

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Kunjett wiehed ta' 2.4 ml ta' konċentrat fih 120 mg ta' durvalumab.

Kunjett wiehed 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 shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA 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. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

IMFINZI f'kombinazzjoni ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu bħala kura neoagġuvanti, 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 arrangament mill-ġdid ta' ALK (għall-kriterji tal-ġhażla, ara sezzjoni 5.1).

IMFINZI bħala monoterapija huwa indikat għall-kura ta' adulti b'kanċer tal-pulmun lokalment avanzat, li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni, b'ċelloli mhux żgħar (NSCLC, nonsmall cell lung cancer) fl-adulti li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 fuq $\geq 1\%$ taċ-ċelloli tat-tumuri u li l-marda tagħhom ma pprogrressatx 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 pprogrressatx 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 Epatocellulari (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)

Kanċer tal-Bużżeġa tal-Awrina Muskolu-Invażiv (MIBC, Muscle Invasive Bladder Cancer)

IMFINZI flimkien ma' gemcitabine u cisplatin bħala trattament neo-adjuvanti, segwit minn IMFINZI bħala trattament monoterapija adjuvanti wara ċistektomija radikali, huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'kanċer invażiv tal-bużżeġa tal-awrina muskolu-invażiv (MIBC) resekabbli.

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 invalidat (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 ġimgħat ^a	Sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew massimu ta' 12-il xahar ^b
LS-SCLC	1 500 mg kull 4 ġimgħat ^a	Sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew massimu ta' 24 xahar
HCC	1 500 mg kull 4 ġimgħat ^a	Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli
Terapija Kombinata		

NSCLC resezzjonabbli	1,500 mg ^c f' kombinazzjoni ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimghat sa massimu ta' 4 ċikli qabel il-kirurgija, segwita minn monoterapija ta' 1,500 mg kull 4 ġimghat sa massimu ta' 12-il ċiklu wara l-kirurgija.	Faži neoagġuvanti: sa ma jkun hemm progressjoni tal-marda li tipprevjeni l-kirurgija definittiva jew tossiċità inaċċettabbli. Faži aġġuvanti: sa ma sseħħ rikaduta, tossiċità inaċċettabbli, jew massimu ta' 12-il ċiklu wara l-kirurgija.
NSCLC metastatiku	Wagt il-kimoterapija bbażata fuq il-platinu: 1 500 mg ^d flimkien ma' tremelimumab 75 mg ^d u kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimghat (21 jum) għal 4 ċikli (12-il ġimgha) Kimoterapija ta' wara l-platinu: 1 500 mg kull 4 ġimghat bħala monoterapija u terapija ta' manutenzjoni ^e pemetrexed bbażata fuq l-istologija kull 4 ġimghat Il-hames doża ta' tremelimumab 75 mg ^{f,g} flimkien ma' doża ta' IMFINZI f' ġimgha 16	Sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli
ES-SCLC	1 500 mg ^h flimkien ma' kimoterapija kull 3 ġimghat (21 jum) għal 4 ċikli, segwit minn 1 500 mg kull 4 ġimghat bħala monoterapija	Sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli
BTC	1 500 mg ⁱ flimkien ma' kimoterapija kull 3 ġimghat (21 jum) sa 8 ċikli, segwit minn 1 500 mg kull 4 ġimghat bħala monoterapija	Sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli
HCC	IMFINZI 1 500 mg ^j mogħti flimkien ma' 300 mg ^j tremelimumab bħala doża waħda fiċ-Ċiklu 1/Jum 1, segwit minn IMFINZI bħala monoterapija kull 4 ġimghat	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 mg ^k 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
MIBC	1 500 mg ^l flimkien ma' kimoterapija kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli qabel kirurġija, segwit minn 1 500 mg ^l kull 4 ġimgħat bħala monoterapija għal massimu ta' 8 ċikli wara kirurġija	Fażi neoadjuvanti: sal-progressjoni tal-marda li tipprekludi kirurġija definittiva jew tossiċità inaċċettabbli Fażi adjuvanti: sa rikorrenza, tossiċità inaċċettabbli, jew massimu ta' 8 ċikli wara l-kirurġija

- ^a Pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġg ibbażat fuq il-piż, ekwivalenti għal IMFINZI 10 mg/kg kull ġimgħatejn 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 dożaġg 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 dożaġg ibbażat fuq il-piż ekwivalenti għal temelimumab 1 mg/kg sakemm il-piż jiżdied għal aktar minn 34 kg.
- ^e Ikkunsidra l-ġhoti ta' manutenzjoni ta' pemetrexed għall-pazjenti mhux skwamużi li rċiewu trattament b'pemetrexed u carboplatin/cisplatin waqt l-istadju tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu.
- ^f Fil-każ ta' dewmien fid-doża, tista' tingħata l-hames 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 dożaġg 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 dożaġg 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 dożaġg 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 dożaġg 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 dożaġg ibbażat fuq il-piż ekwivalenti għal IMFINZI f' doża ta' 20 mg/kg, diment li l-piż jiżdied għal akbar minn 30 kg.
- ^l Pazjenti b'MIBC b'piż tal-ġisem ta' 30 kg jew inqas għandhom jirċievu dożaġg ta' IMFINZI ibbażat fuq il-piż ta' 20 mg/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 ohrajn

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 permanent (meta xieraq)
	ALT jew AST > 3 x ULN konkurrenti u bilirubina totali > 2 x ULN ^b	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	Issospendi IMFINZI u waqqaf tremelimumab b'mod permanent (meta xieraq).

Reazzjonijiet avversi	Severità ^a	Modifikazzjoni fil-kura
	ALT jew AST f'daqqa 2.5 - 5 x BLV u ≤ 20 x ULN u bilirubina totali $> 1.5 - < 2$ x ULN ^b	
	ALT jew AST > 7 x BLV jew > 20 ULN skont liema minnhom isehh 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 permanenti ^d
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti
Perforazzjoni intestinali ^e	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 (inkluz pemfigojd)	Grad 2 għal $>$ gimgha	Issospendi d-doża
	Grad 3	
	Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti

Reazzjonijiet avversi	Severità ^a	Modifikazzjoni fil-kura
Mijokardite medjata mis-sistema immuni	Grad 2-4	Waqqaf b'mod permanenti
Mijożite/polimijożite/rabdomijoliži medjata mis-sistema immuni	Grad 2 jew 3	Issospendi d-doża ^f
	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
Meningite 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 oħrajn ^g	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 permanenti ⁱ

^a Kriterji tat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi, verżjoni 4.03. ALT: alanina aminotransferazi; AST: aspartataminotransferazi; ULN: limitu oghla tan-normal; BLV: valur fil-linja bażi.

^b Għal pazjenti b'kawża alternattiva segwi r-rakkomandazzjonijiet għaž-żidiet fl-AST jew fl-ALT mingħajr elevazzjonijiet fil-biliburina fl-istess hin.

- ^c Jekk l-AST u l-ALT ikunu inqas minn jew daqs il-ULN fil-linja bażi f'pazjenti b'involverment 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' jikkompla ladarba jkun għadda l-avveniment.
- ^e Reazzjoni avversa għal medikazzjoni assoċjata biss ma' IMFINZI flimkien ma' tremelimumab.
- ^f Waqqaf IMFINZI b'mod permanenti jekk ir-reazzjoni avversa ma tigi għal $\leq$ 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 polimijalgija reumatika.
- ^h Reazzjoni avversa għall-medikazzjoni 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 kortikosteroidi (irreferi għal sezzjoni 4.4). Wara s-sospensjoni, IMFINZI u/jew tremelimumab jistgħu jikkomplew fi żmien 12-il ġimgħa jekk ir-reazzjonijiet avversi jkun tjebru għal $\leq$ Grad 1 u d-doża tal-kortikosteroidi 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, hlief 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 rakkomandat 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 rakkomandat 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, tumor solidu u sarkoma, madankollu r-risultati 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 medikinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

IMFINZI flimkien ma' kimoterapija

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-hames 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-ġhoti. Għal terapija ta' manutenzjoni b'pemetrexed, irreferi għall-SmPC għal informazzjoni dwar l-ġhoti. Għandhom jintużaw boroż tal-infużjoni u filtri separati għal kull infużjoni.

Waqt l-ewwel ċiklu, tremelimumab għandu jiġi segwit minn IMFINZI li għandu jinbada madwar siegħa (massimu sagħtejn) wara t-tmiem tal-infużjoni b'tremelimumab. L-infużjoni bil-kimoterapija bbażata fuq il-platinu għandha tinbada 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 immedjament wara tremelimumab u l-perjodu ta' żmien bejn it-tmien tal-infużjoni b'IMFINZI u l-bidu tal-kimoterapija jista' jtnaqqas 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 jinbada trattament bil-kortikosteroidi jew terapija endokrinali. Għal avvenimenti li jeħtieġu terapija bil-kortikosteroidi, u wara li jkun hemm titjib għal $\leq$ Grad 1, il-kortikosteroidi għandhom jtnaqqsu b'mod gradwali u jibqgħu jingħataw għal perjodu ta' mill-inqas xahar. Ikkunsidra li żżid id-doża ta' kortikosteroidi u/jew tuża immunosoppressanti sistemici addizzjonali jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm l-ebda titjib.

Traċċabbiltà

Sabiex titjeb 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

Sehhet pulmonite jew mard interstizjali tal-pulmun medjat mis-sistema immuni, definit bħala li jeħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċievu IMFINZI, IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, IMFINZI flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu segwit minn IMFINZI flimkien ma' olaparib, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Għal avvenimenti ta' Grad 2, għandha tinbada 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-placebo, inkluż Grad 3 (3.4% kontra 3.0%) u Grad 5 (1.1% kontra 1.7%). Fl-istudju AEGEAN, fost il-pazjenti li rċewew 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-placebo, 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-placebo, 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'immagini 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' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċewew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Immonitorja l-livelli ta' alanina amminotransferazi, aspartatamminotransferazi, bilirubina totali, u fosfatazi 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 irrakkomandat f'sezzjoni 4.2. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw b'doża inizjali ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-grad kollha.

Kolite medjata mis-sistema immuni

Seħħet kolite medjata mis-sistema immuni, definita bħala li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċewew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (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-kortikosteroidi 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 rċewew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija 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 perijodikament waqt il-kura u kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika. Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu u tirojdite medjati mis-sistema immuni għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'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 għestjoni sintomatika għall-Gradi 2-4.

Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni

Sehhet insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni f'pazjenti li rċievew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (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-kortikosteroidi 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

Sehhet dijabete mellitus tat-tip 1 medjata mis-sistema immuni li l-ewwel tista' tidher bħala ketoacidozi dijabetika li tista' tkun fatali jekk ma tiġix identifikata kmieni, f'pazjenti li rċievew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (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.

Ipoфізіte/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni

Sehhet ipoфізіte jew ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni f'pazjenti li rċievew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ipoфізіte jew ipopitwitarizmu. Għal ipoфізіte jew ipopitwitarizmu sintomatiku, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2. Il-kortikosteroidi 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

Sehhet nefrite medjata mis-sistema immuni, definita bħala li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċievew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tal-kliwi anormali qabel u perġodikament waqt il-kura b'IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'sezzjoni 4.2. Il-kortikosteroidi 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

Sehħ raxx jew dermatite medjata mis-sistema immuni (inkluż pemfigojd), definita bħala li teħtieġ l-użu ta' kortikosteroidi sistemici u b'ebda etjoloġija alternata ċara f'pazjenti li rċievew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (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-kortikosteroidi għandhom jingħataw b'doża inizjali ta' 1-2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti segwiti minn tnaqqis gradwali fid-doża għall-Grad 2 > ġimgha jew Grad 3 u 4.

Mijokardite medjata mis-sistema immuni

Mijokardite medjata mis-sistema immuni, li tista' tkun fatali, f'pazjenti li rċievew IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (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-kortikosteroidi 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-kortikosteroidi, ibda minnufih terapija immunosoppressiva addizzjonali. Ladarba jgħaddu s-sintomi

(Grad 0), il-kortikosteroidi għandhom jibdwu jtnaqqsu 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' kimoterapija (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

Minhabba l-mekkanizmu 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' kimoterapija: mijastenija gravis, mjelite trasversali, mjożite, polimjożite, rabdomijolizi, meningite, enċefalite, is-sindrome ta' Guillain-Barré, tromboċitopenija immuni, artrite medjata mill-immunità, uveite, ċistite mhux infettiva u polimijalgja reumatika (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi u għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjoni 4.2. Il-kortikosteroidi 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 rċievu IMFINZI jew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab, jew f'kombinazzjoni ma' kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Reazzjonijiet relatati ma' infużjoni għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat 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 tissuggerixxi 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 avanzat. Avvenimenti ta' kolanġite kienu rrappurtati f'TOPAZ-1 fiż-żewġ gruppi ta' trattament (14.5% [IMFINZI + kimoterapija] kontra 8.2% [placebo + 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' immunodeficijenza; storja ta' reazzjonijiet avversi severi medjati mis-sistema immuni; kondizzjonijiet mediċi li jehtieġu immunosoppressjoni sistemika, hlief doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici (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 haġ 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 ohra jew forom ohra ta' interazzjoni

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti qabel il-bidu ta' durvalumab, għajr doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici (≤ 10 mg/jum prednisone jew ekwivalenti), mhuwiex irrakkomandat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' durvalumab. Madankollu, il-kortikosteroidi sistemici jew immunosoppressanti ohra 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 retikuloendoteljali jew dispożizzjoni medjata mill-mira, mhi mistennija l-ebda interazzjoni mediċinali metabolika. L-interazzjoni PK mediċinali bejn durvalumab u l-kimoterapija giet 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 kimoterapija 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 ferġat 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 treddigh

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 jhalli impatt fuq iż-żamma tat-tqala, u f'mudell tat-tqala alloġeniku tal-ġurdien, tfixkil fl-ġhoti 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 għe kkonfermat fi studji tal-annimali. Durvalumab jista' jikkawża hsara lill-fetu meta jinghata lil mara tqila. L-użu ta' durvalumab mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu jhorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għal tal-inqas 3 xhur wara l-ahħar doża.

Treddigh

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 hsara lit-tarbija tat-twelid mhuwiex magħruf. Madankollu, riskju potenzjali għall-wild li jitredda' mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex issir astensjoni minn terapija b' durvalumab filwaqt li għandu jitqies il-benefiċċju tat-treddigh 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-hila biex issuq u thaddem magni

Durvalumab m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

IMFINZI bhala monoterapija

Is-sigurtà ta' IMFINZI bhala 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 soġħla/sogħla produttiva (18.1%), dijarea (15.1%), raxx (15.0%), artralġja (12.4%), deni (12.5%), uġiġħ 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-aspartatamminotransferazi/żieda fl-alanina amminotransferazi (2.5%).

IMFINZI twaqqaf minhabba 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 għe mdewwem jew interrott minhabba 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-aspartatamminotransferazi/żieda fl-alanina amminotransferazi (2.0%).

Is-sigurtà ta' IMFINZI bhala 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 %), uġiġħ 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 wġiġħ addominali (2.2 %).

IMFINZI twaqqaf minhabba 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 għe ttardjat jew interrott minhabba 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' 1 769 pazjent minn 5 studji (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN u NIAGARA). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (> 10%) kienu newtropsenja (41.7%), anemija (40.8%), dardir (40.1%), għeja (39.6%), stitikezza (29.7%), tnaqqis fl-aptit (22.2%), tromboċitopenja (21.5%), alopeċja (19.7%), raxx (19.7%), dijarrea (18.2%), rimettar (16.8%), uġiġħ addominali (16.7%), newropsatija periferali (16.3%), lewkopenja (14.8%), deni (14.0%), ħakk (13.0%), ipotirojdiżmu (11.9%), artralġija (11.5%), soġħla/soġħla produttiva (11.0%) u žieda fl-aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase miżjuda (10.7%). Ir-reazzjonijiet avversi ta' NCI CTCAE Grad $\geq$ 3 l-aktar komuni (> 2%) kienu newtropsenja (25.2%), anemija (13.7%), tromboċitopenja (6.9%), lewkopenja (4.5%), għeja (2.8%), pulmonite (2.4%) u newtropsenja bid-deni (2.1%).

IMFINZI twaqqaf minħabba reazzjonijiet avversi f' 6.2% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu raxx (0.7%), pulmonite (0.7%) u għeja (0.6%).

IMFINZI ġie mdewwem jew interrott minħabba reazzjonijiet avversi fi 29.2% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għal dewmien jew interruzzjoni tad-doża kienu newtropsenja (12.6%), tromboċitopenja (4.5%), anemija (3.9%) u lewkopenja (2.1%).

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%), newtropsenja (41.2%), għeja (36.1%), raxx (25.8%), tromboċitopenja (24.5%) u dijarrea (21.5%). Ir-reazzjonijiet avversi ta' NCI CTCAE Grad $\geq$ 3 l-aktar komuni (> 2%) kienu newtropsenja (23.9%), anemija (20.6%), pulmonite (9.4%), tromboċitopenja (8.2%), lewkopenja (5.5%), għeja (5.2%), žieda fl-lipase (3.9%), žieda fl-amylase (3.6%), newtropsenja bid-deni (2.4%), kolite (2.1%) u žieda fl-aspartataminotransferazi/žieda fl-alanina aminotransferazi (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 newtropsenja (16.1%), anemija (10.3%), tromboċitopenja (7.3%), lewkopenja (5.8%), pulmonite (5.2%), žieda fl-aspartataminotransferazi/žieda fl-alanina aminotransferazi (4.8%), kolite (4.8%) u pulmonija (3.3%).

IMFINZI flimkien 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%), dijarrea (25.3%), uġiġħ addominali (19.7%), žieda fl-aspartataminotransferazi/žieda fl-alanina aminotransferazi (18.0%), deni (13.9%), ipotirojdiżmu (13.0%), soġħla/soġħla produttiva (10.8%), edema periferali (10.4%) u žieda fl-lipase (10.0%) (ara Tabella 4). Ir-reazzjonijiet avversi severi l-aktar komuni (NCI CTCAE Grad $\geq$ 3) kienu žieda fl-aspartataminotransferazi/žieda fl-alanina aminotransferazi (8.9%), žieda fl-lipase (7.1%), žieda fl-amilazi (4.3%) u dijarrea (3.9%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni kienu kolite (2.6%), dijarrea (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 žieda fl-aspartataminotransferazi/žieda fl-alanina aminotransferazi (1.3%).

Is-severità tar-reazzjonijiet avversi għal medicina ġiet iwwalutata 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%), newtropatija periferali (51.7%), alopeċja (50.8%), newtropaenja (39.5%), stitikezza (32.8%), tromboċitopenja (29.8%), dijarea (28.2%), rimettar (25.6%), artralġja (24.4%), raxx (23.5%), ugiġh addominali (23.5%), tnaqqis fl-aptit (23.1%) u lewkopenja (20.2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 2%) NCI CTCAE Grad ≥ 3 kienu newtropaenja (25.2%), anemija (23.5%), lewkopenja (6.7%), tromboċitopenja (5.9%), għeja (5.5%), newtropaenja bid-deni (3.4%). %, dardir (2.9%), žieda fl-aspartate aminotransferase / žieda 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%), tromboċitopenja (11.8%), newtropaenja (10.1%), lewkopenja (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=1 769) 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 ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed 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 respiratorju ^a		Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a
Komuni	Pulmonite ^{b,c} , Influenza, Kandidjaži orali, Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalq ^d	Pulmonite ^{b,c} , Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a , Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalq ^d	Pulmonite, Kandidjaži orali, Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab tal-ħalq ^d
Mhux komuni		Kandidjaži orali, Influenza	Influenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Komuni Ħafna		Anemija, Lewkopenija ^e , Newtropaenja ^f , Tromboċitopenija ^g	Anemija ^h , Lewkopenija ^h , Newtropaenja ^h , Tromboċitopenija ^h

Komuni		Newtropsenja bid-deni	Ċellola ħamra pura tal-aplasja, Newtropsenja bid-deni ^h , Limfopenja ⁱ
Mhux komuni	Tromboċitopenja immuni ^c	Panċitopenja ^c	Panċitopenja ^h
Rari		Tromboċitopenja immuni	
Disturbi tas-sistema immuni			
Komuni			Sensittività eċċessiva ^{i,j}
Disturbi endokrinali			
Komuni ħafna	Ipotirojdiżmu ^k	Ipotirojdiżmu ^k	Ipotirojdiżmu
Komuni	Ipertirojdiżmu ^l	Ipertirojdiżmu ^l	Ipertirojdiżmu, Tirojdite
Mhux komuni	Tirojdite ^m , Insuffiċjenza adrenali, Ipofizite/Ipoptwitarizmu, Dijabete mellitus tat-tip 1	Insuffiċjenza adrenali, Dijabete mellitus tat-tip 1, Ipofizite/Ipoptwitarjalizmu, Tiroidite ^m	
Rari	Dijabete insipidus		
Disturbi fl-għajnejn			
Mhux komuni		Uveite	Uveite
Rari	Uveite		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Komuni ħafna		Tnaqqis fl-aptit	Tnaqqis fl-aptit ^h
Disturbi fis-Sistema Nervuża			
Komuni ħafna		Newropatija periferali ⁿ	Newtropatija periferali, Sturdament ⁱ , Uġiġħ ta' ras ⁱ , Disgwesja ^{i,o}
Mhux komuni	Mijastenija gravis, Enċefalite ^{c,p}	Mijastenija gravis	
Rari	Meningite	Enċefalite ^p	
Mhux magħruf	Sindrome ta' Guillain-Barré, Mjelite trasversali ^q		
Disturbi vaskulari			
Komuni			Episodji tromboemboliċi venużi ^{i,r}
Disturbi fil-qalb			
Mhux komuni	Mijokardite	Mijokardite ^c	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Komuni ħafna	Sogħla/Sogħla Produttiva	Sogħla/Sogħla Produttiva	Sogħla/Sogħla Produttiva, Dispnea ^{i,s}
Komuni	Pulmonite ^{c,t} , Disfonija	Pulmonite ^{c,t} , Disfonja	Pulmonite, Disfonija
Mhux komuni	Mard interstizjali tal-pulmun	Mard interstizjali tal-pulmun ^c	Mard interstizjali tal-pulmun
Disturbi gastro-intestinali			
Komuni ħafna	Dijarea, Uġiġħ addominali ^u	Dijarea, Uġiġħ addominali ^u , Stitikezza, Dardir, Rimettar	Dijarea, Uġiġħ addominali ^u , Stitikezza ^h , Dardir ^h , Rimettar ^h , Stomatite ^h
Komuni		Stomatite ^v , Kolite ^w	Dispepsija ⁱ , Kolite ^w
Mhux komuni	Kolite ^{c,w} , Pankreatite ^x	Pankreatite ^x	
Rari	Marda tas-coeliac ^q ,	Marda tas-coeliac ^q ,	

	Insuffiċjenza eżokrinali pankreatika	Insuffiċjenza eżokrinali pankreatika	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Komuni ħafna		Żieda fl- aspartatamminotransferazi jew żieda fl-alanina amminotransferazi ^y	Żieda fl- aspartatamminotransferazi jew żieda fl-alanina amminotransferazi
Komuni	Epatite ^{c,z} , Żieda fl- aspartatamminotransferazi jew żieda fl-alanina amminotransferazi ^{c,y}	Epatite ^{c,z}	
Mhux komuni			Epatite ^z
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Komuni ħafna	Raxx ^{aa} , Ħakk	Raxx ^{aa} , Alopečja, Ħakk	Raxx ^{aa} , Alopečja ^h , Ħakk
Komuni	Għaraq billejl	Dermatite	Dermatite ^{bb}
Mhux komuni	Dermatite, Psorjażi, Pemfigojde ^{cc}	Pemfigojde ^{cc} , Għaraq billejl, Psorjażi	Għaraq billejl
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni ħafna	Artralġja	Artralġja	Artralġja ^h , Mijalġija
Komuni	Mijalġija	Mijalġija	
Mhux komuni	Mijożite ^{dd} , Artrite medjata mis-sistema immunitarja ^{ee}	Artrite medjata mill- immunità ^{ee} , Mijożite ^{dd}	Mijożite
Rari	Polimijożite ^{ff} , Polimijalġja rewmatika	Polimijalġja reumatika ^{gg}	Polimijalġja reumatikfa ^{gg}
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka			
Komuni ħafna			Żieda fil-kreatinina fid- demm
Komuni	Żieda fil-kreatinina fid- demm, Diżurja	Żieda fil-kreatinina fid- demm, Diżurja	Diżurja
Mhux komuni	Nefrite ^{hh} , Ċistite mhux infettiva	Ċistite mhux infettiva, Nefrite ^{hh}	Ċistite mhux infettiva ^h
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Komuni ħafna	Deni	Deni, Gheja ⁱⁱ	Deni, Gheja ^h , Edema periferali ^{jj}
Komuni	Edema periferali ^{jj}	Edema periferali ^{jj}	
Korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Komuni	Reazzjoni relatata mal- infużjoni ^{kk}	Reazzjoni relatata mal- infużjoni ^{kk}	Reazzjoni relatata mal- infużjoni

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi jistgħu ma jkunux kompletament attribwiti għal durvalumab wahdu 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 laringite, nażofaringite, axxess peritonsillari, faringite, 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 pneumokokkali, pulmonite streptokokkali, pulmonite kkawżata minn candida, pulmonite klebsiella u pulmonite kkawżata minn legionella.

^c tinkludi riżultat fatali.

^d tinkludi ġingivite, infezzjoni fil-ħalq, perijodontite, pulpita 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-ġhadd 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-medicina.
- ^k tinkludi ipotirojdiżmu awtoimmuni, ipotirojdiżmu, ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja, żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm.
- ^l tinkludi ipertirojdiżmu, marda ta' Grave, ipertirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja u tnaqqis fl-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm.
- ^m tinkludi tirojdite awtoimmuni, tirojdite 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 trombozi fil-vini profondi, emboliżmu, emboliżmu fil-vini, trombozi fil-vini pelviċi, trombozi fil-vini superfiċjali u trombozi.
- ^s tinkludi dispnea u dispnea ta' sforz.
- ^t tinkludi pulmonite u marda tal-pulmun medjata mis-sistema immunitarja.
- ^u uġiġħ addominali, uġiġħ addominali fil-parti t'isfel, uġiġħ 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 amminotransferazi, żieda fl-aspartatamminotransferazi, żieda fl-enzima tal-fwied u żieda fit-transaminases.
- ^z tinkludi epatite, epatite awtoimmuni, epatite tossika, epatite akuta, epatotossicità, epatite medjata mis-sistema immunitarja, u ċitolizi 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 rrapportata minn studji mitmuma u li għadhom għaddejjin hija mhux komuni.
- ^{dd} Tinkludi mijożite u rabdomijolizi.
- ^{ee} tinkludi artrite awtoimmunitarja, artrite medjata mis-sistema immunitarja, poliartrite u artrite reumatoidje.
- ^{ff} ġiet osservata polimijożite (fatali) f'pazjent ittrattat b'IMFINZI minn studju kliniku sponsorjat li għadu għaddej barra mis-sett tad-data miġbur.
- ^{gg} mhux 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 nefha 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-medicina 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 respiratorju ^a , Pulmonite ^b	
Komuni	Influwenza, Kandidjaži orali	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a , Pulmonite ^b , Influwenza, Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab ^c

	IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu	IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 300 mg
Mhux komuni	Infezzjonijiet fis-snien u fit-tessut artab ^c	Kandidjażi orali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Komuni hafna	Anemija ^d , Newtrogenija ^{d,e} , Tromboċitopenija ^{d,f} , Lewkopenija ^{d,g}	
Komuni	Newtrogenija bid-deni ^d , Panċitopenija ^d	
Mhux komuni	Tromboċitopenija immuni	
Mhux magħruf		Tromboċitopenija immuni ^h
Disturbi fis-sistema endokrinarja		
Komuni hafna	Ipotirojdiżmu ⁱ	Ipotirojdiżmu ⁱ
Komuni	Ipertirojdiżmu ^j , Insuffiċjenza adrenali, Ipopitwitarizmu/Ipofiziċite, Tirojdite ^k	Ipertirojdiżmu ^j , Tirojdite ^k , Insuffiċjenza adrenali
Mhux komuni	Dijabete insipidus, Dijabete mellitus tat-tip 1	Ipopitwitarizmu/Ipofiziċite
Mhux magħruf		Dijabete insipidus ^h , Dijabete mellitus tat-tip 1 ^h
Disturbi fl-ghajnejn		
Mhux komuni	Uveite	
Rari		Uveite ^h
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit ^d	
Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni	Newropatija periferali ^{d,l}	
Mhux komuni	Enċefalite ^m ,	Mijestenija gravis, Meningite
Mhux magħruf	Mijestenija gravis ⁿ , sindrome ta' Guillain-Barre ⁿ , Meningite ⁿ , Majelite trasversa ^o	Sindrome ta' Guillain-Barré ^h , Enċefalite ^h , Majelite trasversa ^o
Disturbi fil-qalb		
Mhux komuni	Mijokardite ^p	Mijokardite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Komuni hafna	Soghla/Soghla produttiva	Soghla/soghla produttiva
Komuni	Pulmonite ^q , Disfonija	Pulmonite ^q
Mhux komuni	Mard interstizjali tal-pulmun	Disfonija, Mard interstizjali tal-pulmun
Disturbi gastro-intestinali		
Komuni hafna	Nawsja ^d , Dijarea, Stitikezza ^d , Rimettar ^d	Dijarea, Uġiġħ addominali ^r
Komuni	Stomatite ^{d,s} , Żieda fl-amylase, Uġiġħ addominali ^r , Żieda fl-lipase, Kolite ^t , Pankreatite ^u	Żieda fl-lipase, Żieda fl-amylase, Kolite ^t , Pankreatite ^u
Rari	Marda tas-coeliac ⁿ	Marda tas-coeliac ^h
Mhux magħruf	Perforazzjoni intestinali ⁿ , Perforazzjoni tal-musrana l-kbira ⁿ	Perforazzjoni intestinali ^h , Perforazzjoni tal-musrana l-kbira ^h
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Komuni hafna	Żieda fl-aspartatamminotransferazi/Żieda fl-alanina amminotransferazi ^v	Żieda fl-aspartatamminotransferazi/Żieda fl-alanina amminotransferazi ^v
Komuni	Epatite ^w	Epatite ^w
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Komuni hafna	Alopeċja ^d , Raxx ^x , Prurite	Raxx ^x , Prurite
Komuni		Dermatite ^y , Ġharaq billejl,
Mhux komuni	Dermatite, Ġharaq billejl, Pemfigojd	Pemfigojd

	IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 75 mg u kimoterapija bbażata fuq il-platinu	IMFINZI flimkien ma' tremelimumab 300 mg
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni ħafna	Artralġja	
Komuni	Mijaġġja	Mijaġġja
Mhux komuni	Mijożite ^z , Polimijożite ^z , Artrite medjata mill-immunità ⁿ	Mijożite ^z , Polimijożite ^z , Artrite medjata mill-immunità, Polimijaġġja reumatika
Mhux magħruf	Polimijaġġja reumatika ⁿ	
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	Nefrite ^{aa}
Mhux magħruf		Ċistite mhux infettiva ^h
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Komuni ħafna	Għeja ^d , Deni	Deni, Edema periferali ^{bb}
Komuni	Edema periferali ^{bb}	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^{cc}	Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^{cc}

^a Tinkludi laringite, nażofaringite, faringite, 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 perijodontite, pulpita dentali, aġġess fis-sniien u infezzjoni fis-sniien.

^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 trombocitopenija.

^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 jstimula t-tirojde fid-demm, ipotirojdiżmu u ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immunitarja.

^j Tinkludi tnaqqis fl-ormon li jstimula 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 Irrappurtata 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 uġiġħ addominali, uġiġħ fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġħ 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 aminotransferazi, żieda fl-aspartataminotransferazi, żieda fl-enzima tal-fwied u żieda fit-transaminases.

^w Tinkludi epatite awtoimmuni, epatite, korriment epatoċellulari, epatotossicità, 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 rabdomijolizi, mijożite, u polimijożite.

^{aa} Tinkludi nefrite awtoimmuni u nefrite medjata mis-sistema immunitarja.

^{bb} Tinkludi edema periferali u nefha periferali.

^{cc} Tinkludi reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u urtikarja.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

IMFINZI jiġi assoċjat ma' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni. Hafna minn dawn, inkluż reazzjonijiet severi, għaddew wara li nbdiat terapija medika xierqa u/jew modifiki tat-trattament (ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taht). 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 rċiew 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 seħhet 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 rċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u 4 pazjenti rċiew ukoll immunosoppressanti oħra inkluż infliximab u cyclosporine. IMFINZI twaqqaf f'60 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'85 pazjent.

Pulmonite medjata mis-sistema immuni seħhet 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-placebo), pulmonite medjata mis-sistema immuni seħhet f'47 (9.9%) pazjent fil-grupp ikkurat b'IMFINZI u 14 (6.0%)-il pazjent fil-grupp tal-placebo, inkluż Grad 3 f'9 (1.9%) pazjenti fuq IMFINZI kontra 6 (2.6%) pazjenti fuq il-placebo u Grad 5 (fatali) f'4 (0.8%) pazjenti fuq IMFINZI kontra 3 (1.3%) pazjenti fuq il-placebo. Iż-żmien medjan għall-bidu fil-grupp ikkurat b'IMFINZI kien ta' 46 jum (medda: 2-342 jum) kontra 57 jiem (medda: 26-253 jum) fil-grupp ikkurat bil-placebo. Fil-grupp ikkurat b'IMFINZI, il-pazjenti kollha rċiew kortikosteroidi sistemici, inkluż 30 pazjent li rċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u 2 pazjenti rċiew ukoll infliximab. Fil-grupp tal-placebo, 11 mis-16-il pazjent irċiew kortikosteroidi sistemici, inkluż 12-il pazjent li rċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja u pazjent wiehed irċieva wkoll cyclophosphamide u tacrolimus. Ir-riżoluzzjoni seħhet għal 29 pazjent fil-grupp ikkurat b'IMFINZI kontra 6 f'tal-placebo.

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 rċew kortikosteroidi sistemici, inkluż 25 papzjent li rċewew trattament b'dożi għoljin ta' kortikosteroidi (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kull jum) u pazjent 1 irċieva wkoll infliximab. Fil-grupp tal-plaċebo, il-pazjenti kollha rċewew kortikosteroidi sistemici, inkluż 7 pazjenti li rċewew trattament b'dożi għoljin ta' kortikosteroidi. 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 wiehied (<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 rċewew kortikosteroidi sistemici u 79 mis-86 pazjent irċewew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Seba' pazjenti rċewew 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 wiehied (0.2%) u Grad 5 (fatali) f'pazjent wiehied (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 29 jum (medda: 5-774 jum). Sitt pazjenti rċewew kortikosteroidi sistemici, u 5 mis-6 pazjenti rċewew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehied ingħata wkoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'żewġ pazjenti. Il-fejqa 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). Hames pazjenti rċewew kortikosteroidi sistemici, inklużi 4 pazjenti li rċewew trattament b'kortikosteroidi 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 irċewew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Disa' pazjenti rċewew 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 rċewew kortikosteroidi sistemici u 68 mit-80 pazjent irċewew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tmien pazjenti rċewew 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 wiehied (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 rċewew kortikosteroidi sistemici, u 32 minn 34 pazjent irċewew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Disa' pazjenti rċewew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'10 pazjenti. Il-fejqa 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 seħhet 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). Hamsa u hamsin mid-79 pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Hames pazjenti rċievew ukoll immunosoppressanti oħra inkluż kura b'infliximab u mycophenolate. IMFINZI twaqqaf fi 15-il pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'54 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), kolite jew dijarea medjata mis-sistema immuni seħhet 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 rċievew kortikosteroidi sistemici u 151 mill-167 pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tnejn u għoxrin pazjent irċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'54 pazjent. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'141 pazjent.

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

Fil-grupp tal-HCC (n=462), seħhet 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 rċievew kortikosteroidi sistemici, u 28 minn 31 pazjent irċievew trattament b' doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Erba' pazjenti rċievew ukoll immunosoppressanti oħra. It-trattament twaqqaf f'5 pazjenti. Il-fejqa seħh f'29 pazjent.

Perforazzjoni intestinali ġiet irrappurtata f'pazjenti li rċievew 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 seħh 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 irċievew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni u 7 pazjenti rċievew kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) għall-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni. Pazjent wiehed waqqaf IMFINZI minhabba l-ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'79 pazjent.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), ipotirojdiżmu medjat mis-sistema immuni seħh 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). Tlett-il pazjent irċievew kortikosteroidi sistemici u 8 mit-13-il pazjent irċievew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħhet 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, seħh 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 wiehed irċieva trattament b' doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-pazjenti kollha kienu jehtiegu terapiji oħra inkluż terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Il-fejqa seħh 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 seħh f'76 (1.6%) pazjent. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 43 jum (medda: 1-

253 jum). Wiehed u sebgħin mis-76 pazjent irċieww terapija medika (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalċju jew betablocker), 15-il pazjent irċieww kortikosteroidi sistemici u 8 mill-15-il pazjent irċieww trattament sistemiku b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehed waqqaf IMFINZI minhabba l-ipertirojdiżmu medjat mill-immunità. Ir-riżoluzzjoni seħħet fi 62 pazjent. Wiehed u tletin pazjent esperjenzaw ipertirojdiżmu wara ipertirojdiżmu.

Fid-dejtabeġ 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 irċieww kortikosteroidi sistemici u 11 mit-18-il pazjent irċieww kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tlieta u hamsin pazjent kellhom bżonn terapija oħra (thiamazole, carbimazole, propylthiouracil, perchlorate, antagonista tal-kalċju jew imblokkatur tar-riċetturi Beta). Pazjent wiehed waqqaf it-trattament minhabba 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 wiehed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 30 jum (medda: 13-60 jum). Erba' pazjenti rċieww kortikosteroidi sistemici, u l-erba' pazjenti kollha rċieww trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (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 wiehed waqqaf it-trattament minhabba ipertirojdiżmu. Il-fejtan 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 irċieww terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni u 3 pazjenti rċieww kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehed waqqaf IMFINZI minhabba t-tirojdite medjata mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħħet fi 8 pazjenti. Hames pazjenti esperjenzaw ipertirojdiżmu wara tirojdite.

Fid-dejtabeġ 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 wiehed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 57 jum (medda: 22-141 jum). Hames pazjenti rċieww kortikosteroidi sistemici u tnejn mill-5 pazjenti rċieww kura b'kortikosteroidi 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 minhabba tirojdite medjata mis-sistema immuni. Ir-riżoluzzjoni seħħet f'5 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħħ 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 rċieww kortikosteroidi sistemici, u pazjent wiehed miż-żewġ pazjenti rċieww trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-pazjenti kollha kienu jeħtieġu terapija oħra inkluż terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Il-fejtan seħħ f'żewġ pazjenti.

Insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immuni

Fid-dejtabeġ 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 rċieww kortikosteroidi sistemici; 8 mill-24 pazjent rċieww kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wiehed waqqaf IMFINZI minhabba 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 seħhet fi 33 (1.4%) pazjent, inkluż Grad 3 f'16-il pazjent (0.7%) u Grad 4 f'pazjent wiehed (< 0.1%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 105 ijiem (medda: 20-428 jum). Tnejn u tletin pazjent irċiew kortikosteroidi sistemici u 10 mit-32 pazjent irċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f'pazjent wiehed. Ir-riżoluzzjoni seħhet fi 11-il pazjent.

Fil-grupp tal-HCC, seħhet insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja f'6 (1.3%) pazjenti, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (0.2%). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 64 jum (medda: 43-504 jum). Il-pazjenti kollha rċiew kortikosteroidi sistemici, u pazjent wiehed mis-6 pazjenti rċieva trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Il-fejqa seħh 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 seħhet 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 wiehed. Pazjent wiehed irkupra u pazjent wiehed 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 seħhet f'6 (0.3%) pazjenti, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (< 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 wiehed. Ir-riżoluzzjoni seħhet f'pazjent wiehed.

Ipoфізіte/Ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, ipoфізіte/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni seħh 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 rċiew trattament b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum), tliet pazjenti waqqfu IMFINZI minħabba l-ipoфізіte/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni u r-riżoluzzjoni seħhet f'pazjent 1.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), ipoфізіte/ipopitwitarizmu medjat mis-sistema immuni seħh 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 rċiew kortikosteroidi sistemici u 8 mis-16-il pazjent irċiew trattament b'kortikosteroidi 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 seħhet f'7 pazjenti.

Fil-grupp tal-HCC, seħhet ipoфізіte/ipopitwitarizmu 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 rċiew kortikosteroidi sistemici, u 1 mill-4 pazjenti rċieva trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Tliet pazjenti kienu jeħtieġu wkoll terapija endokrinali. Il-fejqa seħh f'żewġ pazjenti.

Nefrite medjata mis-sistema immuni

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'monoterapija b'IMFINZI, nefrite medjata mis-sistema immuni seħhet 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 rċiew kura b'kortikosteroidi ta' doża għolja (tal-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum) u pazjent 1 irċieva wkoll mycophenolate. IMFINZI twaqqaf f'7 pazjenti. Ir-riżoluzzjoni seħhet fi 8 pazjenti.

Fid-dejtabejż dwar is-sigurtà kombinata b'IMFINZI flimkien ma' tremelimumab (n=2 280), nefrite medjata mis-sistema immuni seħhet f'9 (0.4%) pazjenti, inkluż Grad 3 f'pazjent wiehed (< 0.1%). Iż-

żmien medjan għall-bidu kien ta' 79 jum (medda: 39-183 jum). Il-pazjenti kollha rċewew kortikosteroidi sistemici u 7 pazjenti rċewew kura b'kortikosteroidi 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 rċewew kortikosteroidi sistemici, u 3 mill-4 pazjenti rċewew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). It-trattament twaqqaf f'żewġ pazjenti. Il-fejqa 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). Sebgha u tletin mill-74 pazjent irċewew kura b'kortikosteroidi 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 rċewew kortikosteroidi sistemici, u 57 minn 112-il pazjent irċewew kura b'kortikosteroidi 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 dermatite 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 rċewew kortikosteroidi sistemici u 14 mis-26 pazjent rċewew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (mill-inqas 40 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum). Pazjent wieħed irċieva immunosuppressanti oħra. It-trattament twaqqaf fi 3 pazjenti. Il-fejqa 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 rċewew trattament b'doża għolja ta' kortikosteroidi (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-demem 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'IMFINZI, 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 aminotransferazi, 5.7% għal żieda fl-aspartataminotransferazi, 0.9% għal żieda fil-kreatinina fid-demem, 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 $\leq$ ULN għal kwalunkwe grad ta' $>$ ULN kien ta' 20% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet $\geq$ LLN għal kwalunkwe grad ta' $<$ LLN kien ta' 18.2%.

F'pazjenti ttrattati b'IMFINZI 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: 4.6% għal żieda fl-alanina aminotransferazi, 3.9% żieda fl-aspartataminotransferazi, 4.6% għal żieda fil-kreatinina fid-demem, 5.7% għal żieda fl-amylase, 10.2% għal żieda fil-lipase, u 3.0% għal żieda fil-bilirubina. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet $\leq$ ULN għal kwalunkwe grad ta' $>$ ULN kien ta' 23.1% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet $\geq$ LLN għal kwalunkwe grad ta' $<$ LLN kien ta' 21.6%.

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 aminotransferazi, 5.2% għal żieda fl-aspartataminotransferazi, 4.0% għal żieda fil-kreatinina fid-demem, 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 $\leq$ ULN għal $>$ ULN kien ta' 24.8% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet $\geq$ 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 aminotransferazi, 5.8% għal żieda fl-aspartataminotransferazi, 1.0% għal żieda fil-kreatinina fid-demem, 5.9% għal żieda fl-amylase u 11.3% għal żieda fil-lipase. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet $\leq$ ULN għal $>$ ULN kien ta' 4.2% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet $\geq$ LLN għal $<$ LLN kienet ta' 17.2%.

F'pazjenti ttrattati b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu flimkien ma' IMFINZI, segwita minn IMFINZI 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: żieda ta' 3.8% għal alanine aminotransferase, żieda ta' 3.4% għal aspartate aminotransferase u 1.7% għal kreatinina fid-demem. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet $\leq$ ULN għal $>$ ULN kien ta' 28.6% u bidla fit-TSH mil-linja bażi li kienet $\geq$ LLN għal $<$ LLN kienet 20.1%.

Immunogeniċità

L-immunogeniċità ta' IMFINZI bħala monoterapija hija bbażata fuq *data* migbura 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-medicina (ADAs). Erbgha 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 giet irrapportata ebda differenza ġenerali bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar fl-età.

Fl-istudji PACIFIC, ADRIATIC, CASPIAN, TOPAZ-1, HIMALAYA u NIAGARA, 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 oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u rata ta' waqfien ta' kwalunkwe trattament ta' studju minhabba 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 rċewew kimoterapija bbażata fuq il-platinu biss (35.9% u 20.5%, rispettivament).

Fost il-pazjenti b'NSCLC resezzjonabbli fl-istudju AEGEAN, ġew irrappurtati 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 ferġat tat-trattament. Hemm frekwenza oghla ta' reazzjonijiet avversi serji fil-pazjenti ta' 75 sena jew iktar li rċewew IMFINZI f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbla mal-pazjenti li rċewew kimoterapija biss (26.5% vs. 10.8%, rispettivament). Hemm frekwenza oghla ta' diskontinwazzjoni ta' kwalunkwe trattament tal-istudju minhabba reazzjonijiet avversi fil-pazjenti ta' 75 sena jew iktar li rċewew IMFINZI f'kombinazzjoni ma' kimoterapija meta mqabbla mal-pazjenti li rċewew kimoterapija biss (16.3% vs. 8.1%, rispettivament).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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'[Appendiċi V](#).

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, ishibituri 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 jghin lit-tumuri jevitaw identifikazzjoni u eliminazzjoni mis-sistema immuni. PDL1 tista' tigi indotta permezz ta' sinjali infjammatorji (eż., IFN γ) u tisa' tigi 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 tehel 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 (IgG1 κ) shiħ tal-bniedem li selettivament jimblokka l-interazzjoni ta' PDL1 ma' PD1 u CD80 (B7.1). Durvalumab ma jinduċix ċitossicità medjata miċ-ċelluli dipendenti fuq l-antikorp (ADCC, antibody dependent cell mediated 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 mtejbja 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 mtejbja kontra t-tumur.

Effikaċja klinika u sigurtà

Doži 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-doži 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 placebo, 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 kompli bħala monoterapija ta' IMFINZI wara l-kirurġija, f'pazjenti b'NSCLC resezzjonabbli.

Il-kriterji tal-ghażla 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 jinvađu l-plewra vixxerali, il-hajt tas-sider (inkluż il-plewra parietali u tumuri tas-sulcus superjuri), in-nerv freniku jew il-perikardju parjetali; jew tumuri li huma assoċjati ma' atelettaži 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 eskluđa 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 tigi ttrattata modifikata) [mITT] ma kinitx tinkludi pazjenti b'mutazzjonijiet EGFR jew b'ri-arrangamenti 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' riarrangamenti ALK randomizzati u trattati fl-istudju; madankollu, dawn il-pazjenti ma ġewx inklużi fl-analiżi tal-effikaċja tal-mITT u ma jistgħux jinstiltu konkluzjonijiet robusti fir-rigward tal-pazjenti b' mutazzjonijiet EGFR jew b' riarrangamenti 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/placebo 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 (Ferġha 1) jew placebo (Ferġha 2) flimkien ma' kimoterapija neo-aġġuvanti. Crossover bejn il-ferġhat tal-istudju ma kienx permess.

- Ferġha 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.
- Ferġha 2: Placebo + kimoterapija kull 3 ġimgħat sa massimu ta' 4 ċikli qabel il-kirurġija, imbagħad Placebo kull 4 ġimgħat sa massimu ta' 12-il ċiklu wara l-kirurġija.

Fiż-żewġ ferġhat tat-trattament, il-pazjenti rċewew 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' komorbiditajiet 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 neo-aġġuvanti (qabel il-kirurġija). L-ewwel skenn CT/MRI wara l-kirurġija tas-sider u tal-addome (inkluż il-fwied kollu u ż-żewġ adrenalji) 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' rieżmi ċentrali indipendenti blinded (BICR). OS kienet punt aħħari sekondarju ewlieni.

Saret analiżi tal-effikaċja ibbażata fuq 740 pazjent fil-popolazzjoni mITT: 366 pazjent f'Ferġha 1 u 374 pazjent f'Ferġha 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 $\geq$ 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 kirurgija 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 placebo [HR=0.68 (95.5% CI), 0.0083; p=0.003902].

Fl-analiżi tal-EFS aġġornata (speċifikata minn qabel) (DCO: 10 ta' Mejju 2024), is-segwitu medjan tal-EFS f'pazjenti ċensurati 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' placebo.

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

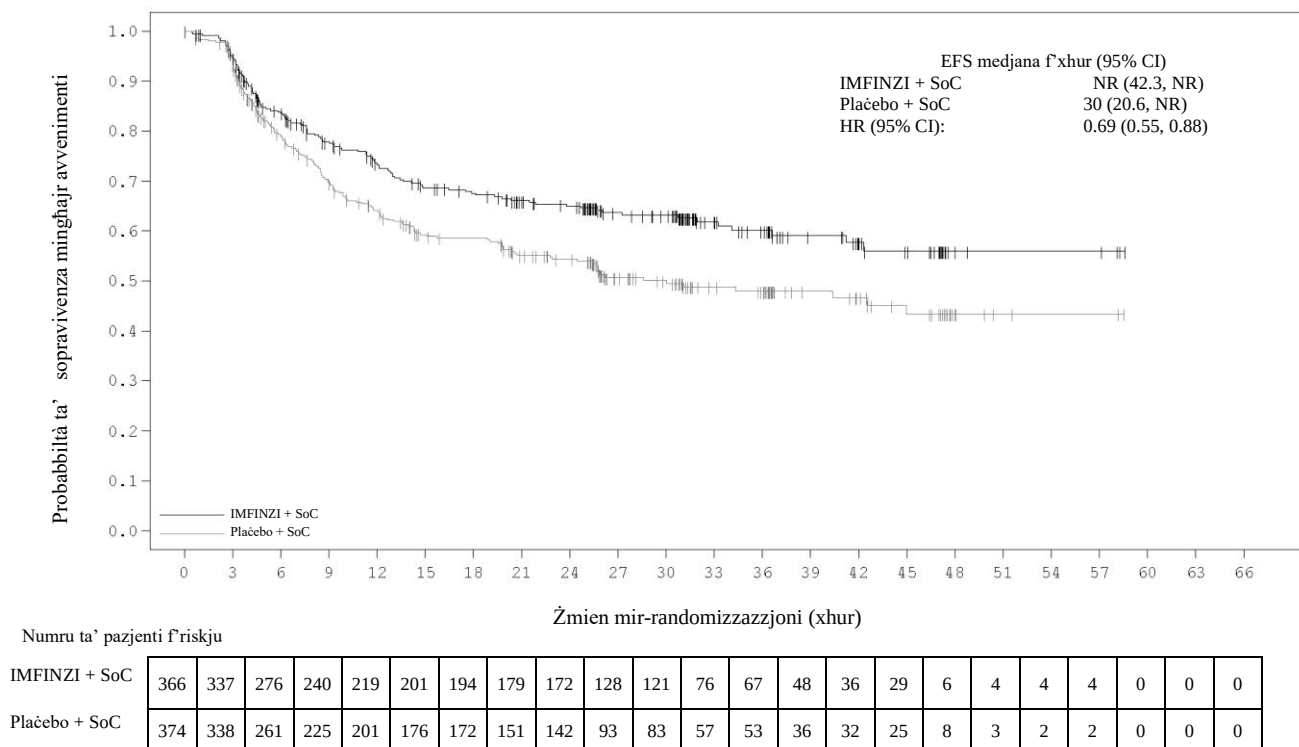
	IMFINZI + kimoterapija (N=366)	Plaċebo + kimoterapija (N=374)
EFS ^{a,c}		
Numru ta' avvenimenti, n (%)	124 (33.9)	165 (44.1)
EFS medjana (95% CI) (xhur)	NR (42.3, NR)	30 (20.6, NR)
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.69 (0.55, 0.88)	
pCR ^{a,b,c}		
Numru ta' pazjenti b'rispons	63	16
Rata tar-rispons, % (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' analizi tal-EFS agġornata (DCO: 10 ta' Mejju 2024)



Studju NSCLC - PACIFIC

L-effikaċja ta' IMFINZI giet evalwata fl-Istudju PACIFIC, studju randomizzat, double blind, ikkontrollat bil-placebo, multicentriku f'713-il pazjent b'NSCLC lokalment avanzat 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 disghin fil-mija tal-pazjenti kienu rċivew doża totali ta' 54 sa 66 Gy ta' radjazzjoni. L-istudju eskluda pazjenti li pprograssaw 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' immunodeficienza; storja ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni severi; kondizzjonijiet mediċi li kienu jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, hliet doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici; tuberkulożi attiva jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew HIV jew pazjenti li jirċievu vaċċin haġ 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 placebo (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 giet stratifikata permezz tas-sess, l-età (< 65 sena kontra ≥ 65 sena) u l-istatus tat-tipjip (min ipejjepp kontra min ma jpejjiex). Pazjenti b'kontroll tal-marda wara 12-il xahar ingħataw l-ghazla 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%), ipejjepp bħalissa (16%), kien ipejjepp fil-passat (75%), qatt ma pejjepp (9%), Status tal-Prestazzjoni ECOG 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 $\geq$ 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD L1 TC $\geq$ 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 placebo. L-end-points tal-effikaċja sekondarji kienu jinkludu PFS wara 12-il xahar (PFS 12) u 18-il xahar (PFS 18) mir-randomizzazzjoni, u Hin mir-Randomizzazzjoni għal Tieni Progressjoni (PFS2). Il-PFS ġiet iġvalutata 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-placebo [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-placebo [HR = 0.68 (95% CI: 0.53, 0.87), $p = 0.00251$].

F'analizi ta' segwitu ta' 5 snin, b'segwitu medjan ta' 34.2 xhur, IMFINZI komplja juri titjib fl-OS u fil-PFS meta mqabbel mal-placebo. Ir-riżultati tal-OS u tal-PFS mill-analizi primarja u l-analizi ta' segwitu huma miġbura fil-qosor f'Tabella 6.

Tabella 6. Riżultati tal-effikaċja għall-istudju PACIFIC

	Analizi primarja^a		Analizi ta' segwitu ta' 5 snin^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (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 (%)			35.0%	19.9%

	Analizi primarja ^a		Analizi ta' segwitu ta' 5 snin ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Plaċebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Plaċebo (n = 237)
(95% CI)			(29.9%, 40.1%)	(14.4%, 26.1%)
PFS wara 60 xahar (%) (95% CI)			33.1% (28.0%, 38.2%)	19.0% (13.6%, 25.2%)
PFS2 ^c				
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 Analizi primarja tal-PFS fil-cut-off tad-data tat-13 ta' Frar 2017. Analizi primarja tal-OS u tal-PFS2 fil-cut-off tad-data tat-22 ta' Marzu 2018.

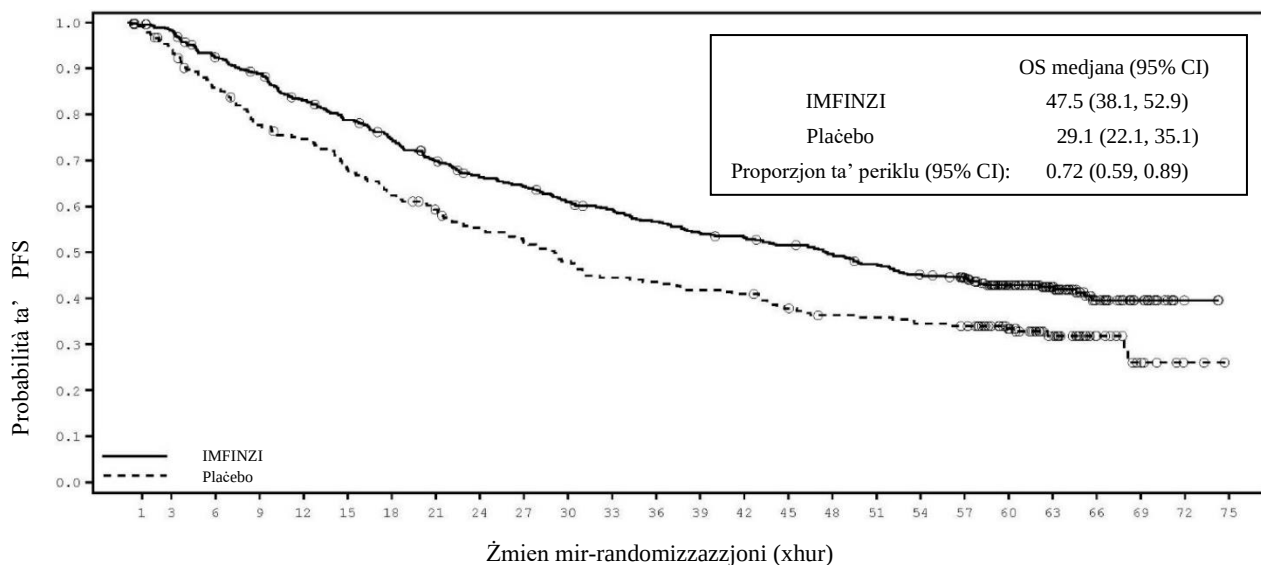
^b Analizi ta' segwitu tal-OS u tal-PFS fil-cut-off tad-data tal-11 ta' Jannar 2021.

^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-analizi ta' segwitu ta' 5 snin huma ppreżentati fil-Figuri 2 u 3.

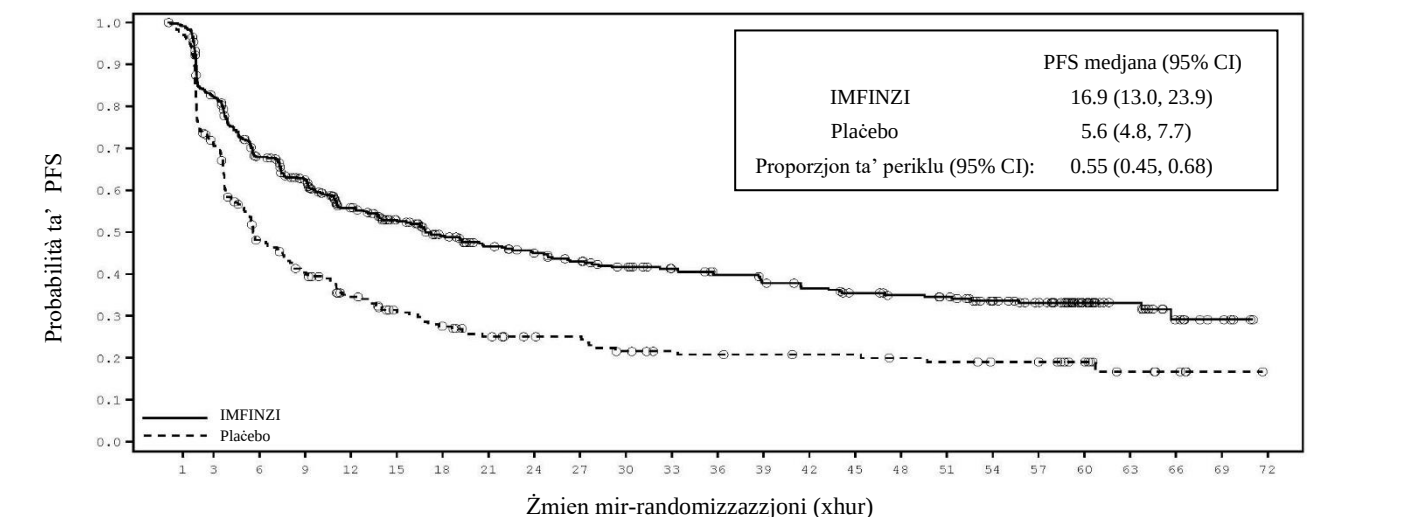
Figura 2. Il-kurva Kaplan-Meier ta' OS



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



Numru ta' pazjenti f'riskju

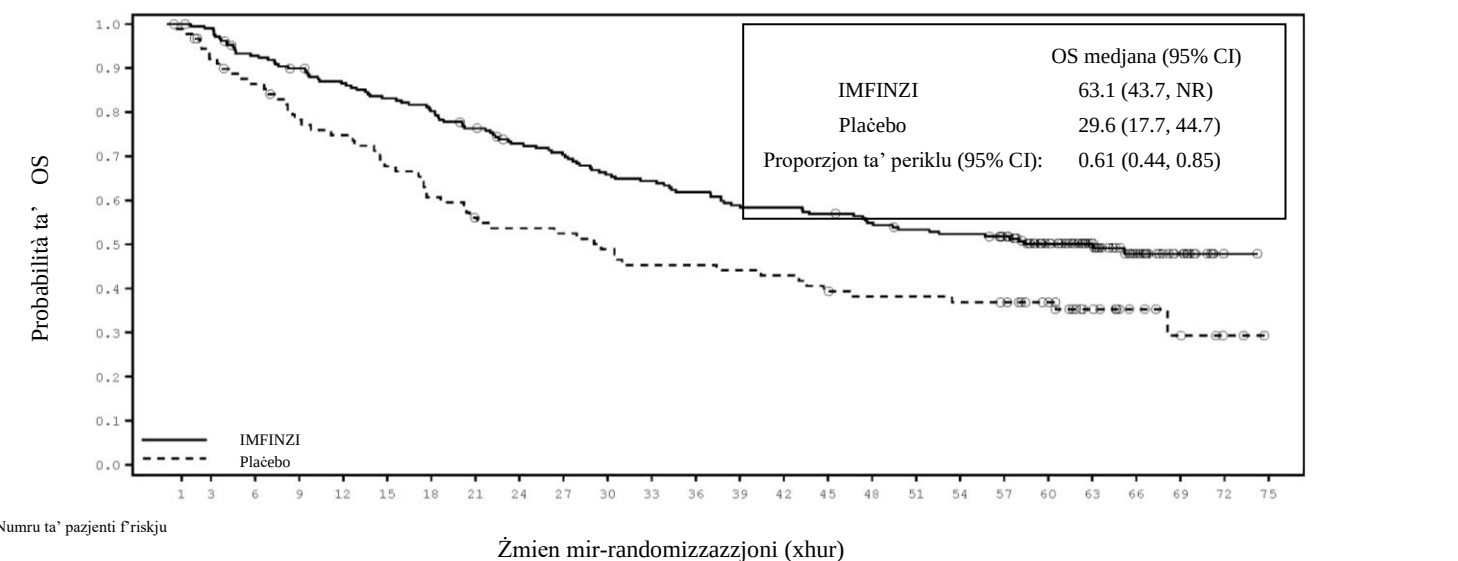
Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
IMFINZI	476	377	301	267	215	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0
Placebo	237	164	105	87	68	56	48	41	37	36	30	27	26	25	24	24	22	21	19	19	14	6	4	1	0

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

Analizi tas-subgrupp post-hoc skont l-espressjoni PD-L1

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

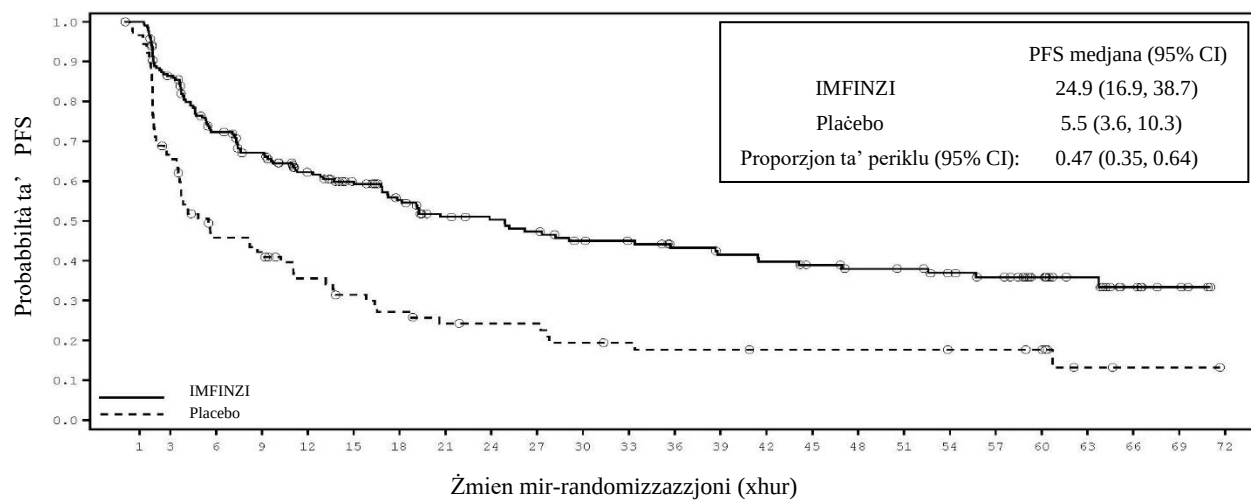
Figura 4. Il-kurva Kaplan-Meier tal-OS għal PD-L1 TC $\geq 1\%$



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	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
Placebo	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 ghal PD-L1 TC $\geq 1\%$



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
Placebo	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

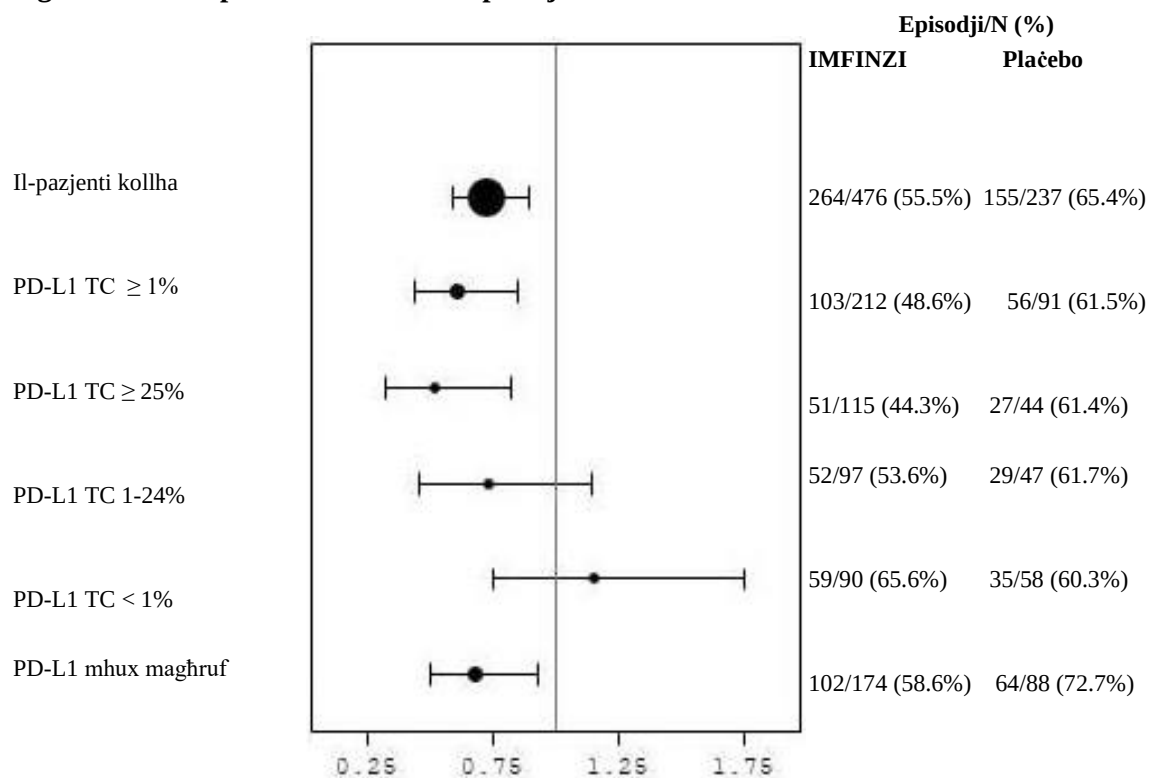
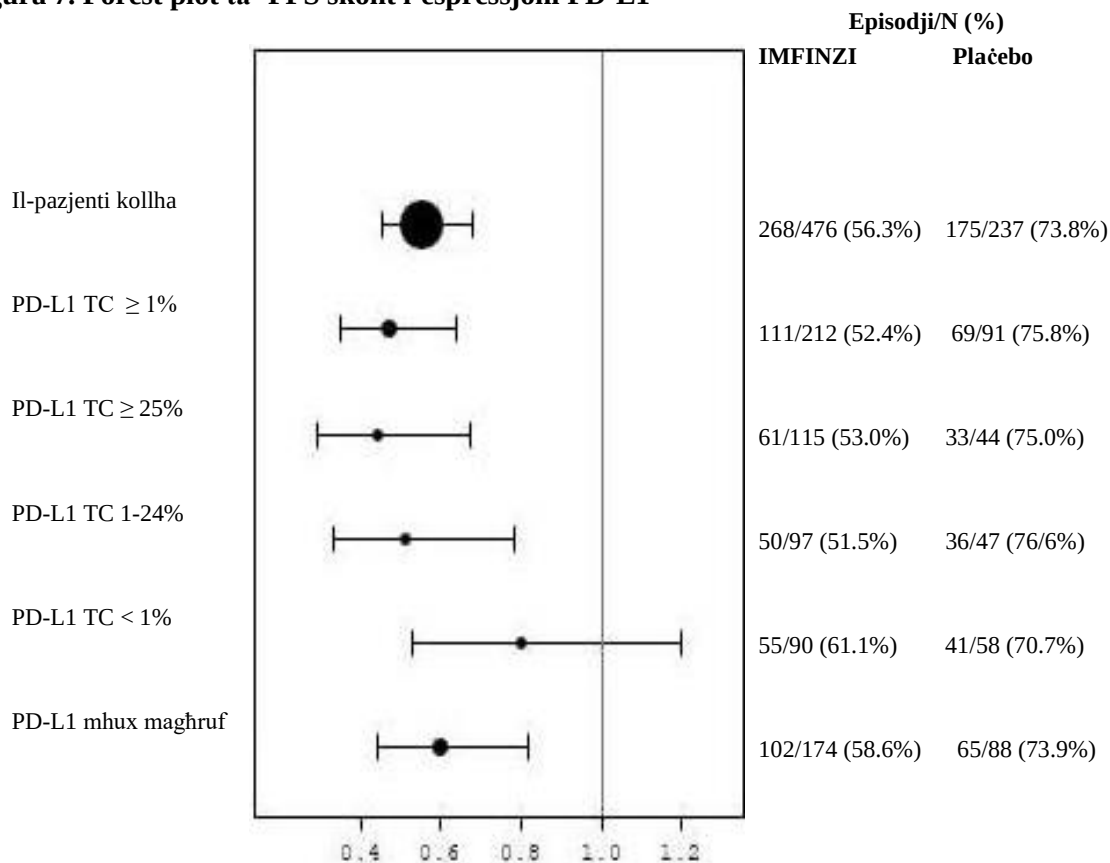


Figura 7. Forest plot ta' PFS skont l-espressjoni PD-L1



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)

Ingabru 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-QLC13 u s-C30 ġew ivvalutati fil-linja bażi, kull 4 ġimġhat għall-ewwel 8 ġimġhat, segwiti minn kull 8 ġimġhat sakemm tlesta l-perjodu tal-kura jew it-twaqqif ta' IMFINZI minhabba 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 Ġimġha 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, multicentru 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-kinazi 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 Kooperattiva 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' immunodeficijenza, għoti ta' immunosoppressanti sistemiċi fi żmien 14-il jum qabel il-bidu ta' IMFINZI jew tremelimumab, ħlief doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemiċi; tuberkulożi jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew tal-HIV attiva; jew pazjenti li rċievew vaċċin attenwat ħaj fi żmien 30 jum qabel jew wara l-bidu ta' IMFINZI u/jew tremelimumab (ara sezzjoni 4.4).

Ir-randomizzazzjoni għet stratifikata mill-espressjoni PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur (TC) ($TC \geq 50\%$ kontra $TC < 50\%$), mill-istadju tal-marda (Stadju IVA kontra Stadju IVB, skont it-8 edizzjoni tal-Kumitat Kongunt 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 rċievew wiehed 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 kontra-indikat 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 doži 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 iġvalutati permezz tal-BICR skont RECIST v1.1.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda tal-linja baži kienu bbilanċjati sew bejn il-fergħat ta' studju. Id-demografiċi tal-linja baži 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

	Ferġha 1: IMFINZI+tremelimumab+kimot erapija bbażata fuq il-platinu (n = 338)	Ferġha 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 p ^c	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 p ^c	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 Shiħ 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 Analizi tal-PFS fil-cut-off tad-data tal-24 ta' Lulju 2019 (segwitu medjan ta' 10.15 xhur). Analizi 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 (Ferġha 1 vs Ferġha 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 iwwalutata 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.

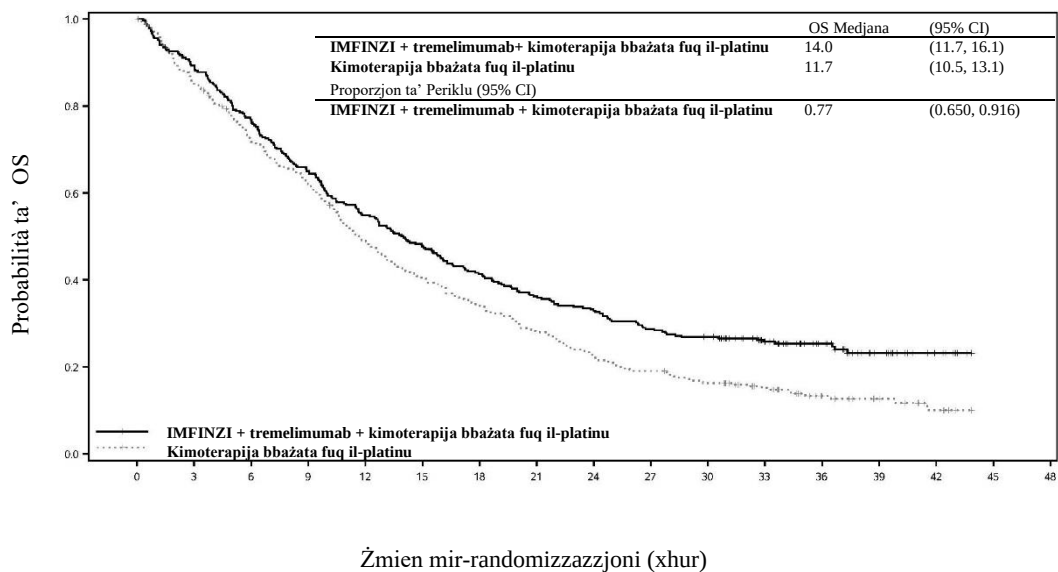
^c Valur p b'żewġ naħat ibbażat fuq test log-rank stratifikat minn PD-L1, l-istoloġija u l-istadju tal-marda.

^d Rispons Ogġettiv Ikkonfermat.

^e Analizi post-hoc.

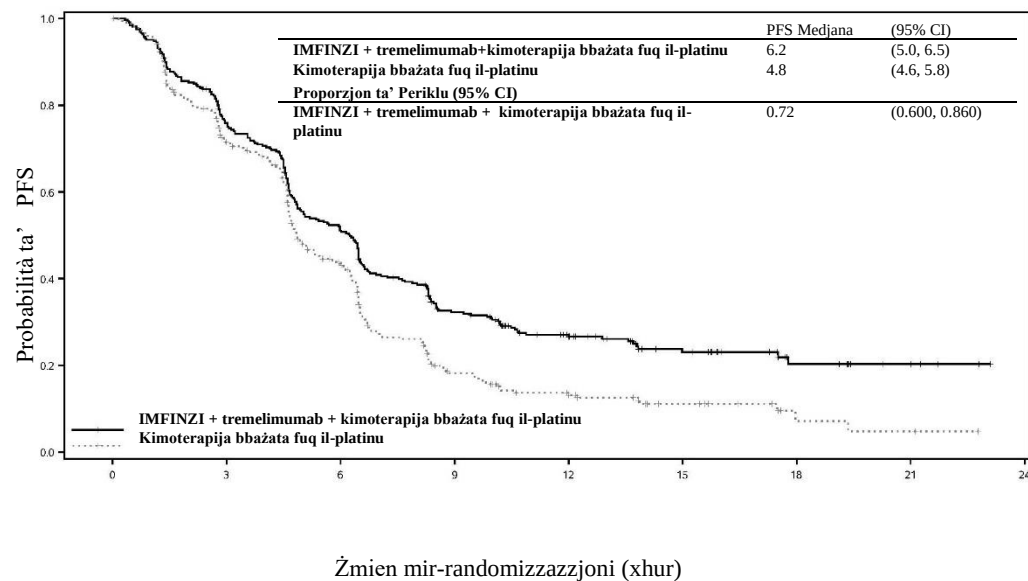
NR: Ma Ntlaħaqx. CI = Intervall ta' Kunfidenza

Figura 8: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' OS



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

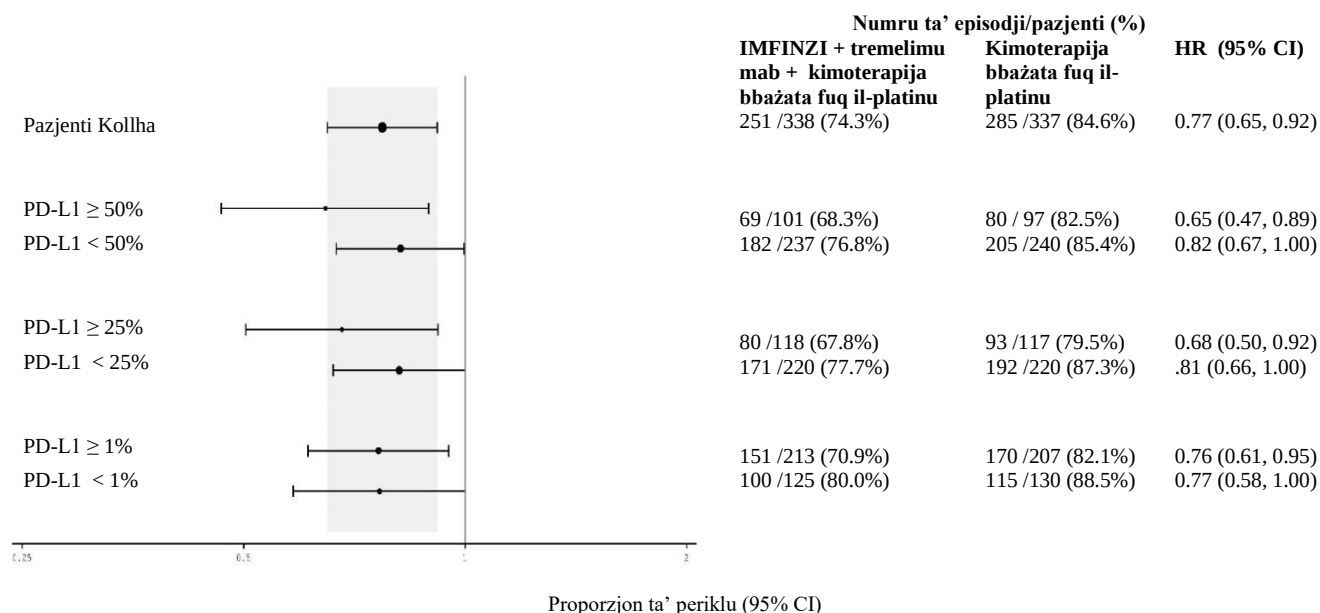
Figura 9: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' PFS



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-tumuri 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



Popolazzjoni anzjana

Total ta' 75 pazjent li għandhom ≥ 75 sena ġew irregistrati 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 hdnan dan is-sottogrupp tal-istudju. Minhabba n-natura esploratorja ta' din l-analiżi tas-sottogrupp ma tista' tinstiet 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' IMFINZI ma' jew mingħajr tremelimumab. ADRIATIC kien studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u multicentru f' 730 pazjent b'LS-SCLC ikkonfermat istologikament jew ċitologikament (Stadju I sa III skont AJCC, it-tmien edizzjoni) li ma kinux ipprograw 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-kimoradjazzjoni 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' immunodeficijenza primarja attiva; storja ta' pulmonite jew tuberkulozi 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'istologija 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.

- Ferġha 2: Placebo + it-tieni placebo kull 4 ġimgħat għal 4 ċikli, segwiti minn placebo wieġed kull 4 ġimgħat.
- Ferġha 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 ferġhat kolha, ir-randomizzazzjoni għal ferġha 3 kienet lesta u l-130 pazjent sussegwenti ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu jew ferġha 1 jew 2, u rċievu jew IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat jew placebo kull 4 ġimgħat.

It-trattament kompli 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-ferġhat tal-istudju. Id-demografiċi tal-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda tal-ferġhat ta' IMFINZI u tal-placebo 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 rċievu kimoterapija bbażata fuq il-platinu (66.2% cisplatin-etoposide, 33.8% carboplatin-etoposide); 72.1% tal-pazjenti rċievu RT QD (li minnhom 92.4% irċievu ≥ 60 – ≤ 66 Gy QD); 27.9% irċievu RT BID (li minnhom 96.6% irċievu 45 Gy BID) u 53.8% tal-pazjenti rċievu PCI. Ir-rispons għas-CRT kien kif ġej: rispons shiħ (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. placebo. Il-punti tat-tmiem tal-effikaċja sekondarja kienu jinkludu l-ORR ta' IMFINZI vs. placebo. Il-PFS u l-ORR ġew iavalutati 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-placebo. Ara Tabella 8 u l-Figuri 11 u 12.

Tabella 8. Riżultati tal-effikaċja għall-istudju ADRIATIC

	Ferġha 1: IMFINZI (n=264)	Ferġha 2: Plaċebo (n=266)
OS ^a		
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 p ^d	0.01042	
PFS ^e		
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 p ^d	0.01608	

^a Id-durata medjana tas-segwitu tal-OS f'pazjenti ċċensurati kienet ta' 37.19-il xahar fil-ferġha ta' IMFINZI u ta' 37.24 xhur fil-ferġha tal-placebo.

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

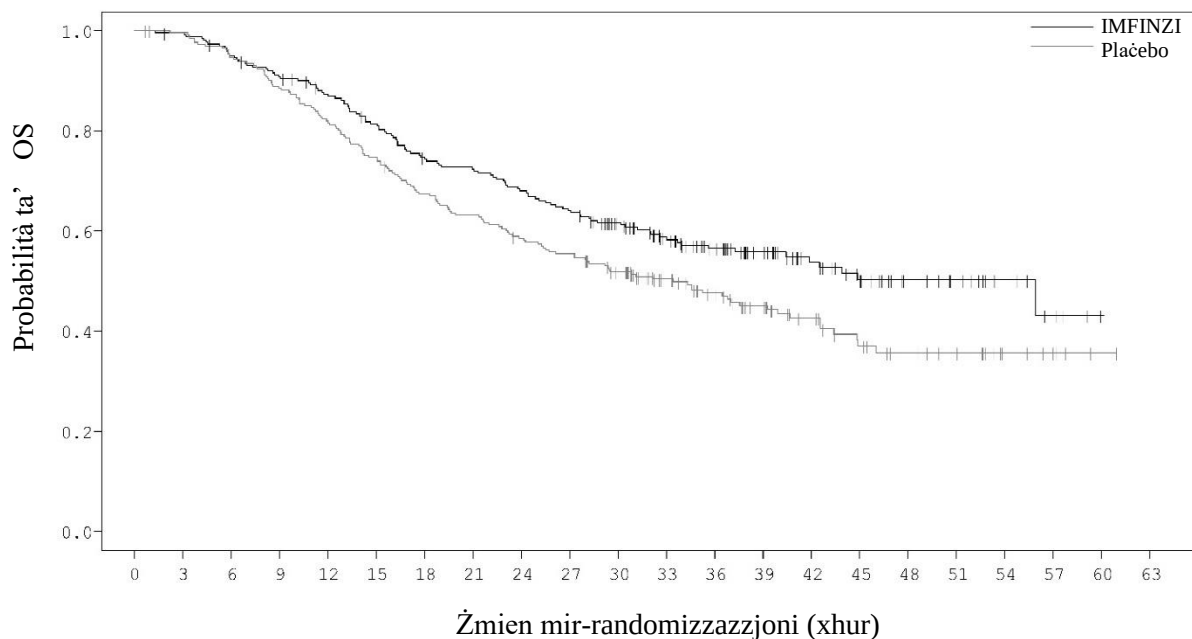
^c L-analiżi tal-HR saret permezz ta' mudell ta' perikli proporzjonali Cox stratifikat u l-valur p miż-2 naħat huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat, it-tnejn aġġustati għall-ġhoti tal-PCI.

^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^oDeMets 1983).

^e Ivvalutata mill-BICR skont RECIST v1.1.

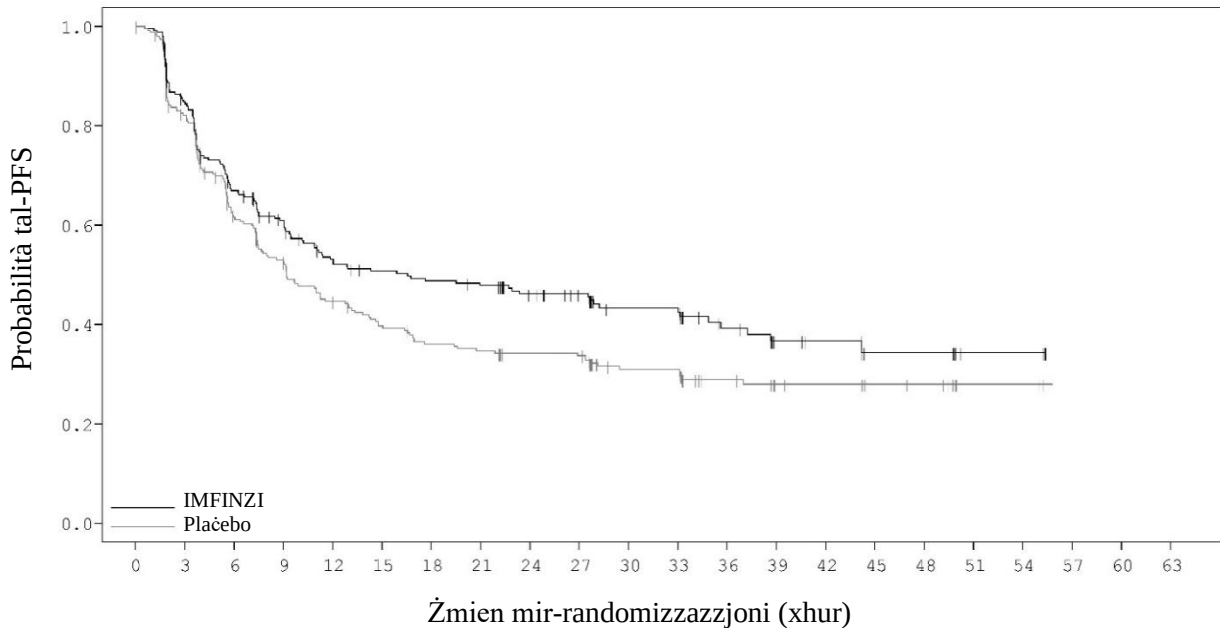
^f L-analiżi għall-HR saret permezz ta' mudell ta' perikli proporzjonali Cox stratifikat u l-valur p miż-2 naħat huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat, it-tnejn aġġustati għal stadju ta' TNM u l-ġhoti ta' PCI.

Figura 11: Kurva Kaplan-Meier tal-OS



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

Figura 12: Kurva Kaplan-Meier 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
Placebo		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, multicentriku 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-ghomor ta' ≥12-il ġimgha, b'tal-inqas leżjoni fil-mira wahda skont RECIST 1:1 u b'funzjoni tal-organi u tal-mudullun xierqa. Il-pazjenti b'metastasi fil-moħħ asintomatiċi jew ittrattati kienu eleggibbli. L-istudju eskluda pazjenti bi storja ta' terapija ta' radjazzjoni fis-sider; storja ta' immunodeficijenza primarja attiva; disturbi awtoimmuni li jinkludu sindrome paraneoplastiku (PNS); disturbi awtoimmuni jew infjammatorji ddokumentati attivi jew preċedenti; użu ta' immunosoppressanti sistemici fi żmien 14-il jum qabel l-ewwel doża tat-trattament hliet doża fiżjoloġika ta' kortikosteroidi sistemici; tuberkulozi jew infezzjoni tal-epatite B jew C jew tal-HIV attiva; jew pazjenti li rċievu 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 ġimghat sussegwenti għar-randomizzazzjoni. Il-monoterapija b'IMFINZI kompliet kull 4 ġimghat 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 rċiew cisplatin u 74.1% tal-pazjenti rċiew carboplatin. Fil-Fergħa 3, 56.8% tal-pazjenti rċiew 6 ċikli ta' etoposide + platinu u 7.8% tal-pazjenti rċiew PCI.

F'analizi 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-analizi finali ppjanata (DCO: 27 ta' Jannar 2020) huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 9. Il-kurva ta' Kaplan-Meier għal PFS hija pprezentata fil-Figura 14.

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

Tabella 9. Riżultati tal-Effikaċja mill-Istudju CASPIAN

	Analizi finali^a		Analizi ta' segwitu fit-tul^b	
	Fergha 2: IMFINZI + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin (n=268)	Fergha 3: etoposide + u jew carboplatin jew cisplatin (n=269)	Fergha 2: IMFINZI + etoposide u jew carboplatin jew cisplatin (n=268)	Fergha 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 p ^d	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 Shih 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-analizi finali ta' PFS, ORR u DoR fil-cut-off tad-data tas-27 ta' Jannar 2020.

^b L-analizi tal-OS ta' segwitu fit-tul fil-cut-off tad-data tat-22 ta' Marzu 2021.

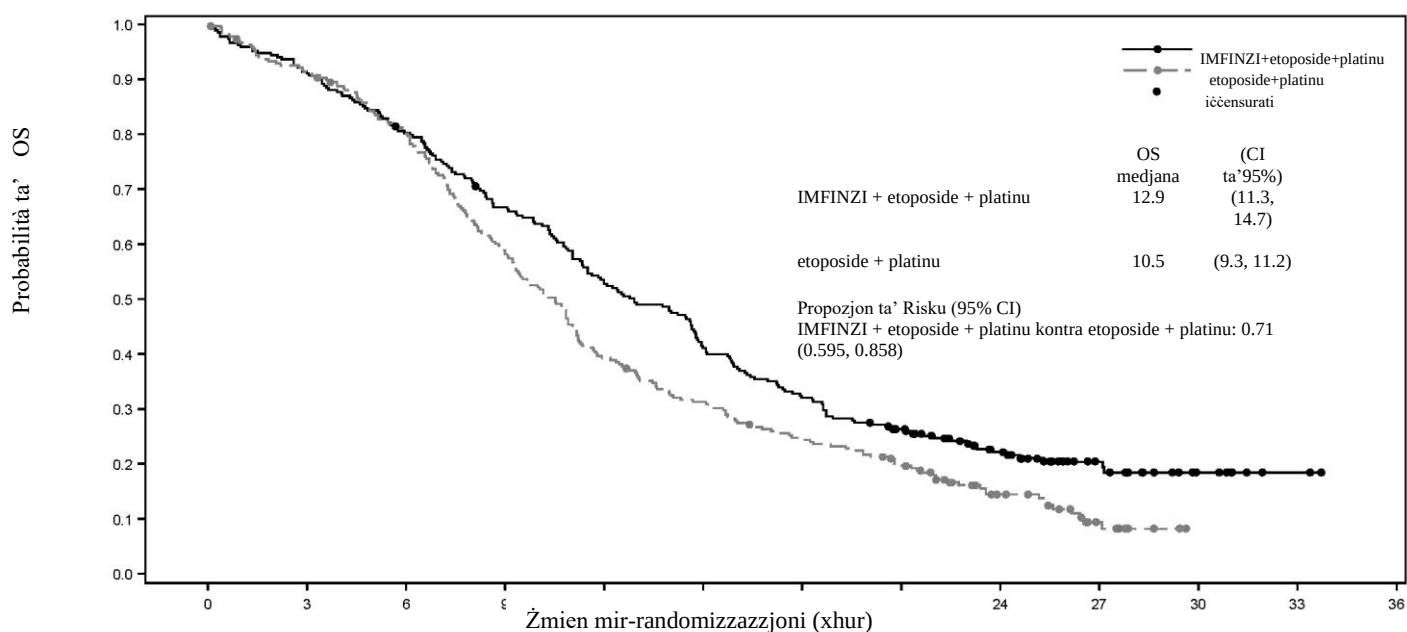
^c L-analizi saret permezz tat-test log-rank stratifikat, li jaġġusta għal terapija bil-platinu ppjanata f'Ċiklu 1 (carboplatin jew cisplatin), u permezz tat-testijiet tal-klassifikazzjoni tal-approċċ ta' assoċjazzjoni.

^d Fl-analizi 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 Ogġettiv Ikkonfermat.

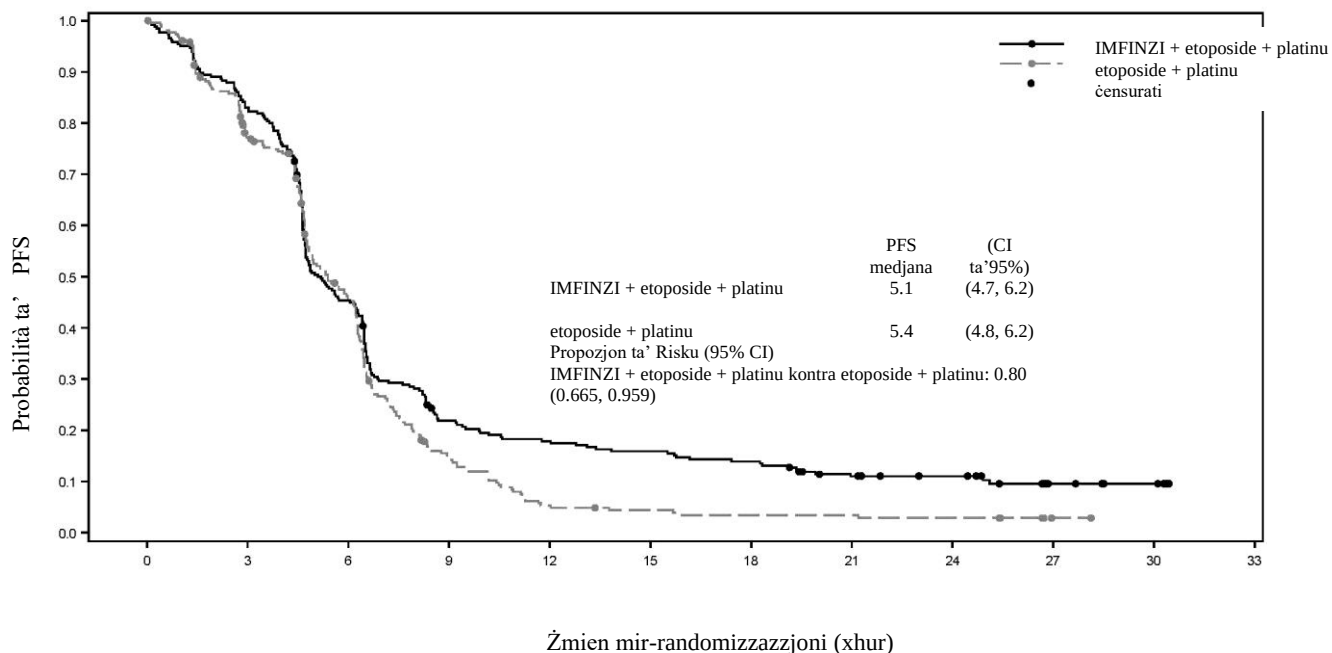
^f Analizi post-hoc.

Figura 13. Kurva ta' Kaplan-Meier ta' OS



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



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

Analizi tas-sottogrupp

It-titjib fl-OS favur il-pazjenti li rċievew IMFINZI + etoposide + platinu meta mqabbel ma' dawk li rċievew 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 kolangjokarċinoma intraepatika u ekstraepatika u karċinoma tal-marrara) u Status ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti ma kinux irċievew terapija preċedenti fl-ambjent avanzat jew li ma jistax jitneħħa. Ġew inklużi pazjenti li żviluppaw mard rikorrenti > 6 xhur wara l-kirurgija 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 ($\leq 2.0 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN)), u kwalunkwe ostruzzjoni biljari klinikament sinifikanti kellha tigi solvuta qabel ir-randomizzazzjoni.

L-istudju eskluda pazjenti b'karċinoma ampullari, b'metastasi fil-moħħ, disturbu awtoimmuni jew infjammatorji attivi jew dokumentati minn qabel, infezzjoni tal-HIV jew infezzjonijiet attivi, inklużi tuberkułożi 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 thallew 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 (kolangjokarċinoma intraepatika kontra kolangjokarċinoma ekstraepatika 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 avanzat (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 $\geq 1\%$ u 30.1% TAP < 1%.

L-OS u l-PFS ġew ittestjati formalment f'analizi 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 placebo + kimoterapija (Fergħa 2) fl-OS u fil-PFS.

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

	IMFINZI + gemcitabine u cisplatin (n=341)	Placebo + 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 p ^{c,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 p ^{c,e}	0.001	
Segwitu medjan fil-pazjenti kollha (xhur)	7.2	5.6
ORR^f	91 (26.7)	64 (18.7)
Rispons Shiħ 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 Analizi 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-analizi 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-analizi interim (cut-off tad-*data* fil-11 ta' Awwissu 2021) il-valur p tal-OS kien 0.021, li lahaq 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-analizi interim (cut-off tad-*data* fil-11 ta' Awwissu 2021) il-valur p tal-PFS kien 0.001, li lahaq 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-analizi interim b'maturità tal-OS ta' 77% saret analizi ta' segwitu ppjanata addizzjonali tal-OS (cut-off tad-*data* fil-25 ta' Frar 2022). IMFINZI + kimoterapija kompli 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.

Figura 15: Kurva Kaplan-Meier tal-OS, analiżi tal-OS ta' segwitu fil-cut-off tad-data tal-25 ta' Frar 2022

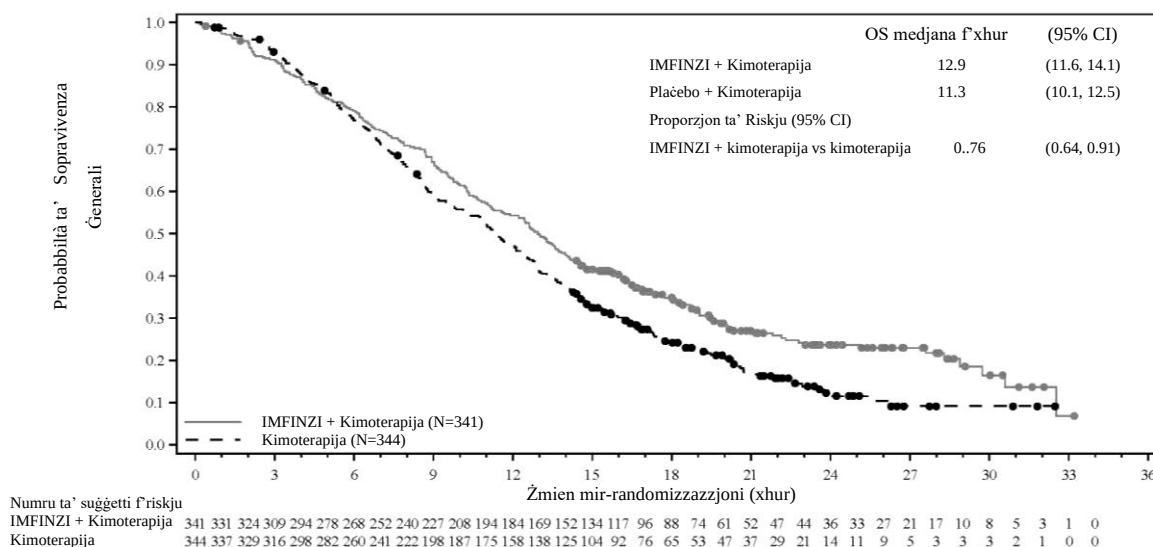
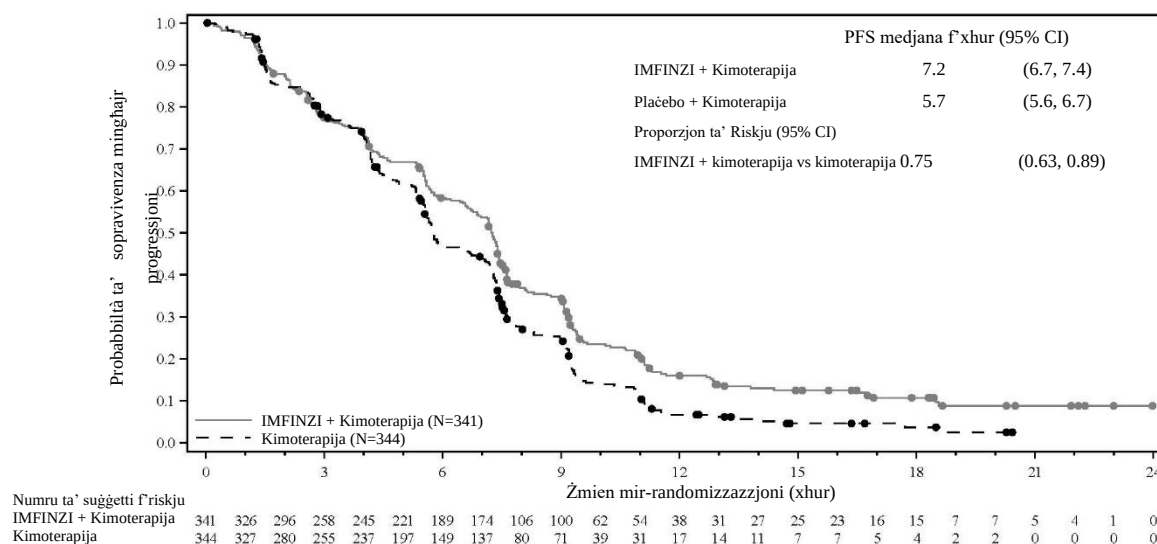


Figura 16: Kurva Kaplan-Meier tal-PFS, analiżi inferenzjali (primarja) fil-cut-off tad-data fil-11 ta' Awwissu 2021



L-Istudju HIMALAYA – HCC

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

L-istudju eskluda pazjenti b'metastazi fil-moħħ jew bi storja ta' metastazi 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 farmakologiku 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 inkluzi pazjenti b'variċi esofagali minbarra dawk bi fsada gastrointestinali attiva jew dokumentata qabel fi żmien 12-il xahar qabel id-dhul fl-istudju.

Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata permezz ta' invażjoni makrovaskulari (MVI) (iva jew le), l-etjoloġija tal-mard tal-fwied (virus tal-epatite B ikkonfermat jew virus tal-epatite C 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 ġimghat.
- Tremelimumab 300 mg bħala doża wahda + IMFINZI 1 500 mg; segwita minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimghat.
- Sorafenib 400 mg darbtejn kuljum.

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 8 ġimghat għall-ewwel 12-il xahar u mbagħad kull 12-il ġimgha 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 wahda ta' tremelimumab vs Sorafenib. L-oġettivi 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 C (27.2%), mhux infettata (42.2%), dejta PD-L1 evalwabbli (86.3%), PD-L1 Pożitivita 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 wahda 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-p ^d	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)	

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
ORR			
ORR n (%)^f	79 (20.1)	20 (5.1)	66 (17.0)
Rispons Shih 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 tač-čensura maqlub).

^b Abbaži tal-aġġustament stratifikat mudell-Cox għall-kura, l-etjoloġija 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 Abbaži 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](#)).

^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](#)). Il-valur p ibbażat fuq l-ittestjar tas-superjorità tal-IMFINZI kontra Sorafenib kien ta' 0.0674 u ma lahaqx sinifikat statistiku.

^f Rispons shih ikkonfermat.

CI = Intervall ta' Kunfidenza

Figura 17. Kurva ta' OS ta' Kaplan-Meier ta' IMFINZI mogħtija flimkien ma' doża wahda ta' tremelimumab 300 mg

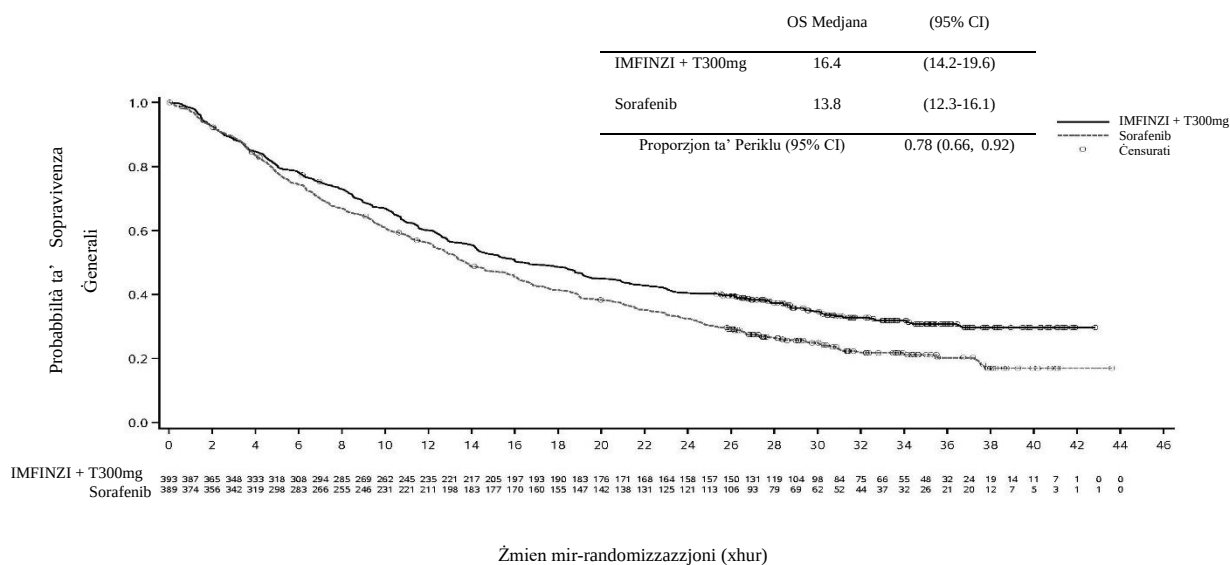
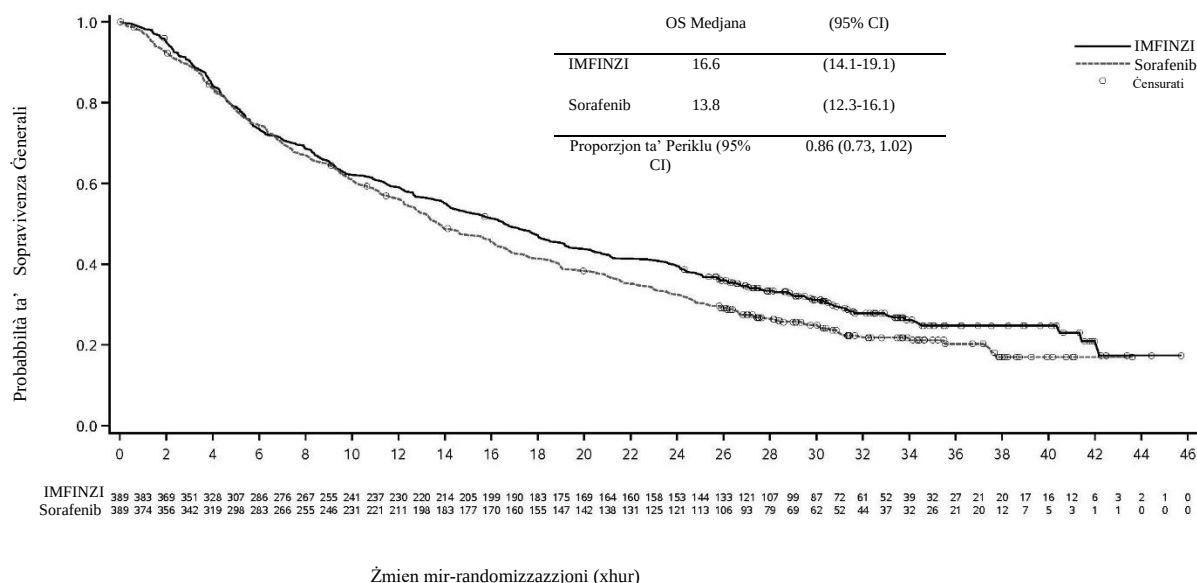


Figura 18. Kurva ta' OS ta' Kaplan-Meier ta' IMFINZI moghtija bhala monoterapija



Kanċer Endometrijali – Studju DUO-E

DUO-E kien studju ta' Fażi III randomizzat, multiċentru, double-blind, ikkontrollat bi placebo ta' kimoterapija tal-ewwel linja bbażata fuq il-platinu flimkien ma' IMFINZI, segwit minn IMFINZI b'olaparib jew mingħajr f'pazjenti b'kanċer tal-endometriju avanzat jew rikorrenti. Il-pazjenti ried ikollhom kanċer tal-endometriju f'wahda mill-kategoriji li ġejjin: marda fi Stadju III li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata (marda li tista' titkejjel skont RECIST v1.1 wara kirurgija jew bijopsija dijanjostika), marda fi Stadju IV li tkun għadha kif ġiet dijanjostikata (bi jew mingħajr mard wara kirurgija 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' kirurgija 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 wahda mill-fergħat li ġejjin:

- Fergħa 1 (kimoterapija bbażata fuq il-platinu): kimoterapija bbażata fuq il-platinu (paclitaxel u carboplatin) kull 3 ġimghat għal massimu ta' 6 ċikli b'durvalumab placebo kull 3 ġimghat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr progressjoni oġġettiva tal-marda rċevew durvalumab placebo kull 4 ġimghat u pilloli olaparib placebo darbtejn kuljum bhala 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 ġimghat għal massimu ta' 6 ċikli b'1 120 mg durvalumab kull 3 ġimghat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr progressjoni oġġettiva tal-marda rċevew 1 500 mg durvalumab kull 4 ġimghat b'pilloli ta' placebo olaparib darbtejn kuljum bhala 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 ġimghat għal massimu ta' 6 ċikli b'1 120 mg durvalumab kull 3 ġimghat. Wara t-tlestija tat-trattament tal-kimoterapija, pazjenti mingħajr

progressjoni oġġettiva tal-marda rċevew 1 500 mg durvalumab kull 4 ġimġhat 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-iehor jekk ikun xieraq abbażi ta' kunsiderazzjonijiet ta' tossiċità u d-diskrezzjoni tal-investigatur.

It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda definita minn RECIST v1.1 jew tossiċità inaċċettabbli. Il-valutazzjoni tal-istatus tat-tumur saret kull 9 ġimġhat għall-ewwel 18-il ġimġha relattiva għall-ghazla każwali u kull 12-il ġimġha 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' tumor profiċjenti għall-MMR (pMMR) u 143 (20%) pazjent kellhom status ta' tumor defiċjenti għall-MMR (dMMR).

Pazjenti b'kanċer endometrijali defiċjenti ta' MMR (dMMR)

Fost pazjenti bi status ta' tumor 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 istologiċi kienu endometriojdi (83%), epiteljali mħallta (5%), serużi (3%), karċinosarkoma (3%), mhux differenzjati (2%), u oħrajn (3%).

F'pazjenti bi status ta' tumor dMMR, ir-riżultati huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 12 u fil-Figura 19. Il-hin medjan ta' segwitu għal PFS f'pazjenti ċensurati bi status ta' tumor 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' tumor dMMR)

	Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI N=46	Kimoterapija bbażata fuq il-platinu N=49
PFS^{a,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		
ORR ^d 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.

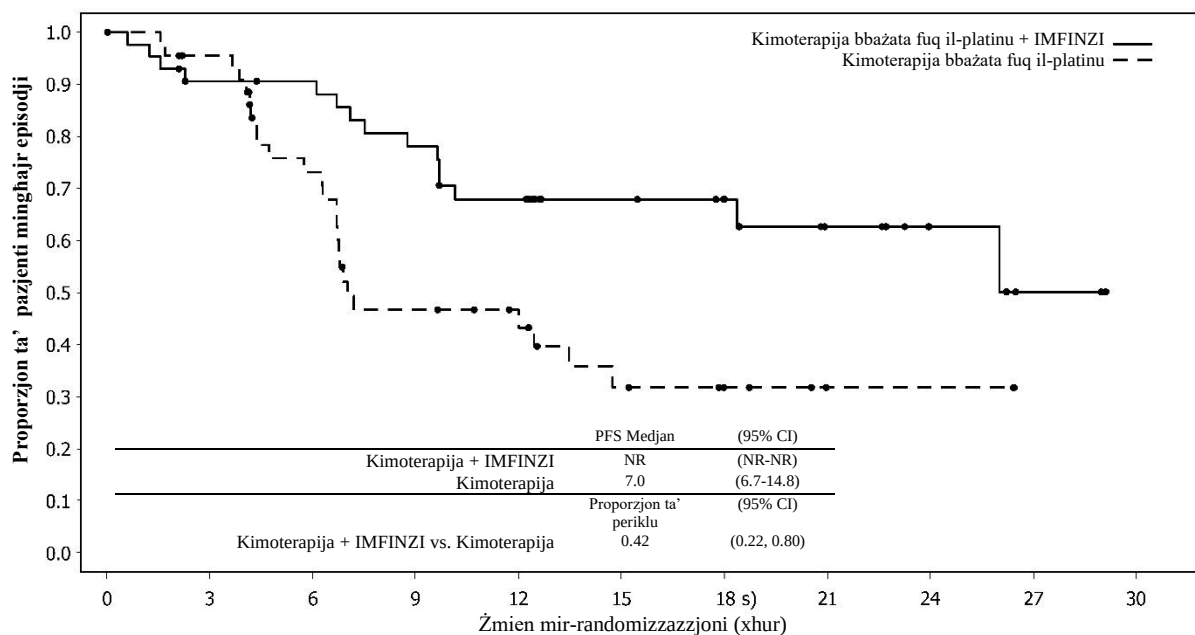
^b Ir-riżultati huma bbażati fuq l-ewwel analiżi interim (DCO: 12 ta' April 2023).

^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' tumor dMMR)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI										
46	37	36	31	26	19	14	9	5	2	0
Kimoterapija bbażata fuq il-platinu										
49	41	28	17	13	8	5	2	2	0	0

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

Fost pazjenti bi status ta' tumor pMMR, il-karatteristiċi demografici 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 godda u 53% mard rikorrenti. Is-sottotipi istoloġici 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' tumor pMMR huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 13 u fil-Figura 20. Il-hin medjan ta' segwitu f'pazjenti ċċensurati bi status ta' tumor 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.

Fiz-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' tumor pMMR)

	Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib N=191	Kimoterapija bbażata fuq il-platinu N=192
PFS^{a,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		
ORR ^d 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.

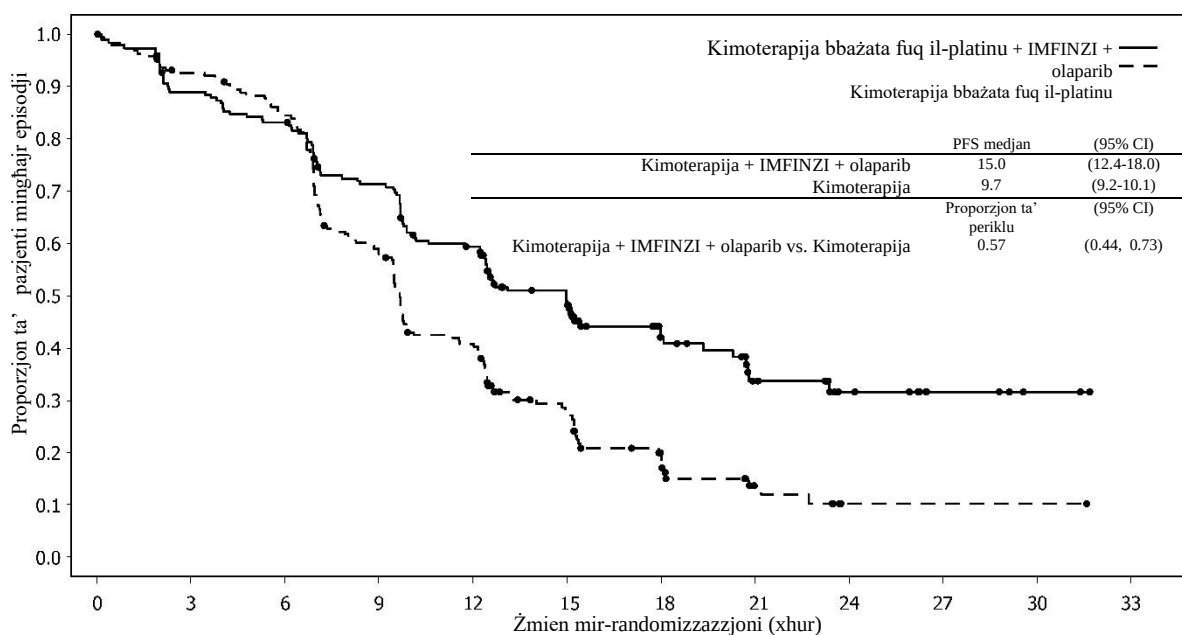
^b Ir-riżultati huma bbażati fuq l-ewwel analiżi interim (DCO: 12 ta' April 2023).

^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)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

Kimoterapija bbażata fuq il-platinu + IMFINZI + olaparib											
191	168	157	132	107	72	35	20	12	5	2	0
Kimoterapija bbażata fuq il-platinu											
192	172	156	108	73	37	21	8	1	1	1	0

Fost pazjenti bi status ta' tumor 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 giet definita bħala pożittiva għall-erja tat-tumor (TAP) $\geq 1\%$.

Kanċer tal-bużżieqa tal-awrina muskolo-invażiv (MIBC) – Studju NIAGARA

NIAGARA kien studju randomizzat, open-label, multicentru ta' Fażi III imfassal biex jevalwa l-effikaċja ta' IMFINZI neoadjuvant flimkien ma' gemcitabine u cisplatin segwit minn monoterapija adjuvanti ta' IMFINZI f'pazjenti b'MIBC. L-istudju rrandomizza 1 063 pazjent li kienu kandidati għal ċistektomija radikali u li ma kinux irċewew kimoterapija sistemika jew terapija medjata mill-immunità minn qabel għat-trattament ta' MIBC bi stadju ta' tumor kliniku T2-T4aN0/1M0. L-istudju eskluđa pazjenti b'istologija pura mhux uroteljali, bi kwalunkwe istologija ta' ċelluli żgħar u b'kanċer primarju mhux tal-bużżieqa tal-awrina (jiġifieri, ureter, uretra, jew pelvi renali) kanċer tal-urotelju, mard awtoimmuni attiv jew dokumentat minn qabel, tuberkużi attiva jew epatite B jew C jew infezzjoni tal-HIV, jew użu ta' medikazzjoni immunosuppressiva fi żmien 14-il jum mill-ewwel doża ta' durvalumab għajr kortikosteroidi sistemici meta użati f'dożi fiżjoloġiċi jew bħala premedikazzjoni.

Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont l-istadju kliniku tat-tumor T2N0 vs > T2N0 (inkluż T2N1, T3, u T4a), funzjoni renali (funzjoni renali adegwata: tneħħija tal-kreatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min vs. funzjoni renali borderline: CrCl ≥ 40 mL/min sa < 60 mL/min), u status tal-espressjoni PD-L1 (għoli vs. baxx/negattiv). Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu IMFINZI perioperattiv ma' kimoterapija neoadjuvanti (Fergħa 1) jew kimoterapija neoadjuvanti waħedha (Fergħa 2):

- Fergħa 1 (IMFINZI + kimoterapija): IMFINZI 1 500 mg + gemcitabine 1 000 mg/m² u cisplatin 70 mg/m² kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli qabel l-operazzjoni, segwit minn IMFINZI 1 500 mg kull 4 ġimgħat sa 8 ċikli wara l-operazzjoni, jew
- Fergħa 2 (Kimoterapija): Gemcitabine 1 000 mg/m² u cisplatin 70 mg/m² kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli qabel l-operazzjoni, mingħajr trattament ta' wara l-kirurgija.

Pazjenti b’funzjoni borderline tal-kliewi rċevew doża maqsuma ta’ cisplatin ta’ 35 mg/m² fil-jiem 1 u 8 ta’ kull ċiklu.

Il-valutazzjoni tat-tumur RECIST 1.1 saret fil-linja bażi u mat-tlestija tat-terapija neoadjuvanti (qabel il-kirurgija). Wara l-kirurgija, il-valutazzjonijiet tat-tumur RECIST 1.1 saru kull 12-il ġimgħa għall-ewwel 24 xahar, imbagħad kull 24 ġimgħa għal 36 xahar, u mbagħad kull 52 ġimgħa minn hemm ’il quddiem sal-progressjoni, it-tmiem tal-istudju, jew mewt.

Il-punti ta’ tmiem primarji kienu rispons patoloġiku sħiħ (pCR, pathological complete response) permezz ta’ rieżami tal-patoloġija ċentrali blinded u sopravivenza mingħajr episodji (EFS, event-free survival) li inkludiet valutazzjoni ta’ rieżami ċentrali indipendenti blinded (BICR, blinded independent central review). Is-sopravivenza ġenerali (OS, overall survival) kienet punt ta’ tmiem sekondarju ewlieni.

Id-demografiji u l-karatteristiċi tal-linja bażi tal-marda kienu ġeneralment ibbilanċjati tajjeb bejn il-533 pazjent f’Fergħa 1 u l-530 pazjent f’Fergħa 2. Id-demografija bażi kienet kif ġej: irġiel (81.8%), età <65 sena (46.9%), bojod (67%), Asjatiċi (27.9%), suwed jew Afrikani Amerikani (0.9%), oħrajn (0.8%), Ispaniċi jew Latino (8.0%) u ECOG PS 0 (78%) vs. PS 1 (22%). Il-karatteristiċi tal-mard kienu kif ġej: Stadju tat-tumur T2N0 (40.3%) u > T2N0a (59.7%), nodi limfatiċi reġjonali N0 (94.5%) u N1 (5.5%), funzjoni renali adegwata (81.1%) u funzjoni tal-kliewi borderline (18.9%), u status tal-espressjoni PD-L1 għoli (73.1%) u baxx/negattiva (26.9%). Is-sottotipi istoloġiċi inkludew karċinoma uroteljali (84.5%), karċinoma uroteljali b’differenzazzjoni skwamuża (8.2%), karċinoma uroteljali b’istoloġija varjanti (5.0%), u karċinoma uroteljali b’differenzjazzjoni glandulari (2.4%).

Fil-popolazzjoni ġenerali, 469 (88.0%) pazjent f’Fergħa 1 u 441 (83.2%) pazjent f’Fergħa 2 għaddew minn ċistektomija radikali.

Ir-riżultati huma ppreżentati fit-Tabella 14, il-Figura 21 u l-Figura 22.

Tabella 14: Riżultati tal-Effikaċja għall-Istudju NIAGARA

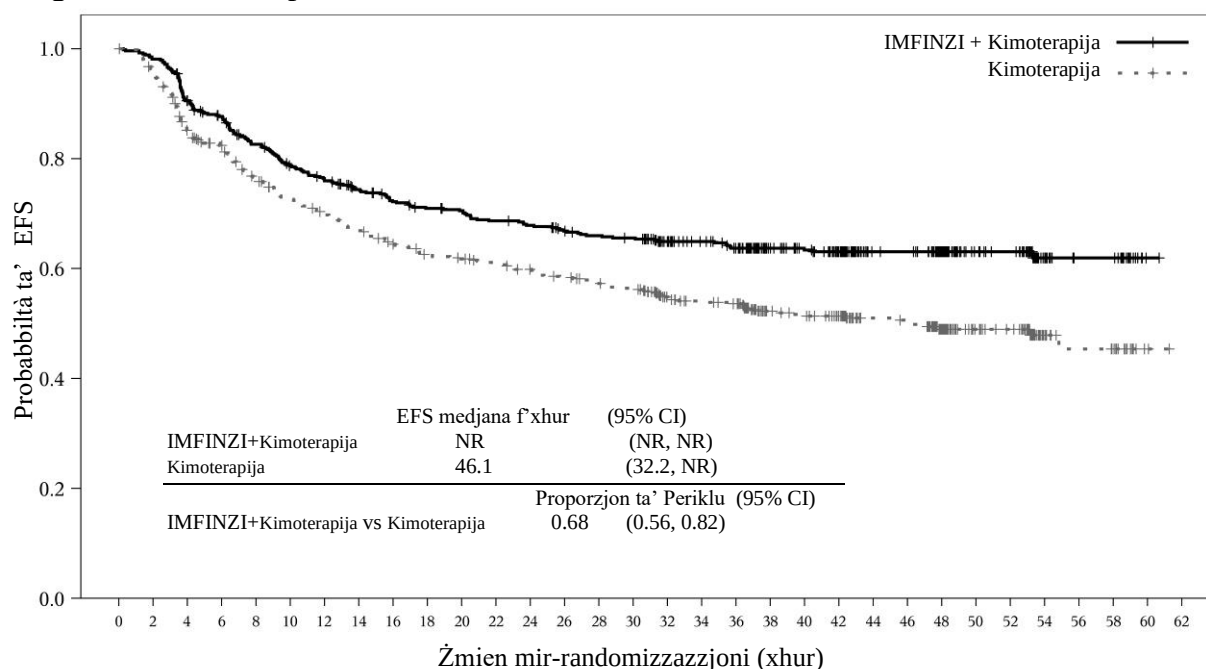
	IMFINZI + kimoterapija (N=533)	Kimoterapija (N=530)
EFS ^a		
Numru ta’ episodji (%)	187 (35.1)	246 (46.4)
EFS medjana (xhur) (95% CI) ^b	NR (NR, NR)	46.1 (32.2, NR)
HR (95% CI) ^c	0.68 (0.56, 0.82)	
Valur-p b’2 naħat ^{d,e}	< 0.0001	
pCR ^f		
Numru ta’ pazjenti b’rispons	180	137
Rata ta’ rispons, % (95% CI) ^g	33.8 (29.8, 38.0)	25.8 (22.2, 29.8)
Proporzjon ta’ probabbiltà (95% CI) ^h	1.49 (1.14, 1.96)	
Valur-p b’2 naħat ^h	0.0038	
OS ^a		
Numru ta’ episodji (%)	136 (25.5)	169 (31.9)
EFS medjana (xhur) (95% CI) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% CI) ^c	0.75 (0.59, 0.93)	
Valur-p b’2 naħat ^{d,e}	0.0106	

^a Ir-riżultati huma bbażati fuq analiżi *interim* ipplanata minn qabel (DCO: 29 ta’ April 2024) li seħħet 68 xahar wara l-bidu tal-istudju.

^b Ikkalkulat bl-użu tat-teknika Kaplan-Meier.

- ^c Ibbażata fuq mudell stratifikat ta' periklu proporzjonali Cox bi stadju tat-tumur [T2N0 vs. > T2N0], funzjoni renali [adegwata vs. borderline], u status PD-L1 [għoli vs baxx/negattiv] bħala fatturi ta' stratifikazzjoni.
- ^d Ibbażat fuq test ta' log-rank stratifikat bi stadju tat-tumur [T2N0 vs. > T2N0], funzjoni renali [adegwata vs borderline], u status PD-L1 [għoli vs baxx/negattiv] bħala fatturi ta' stratifikazzjoni.
- ^e Il-limitu għad-dikjarazzjoni tas-sinifikat statistiku għall-punti ta' tmiem primarji tal-effikaċja, ir-rata tal-pCR, l-EFS u l-OS tal-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni ġew determinati minn proċedura ta' test multipli bi strategija ta' riċiklaġġ alfa eżawrjenti. Alpha allokata għal EFS u OS fl-analiżi *interim* kienet ibbażata fuq funzjoni Lan-DeMets alpha spending b'approċċ O'Brien Fleming (pCR = 0.001, EFS = 0.0412, OS = 0.0154, 2-naħat).
- ^f Abbażi ta' analiżi finali tal-pCR (DCO: 14 ta' Jannar 2022).
- ^g CI ġie kkalkulat bl-użu tal-metodu Clopper Pearson.
- ^h Miksub bl-użu ta' rigressjoni loġistika aġġustata għall-fatturi ta' stratifikazzjoni (funzjoni renali [adegwata vs. borderline], stadju tat-tumur [T2N0 vs. > T2N0] u status PD-L1 [għoli vs baxx/negattiv] għal kull IVRS).
CI=Intervall ta' Kunfidenza, HR=Proporzjon ta' Periklu, NR=Ma Intlaħaqx

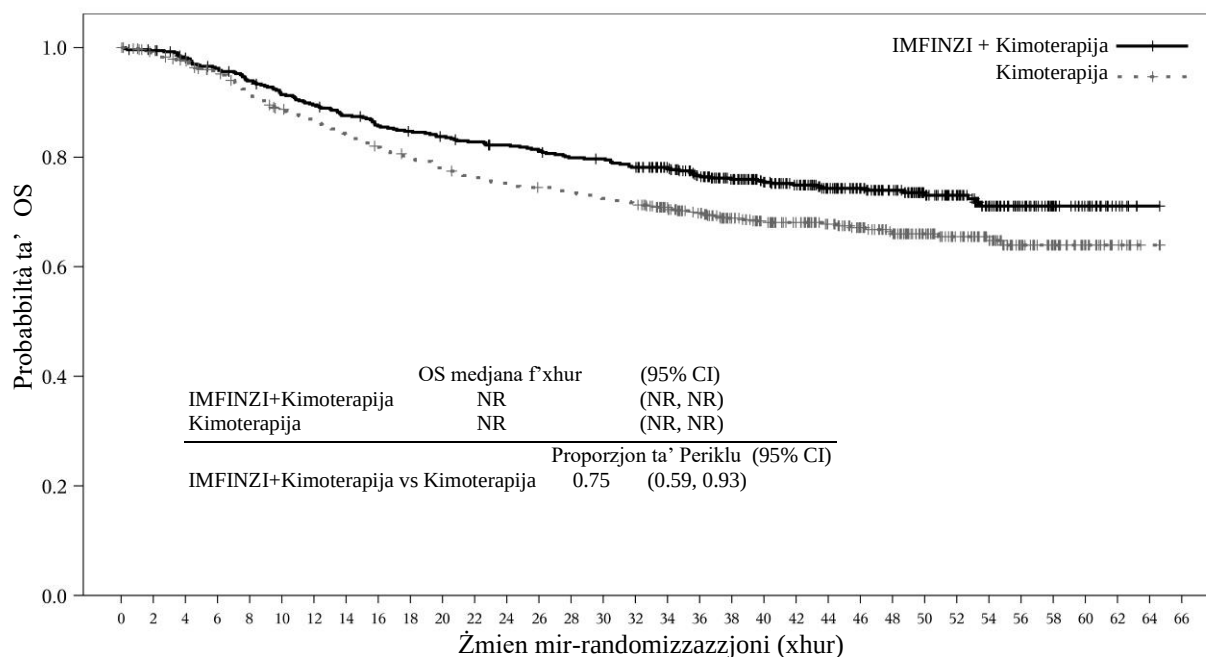
Figura 21. Kurva Kaplan-Meier ta' EFS



Numru ta' pazjenti f'riskju:

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

Figura 22. Kurva Kaplan-Meier ta' OS



Numru ta' pazjenti f'riskju:

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

Analizi tas-sottogrupp

F'analizi esploratorja skont l-istadju tat-tumur, l-HR tal-EFS kienet 0.61 (95% CI: 0.48, 0.78) fis-sottogrupp ta' pazjenti bi stadju kliniku > T2N0 (N=635) u 0.81 (95% CI: 0.60, 1.10) fis-sottogrupp ta' pazjenti bi stadju kliniku (N=635). L-HR tal-OS kienet 0.67 (95% CI: 0.50, 0.89) fis-sottogrupp ta' pazjenti bi stadju kliniku > T2N0 u 0.89 (95% CI: 0.62, 1.29) f'pazjenti bi stadju kliniku T2N0.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IMFINZI flimkien ma' tremelimumab fi tfal u f'adolesxenti 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 (hlief 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, tumor solidu u sarkoma. Il-pazjenti rċewew 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' rċewew tremelimumab. Għalhekk, mill-50 pazjent irreġistrati fl-istudju, 42 irċewew IMFINZI flimkien ma' tremelimumab u 8 irċewew IMFINZI biss. Fil-fażi ta' espansjoni tad-doża, għet irrapportata ORR ta' 5.0% (1/20 pazjent) fis-sett ta' analiżi ta' rispons evalwabbli. L-ebda sinjal ta' sigurtà għdid ma' għet osservat fir-rigward tal-profilu 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 għet iġġudata 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 għet studjata f'2903 pazjenti b'tumuri solidi b'doži li jvarjaw minn 0.1 sa 20 mg/kg mogħtija ġol-vini darba kull ġimgħatejn, tliet jew erba' ġimgħat bħala monoterapija. L-esponiment tal-PK żdied aktar minn b'mod proporzjonali għad-doża (PK mhux lineari) b'doži <3 mg/kg, u b'mod proporzjonali għad-doża (PK lineari) b'doži ≥3 mg/kg. L-istat fiss inkiseb f'madwar 16-il ġimgħa. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni li inkludiet 1878 pazjent li rċewew monoterapija b'durvalumab fil-medda tad-doża ta' ≥10 mg/kg kull ġimgħatejn, il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss (V_{ss}) medju ġeometriku kien 5.64 L. It-tneħħija (CL, clearance) ta' durvalumab naqset maż-żmien u rriżultat fi tneħħija fl-istat miss medja ġeometrika (CL_{ss}) ta' 8.16 ml/h f'Jum 365; it-tnaqqis fis- CL_{ss} ma' giex ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti. In-nofs haġja terminali ($t_{1/2}$), 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 retikuloendoteljali 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 $\leq$ ULN u AST $>$ ULN jew bilirubina >1.0 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST) jew indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina > 1.5 sa $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' durvalumab. L-effett tal-inbedoliment tal-fwied sever (bilirubina $>3.0 \times$ ULN u kwalunkwe AST) fuq il-farmakokinetika ta' durvalumab mhuwiex magħruf, madankollu, minħabba li antikorpi monoklonali IgG mhum iex 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 rċewew 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 (≥ 35 kg) li kienu qed jirċievu durvalumab 30 mg/kg kull 4 ġimgħat, l-espożizzjoni kienet madwar 1.5 darba oġhla meta mqabbla mal-espożizzjoni f'adulti li kienu qed jirċievu durvalumab 20 mg/kg kull 4 ġimgħat. F'pazjenti pedjatriċi < 35 kg 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 mutageniċità

Il-potenzja karċinoġenika u ġenotossika 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-ġhoti ta' durvalumab lil xadini cynomolgus tqal mill-konferma ta' tqala permezz tal-ġhoti, f'livelli tal-esponiment madwar 18-il darba oġhla 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 neglġibbli ta' durvalumab fil-ħalib tax-xadina cynomolgus f'Jum 28 wara t-twelid.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Trehalose dihydrate
Polisorbat 80 (E 433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuh

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 mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, 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 aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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

Għall-kundizzjonijiet 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 sigill 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 sigill tal-aluminju abjad tat-tip flip off. Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun 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 aseptika.

- Spezzjoni l-prodott mediċinali viżwalment għal xi partikuli u skurament. IMFINZI huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal ftit safra. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, skurata jew tosserva partikulari viżibbli. Thawwadx 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 glukozju 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-friza jew thawwadha bis-saħħa.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jithalla fil-kunjett.

Għoti

- Aġhti 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA 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 GHALL-HRUĠ 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-hruġ 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament 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' farmakovigilanza dettaljati fil-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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-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 avanzat 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 multicentriku ta' fażi III randomizzat double-blind ikkontrollat bi placebo.	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 neoagġuvanti, 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 centru wieħed ta' fażi III, double blind, ikkontrollat bi placebo.	Analiżi tal-OS finali: Q2 2029

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU 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 wiehed tal-konċentrat fih 50 mg ta' durvalumab.
Kunjett wiehed ta' 2.4 ml tal-konċentrat fih 120 mg ta' durvalumab.
Kunjett wiehed ta' 10 ml tal-konċentrat fih 500 mg ta' durvalumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA 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 JINGHATA

Użu ġol-vina.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

IMFINZI 50 mg/ml konċentrat sterili
durvalumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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. OHRAJN

AstraZeneca AB

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: 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'inhum 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'inhum 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 jahdem billi jgħin lis-sistema immuni tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

IMFINZI jintuża biex jikkura tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjah 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'kirurgija, 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'kirurgija u
- ma juri l-ebda tibdil (mutazzjonijiet) fil-ġeni msejja EGFR (riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali) jew ALK (kinażi tal-limfoma anaplastiku).

Jintuża flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu qabel il-kirurgija (trattament neoagġuvanti) u waħdu wara l-kirurgija (trattament awżiljarju) meta l-NSCLC tiegħek:

- ikun infirex fil-pulmun tiegħek u jkun jista' jitneħħa b'kirurgija.

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

- ma jkunx tneħħa b'kirurgija, 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 jissejjah 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 gie ttrattat qabel.

IMFINZI flimkien ma' kimoterapija jintuża f'adulti biex jittratta tip ta' kanċer tal-kanali biljari (kolangjokarċinoma) u l-bużżieqa tal-marrara li kollettivament jissejhu 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 jitratta tip ta' kanċer tal-fwied li jissejjaħ karċinoma epatoċellulari (HCC) avanzata 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.

IMFINZI jintuża biex jitratta tip ta' kanċer tal-bużżieqa tal-awrina msejjaħ kanċer tal-bużżieqa tal-awrina muskolo-invażiv (MIBC) li huwa meta l-kanċer tal-bużżieqa tal-awrina tiegħek ikun infirex fis-saff tal-muskoli tal-bużżieqa tal-awrina iżda mhux għal partijiet oħra tal-ġisem. Jintuża flimkien ma' kimoterapija (trattament neoadjuvanti) qabel it-tneħħija b'mod kirurġiku tal-bużżieqa tal-awrina tiegħek segwit minn IMFINZI waħdu wara l-kirurġija (trattament awżiljarju).

Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif jaħdem IMFINZI jew għaliex din il-medicina giet preskritta għalik, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata IMFINZI

M'għandekx tingħata IMFINZI

- jekk inti allergiku għal durvalumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla 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 medicini 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 uġiġh fis-sider ġdid jew iggravat;

- **infjammazzjoni tal-fwied:** is-sintomi jistgħu jinkludu nawsja jew rimettar, thossok inqas bil-ġuħ, uġiġ fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek, sfura tal-ġilda jew tal-abjad tal-ġhajnejn, nġhas, 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-demmm jew bil-mukus, uġiġ jew sensitività severa fl-istonku, toqba fil-musrana;
- **infjammazzjoni tal-glandoli** (speċjalment it-tirojde, adrenali, pitwitarji u l-frixa): is-sintomi jistgħu jinkludu taħbit tal-qalb mġhaġġel, għeja estrema, zieda fil-piż jew telf fil-piż, sturdament jew iħossok hażin, telf tax-xaġġar, thoss il-bard, stitikezza, uġiġ ta' ras li ma jitlaqx jew uġiġ ta' ras mhux tas-soltu, uġiġ addominali, dardir u rimettar;
- **dijabete tat-tip 1:** is-sintomi jistgħu jinkludu livell għoli ta' zokkor fid-demmm, thossok aktar bil-ġuħ jew bl-ġhatx mis-soltu, tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu, tieħu nifs mġhaġġel u fil-fond, konfużjoni, jew riħa helwa fin-nifs tiegħek, toġhma helwa jew metallika f'ħalqek jew riħa differenti tal-awrina jew l-ġharaq 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 uċuħ niedja oħrajn;
- **infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb:** is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġ fis-sider, qtuġ ta' nifs jew taħbit tal-qalb irregolari;
- **infjammazzjoni jew problemi tal-muskoli:** is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġ, ebusija, jew dgħufija fil-muskoli jew għeja f'daqqa tal-muskoli;
- **infjammazzjoni tas-sinsla tad-dahar** (mjelite trasversali): is-sintomi jistgħu jinkludu wġiġ, tneħħim, tingiż, jew dgħufija fid-dirġajn jew fir-riġlejn; problemi fil-bużżieqa tal-urina jew fil-musrana inkluż il-ħtieġa li tgħaddi l-urina b'mod aktar frekwenti, inkontinenza urinarija, diffikultà biex tgħaddi l-urina u stitikezza;
- **reazzjonijiet relatati mal-infużjoni:** is-sintomi jistgħu jinkludu dehxieta ta' bard jew roġħda, ħakk jew raxx, fwawar, qtuġ ta' nifs jew tharħir, sturdament jew deni;
- **infjammazzjoni tal-moħħ** (enċefalite) **jew infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinsla tad-dahar u l-moħħ** (meningite): is-sintomi jistgħu jinkludu aċċessjonijiet, ebusija tal-ġhonq, uġiġ ta' ras, deni, dehxieta ta' bard, rimettar, sensitività tal-ġhajn għad-dawl, konfużjoni u nġhas;
- **infjammazzjoni tan-nervituri:** is-sintomi jistgħu jinkludu uġiġ, dgħufija, u paralizi fl-estremitàjiet (sindrome ta' Guillain-Barré);
- **infjammazzjoni tal-ġogi:** sinjali u sintomi jinkludu nefha fil-ġogi, nefha, u/jew għebusija (artrite medjata mill-immunità);
- **infjammazzjoni tal-ġhajnejn:** sinjali u sintomi jinkludu ħmura tal-ġhajnejn, uġiġ fl-ġhajnejn, sensitività għad-dawl, u/jew tibdil fil-vista (uveite);
- **għadd baxx ta' pjastrini fid-demmm:** is-sintomi jistgħu jinkludu fsada (fsada fl-immieher jew fil-ħanek) u/jew tbenġil.
- **numru baxx ta' għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm waqt l-ittestjar:** is-sintomi jistgħu jinkludu qtuġ ta' nifs, għeja, ġilda pallida u/jew taħbit mġhaġġel tal-qalb. Meta IMFINZI jintuża flimkien ma' medicina oħra kontra l-kanċer (olaparib), għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm jista' jkun sinjal ta' "aplasija pura ta' ċelluli ħomor" (PRCA), kundizzjoni li fiha ma jiġux prodotti ċelluli ħomor tad-demmm, jew "anemija emolitika awto-immuni" (AIHA), tqassim eċċessiv ta' ċelluli ħomor tad-demmm.

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 oġġla 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 tiehu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tiehu 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.

Treddigh

- 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-halib tas-sider tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

IMFINZI fih Polysorbate 80

Din il-mediċina fiha 2 mg ta' polysorbate 80 f'kull 10 ml ta' konċentrat li huwa ekwivalenti għal 0.2 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif tinghata IMFINZI

IMFINZI ser jinghatalek 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' jinghata flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer.
- Meta IMFINZI jinghata flimkien ma' tremelimumab u kimoterapija għall-kanċer tal-pulmun tiegħek, l-ewwel se tinghata tremelimumab segwit minn IMFINZI imbagħad kimoterapija.
- Meta IMFINZI jinghata flimkien ma' kimoterapija għall-kanċer tal-pulmun tiegħek jew kanċer endometrijali, l-ewwel se tinghata IMFINZI segwit minn kimoterapija.
- Meta IMFINZI jinghata flimkien ma' tremelimumab għall-kanċer tal-fwied tiegħek, l-ewwel se tinghata tremelimumab segwit minn IMFINZI.
- Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' taġħrif 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 hafna li ma taqbiżx doża ta' din il-mediċina.
- Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-kura tiegħek, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tiehu IMFINZI, jista' jkollok xi effetti sekondarji serji (ara sezzjoni 2).

Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ghejjin, li gew irrappurtati fi studji klinici b'pazjenti li rievew IMFINZI wahdu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passagg respiratorju
- glandola tat-tirojde attive nnieqes li tista' tikkawza ghejja jew gwadann fil-piz
- soghla
- dijarea
- ugigh fl-istonku
- raxx tal-gilda jew hakk
- ugigh fil-gogi (artralgi)
- deni

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)

- infezzjonijiet serji tal-pulmun (pnewmonja)
- mard bhall-influenza
- infjammazzjoni fungali fil-halq
- infezzjonijiet tas-sniien u tat-tessut artab tal-halq
- glandola tat-tirojde attiva zzejjed li tista' tikkawza tahbit tal-qalb mghaggel jew telf fil-piz
- infjammazzjoni tal-pulmoni (pulmonite)
- vuçi maħnuqa (disfonija)
- infjammazzjoni tal-fwied li tista' tikkawza nawsja jew thossok inqas bil-guħ (epatite)
- testijiet anormali tal-fwied (żieda fl-aspartataminotransferazi, żieda fl-aspartataminotransferazi)
- gharaq billejl
- ugigh fil-muskoli (mijalgija)
- testijiet anormali tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina fid-demmm)
- ugigh meta tghaddi l-awrina (disurja)
- nefha tas-saqajn (edema periferali)
- reazzjoni għall-infuzjoni tal-medicina li tista' tikkawza deni jew fwawar

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100)

- ghadd baxx ta' pjastrini fid-demmm ikkawzat minn reazzjoni immuni (trombocitopenija immuni)
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (tirojdite)
- sekrezzjoni mnaqqsa tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali li tista' tikkawza gheja
- funzjoni mhux attiva bizzejjed tal-glandola pitwitarja; infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja
- kundizzjoni li twassal għal livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm (diabete mellitus tat-tip 1)
- kundizzjoni li fiha l-muskoli jsiru dgħajfa u jkun hemm gheja f'daqqa tal-muskoli (mijastenja gravi)
- infjammazzjoni tal-mohħ (encefalite)
- infjammazzjoni tal-qalb (mijokardite)
- cikatriçi tat-tessut tal-pulmun
- infjammazzjoni tal-musrana jew tal-intestina (kolite)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- infjammazzjoni tal-gilda (dermatite)
- irqajja' homor, bil-hakk, nixfin u bil-qoxra ta' gilda mhaxxna (psorjażi)
- infafet tal-gilda (pemfigojde)
- infjammazzjoni tal-muskolu (mijożite)
- infjammazzjoni tal-gogi (artrite medjata mill-immunità)

- infjammazzjoni tal-kliwi (nefrite) li tista' tikkawża tnaqqis fl-ammont tal-awrina tiegħek

Rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000)

- dijabete insipidus
- infjammazzjoni tal-ghajnejn (uveite)
- infjammazzjoni tal-membrana madwar is-sinsla tad-dahar u l-moħħ (meningite)
- marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiħ fl-istonku, dijarea, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)
- infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża uġiħ jew ebusija (polimijalgja rewmatika)
- infjammazzjoni tal-muskoli u l-vini (polimijożite)
- nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)

Effetti sekondarji ohra li ġew irrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa (ma jistghux jiġu stmati mid-data disponibbli)

- infjammazzjoni tan-nervituri (sindrome ta' Guillain-Barré)
- infjammazzjoni ta' parti mill-korda spinali (majelite trasversali)

L-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin wara t-tehid 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 jistghu jvarjaw skont l-aġenti kimoterapewtiċi riċevuti):

Komuni hafna (jistghu 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 fid-demm
- dardir, rimettar, stitikezza
- telf ta' xagħar
- thossok inqas bil-ġuħ
- thossok għajjen jew dgħajjef
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnmnim, dgħjufija, tnmnim jew uġiħ minn hruq tad-dirghajn u r-riġlejn (newropatija periferali)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10)

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

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm, ċelluli bojod tad-demm, u plejtlits (pancitopenja)

L-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin wara t-tehid 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 jistghu jvarjaw skont l-aġenti kimoterapewtiċi li jingħataw):

Komuni hafna (jistghu 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 fid-demm
- thossok inqas bil-ġuħ
- nawsja, rimettar; stitikezza
- telf ta' xagħar
- thossok għajjen jew dgħajjef

Komuni (jistghu 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 (pancitopenija)
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnmnim, dgħjufija, tingiż jew ħruq li jwegġa' fid-driegħajn u r-riglejn (newropatija periferali)
- infjammazzjoni tal-ħalq u tax-xofftejn (stomatite)
- testijiet mhux normali tal-funzjoni tal-frixa

Effetti sekondarji ohra li ġew rrappurtati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- toqba fil-musrana (perforazzjoni intestinali)

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- testijiet tal-funzjoni tal-frixa anormali

Effetti sekondarji ohra 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-tehid ta' IMFINZI wahdu 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 hafna (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' pjastrini fid-demm
- thossok inqas bil-ġuħ
- infjammazzjoni tan-nervituri li tikkawża tnmnim, dgħjufija, tnmnim jew uġiġħ bi ħruq fid-dirġħajn u fir-riglejn (newropatija periferali)
- dardir; rimettar; stitikezza
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- bidliet fit-togħma tal-ikel (disġwesja)
- qtugħ ta' nifs (dispnea)
- infjammazzjoni tal-ħalq jew tax-xufftejn (stomatite)
- telf ta' xagħar
- thossok għajjen(a) jew dgħajjef/dgħajfa

Komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm bid-deni (newtropenja deni)
- livelli baxxi ta' limfoċiti, tip ta' ċelluli bojod tad-demm
- reazzjonijiet allergiċi
- indigestjoni jew ħruq fl-istonku (dispepsja)
- embolu tad-demm f'vina profonda, normalment fir-rigel (trombozi fil-vini) li jista' jikkawża sintomi bħal uġiġħ jew nefha tar-riglejn
- nuqqas ta' produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm (aplasja pura taċ-ċelluli ħomor) li jistgħu jikkawżaw sintomi bħal qtugħ ta' nifs, gheja, gilda pallida jew taħbit mgħaġġel tal-qalb

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

- numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm, ċelluli bojod tad-demmm, u plejtlits (panċitopenja)

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji mnizzla 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 mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

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-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina 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 frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frizja.

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

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

Taħżinx xi proporzjon mhux użat tas-soluzzjoni għall-infużjoni biex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott medicinali 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 ohra

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-ohra huma: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, trehalose dihydrate, polisorbat 80 (E 433), 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-Tqeghid 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-medicina, 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 AstraZeneca Lietuva
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
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Suomi/Finland

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

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-ahhar f' .

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

It-tagħrif li jmiss qed jinghata 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.
- Thawwadx 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 glukozju 50 mg/ml (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni, biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali li tvarja minn 1 sa 15 mg/ml. Hallat is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni bil-mod.
- Ladarba jiġi dilwit, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement. Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex titpoġġa fil-frیža. 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 immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, 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 aseptiċi kkontrollati u validati.
- Jekk jinżammu fi friġġ, il-boroż intravenużi għandhom jithallew joqogħdu f'temperatura ambjentali qabel l-użu. Agħti s-soluzzjoni tal-infużjoni għol-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 ohra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.
- IMFINZI huwa doża waħda. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jithalla 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-ligijiet lokali.