Södertälje

L-Iżvezja

**Il-Manifattur**

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE‑152 57 Södertälje

L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’ .**

**Sorsi oħra ta᾽ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/>

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

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Preparazzjoni u għoti tal-infużjoni

* Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal partikuli u skulurament qabel l-għoti. Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal ftit safra, mingħajr partikuli viżibbli. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skulurata jew tosserva partikulari viżibbli.
* Tħawwadx il-kunjett.
* Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat mill-kunjett(i) u poġġih f’borża intravenuża (IV) li fiha klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew glukożju 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni, biex tipprepara soluzzjoni dilwita b’konċentrazzjoni finali li tvarja minn 1 sa 15 mg/ml. Ħallat is-soluzzjoni dilwita b’inverżjoni bil-mod.
* Ladarba jiġi dilwit, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Is-soluzzjoni dilwita m’għandhiex titpoġġa fil-friża. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 30 jum f’2 °C sa 8 °C u sa 24 siegħa f’temperatura ambjentali (sa 25 ºC) mill-ħin tal-preparazzjoni.
* Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immejdatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f’2 °C sa 8 °C jew 12-il siegħa f’temperatura ambjentali (sa 25 °C), ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f’kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.
* Jekk jinżammu fi friġġ, il-boroż intravenużi għandhom jitħallew joqogħdu f’temperatura ambjentali qabel l-użu. Agħti s-soluzzjoni tal-infużjoni ġol-vini fuq siegħa waħda permezz ta’ filtru f’linja sterili ta’ rbit baxx mal-proteini ta’ 0.2 jew 0.22 micron.
* Tagħtix flimkien prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
* IMFINZI huwa doża waħda. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jitħalla fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.