

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMFINZI 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di durvalumab. Un flaconcino da 2,4 ml di concentrato contiene 120 mg di durvalumab. Un flaconcino da 10 ml di concentrato contiene 500 mg di durvalumab. Durvalumab è prodotto in cellule di mammiferi (ovaio di criceto cinese) mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile). Soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a opalescente, priva di particelle visibili. La soluzione ha un pH di circa 6,0 ed una osmolalità di circa 400 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IMFINZI è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino (vedere paragrafo 5.1). IMFINZI in combinazione con etoposide e carboplatino o cisplatino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro. **Test per PD-L1 per pazienti con NSCLC localmente avanzato.** I pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermato da un test validato (vedere paragrafo 5.1). **Posologia.** La dose raccomandata per IMFINZI in monoterapia e IMFINZI in combinazione con chemioterapia è presentata nella Tabella 1. IMFINZI è somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 1 ora.

Tabella 1. Dose raccomandata di IMFINZI

Indicazione	Dose raccomandata di IMFINZI	Durata della terapia
NSCLC localmente avanzato	10 mg/kg ogni 2 settimane o 1500 mg ogni 4 settimane ^a	Fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o un massimo di 12 mesi ^b
ES-SCLC	1500 mg ^c in combinazione con chemioterapia ^{d,e} ogni 3 settimane (21 giorni) per 4 cicli, seguiti da 1500 mg ogni 4 settimane in monoterapia	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile

^a I pazienti con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a IMFINZI 10 mg/kg ogni 2 settimane o 20 mg/kg ogni 4 settimane in monoterapia fino a quando il peso non supera i 30 kg. ^b Si raccomanda di continuare il trattamento nei pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione di malattia fino a che la progressione di malattia venga confermata. ^c I pazienti con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg in combinazione con chemioterapia ogni 3 settimane (21 giorni) per 4 cicli, seguito da 20 mg/kg ogni 4 settimane in monoterapia fino a quando il peso non supera i 30 kg. ^d Somministrare IMFINZI prima della chemioterapia nel corso dello stesso giorno. ^e Quando IMFINZI viene somministrato in combinazione con la chemioterapia, fare riferimento alle informazioni prescrittive di etoposide e carboplatino o cisplatino per le indicazioni sul dosaggio.

Non è raccomandato l'aumento o la riduzione delle dosi. Può essere necessario sospendere la dose o interrompere permanentemente il trattamento in base alla sicurezza ed alla tollerabilità individuali. Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-mediate sono descritte nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2. Modifiche del trattamento raccomandate per IMFINZI e raccomandazioni riguardanti la gestione del trattamento

Reazioni avverse	Severità ^a	Modifica del trattamento con IMFINZI	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato
Polmonite/malattia polmonare interstiziale immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento	Somministrare 1-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose

Reazioni avversa	Severità ^a	Modifica del trattamento con IMFINZI	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato
Epatite immuno-mediata	Grado 2 con ALT o AST >3-5 x ULN e/o bilirubina totale >1,5-3 x ULN	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 con AST o ALT >5-≤8 x ULN o bilirubina totale >3-≤5 x ULN		
	Grado 3 con AST o ALT >8 x ULN o bilirubina totale >5 x ULN	Interrompere permanentemente il trattamento	
	ALT o AST concomitante >3 x ULN e bilirubina totale >2 x ULN con nessun'altra causa		
Colite o diarrea immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento	
Ipertiroidismo immuno-mediato, tiroidite	Grado 2-4	Sospendere la dose finché il paziente non è clinicamente stabile	Trattamento sintomatico, vedere paragrafo 4.8
Ipotiroidismo immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica	Iniziare la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei come indicato clinicamente
Insufficienza surrenalica o ipofisite/ ipopituitarismo immuno-mediate	Grado 2-4	Sospendere la dose finché il paziente non è clinicamente stabile	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose, e la terapia ormonale sostitutiva come indicato clinicamente
Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato	Grado 2-4	Nessuna modifica	Iniziare il trattamento con insulina come indicato clinicamente
Nefrite immuno-mediata	Grado 2 con creatinina sierica >1,5-3 x (ULN o basale)	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 con creatinina sierica >3 x basale o >3-6 x ULN; Grado 4 con creatinina sierica >6 x ULN	Interrompere permanentemente il trattamento	
Eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (compreso il pemfigoide)	Grado 2 per >1 settimana	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3		
	Grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento	
Miocardite immuno-mediata	Grado 2	Sospendere la dose ^b	Iniziare il trattamento con 2-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 3 o 4, o qualsiasi Grado con biopsia positiva	Interrompere permanentemente il trattamento	
Miosite/polmiosite immuno-mediate	Grado 2 o 3	Sospendere la dose ^c	Iniziare il trattamento con 1-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento	
Reazioni correlate all'infusione	Grado 1 o 2	Interrompere l'infusione o rallentare la velocità di infusione	Si possono prendere in considerazione premedicazioni per la profilassi di successive reazioni da infusione
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento	
Infezione	Grado 3 o 4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica	
Altre reazioni avverse immuno-mediate	Grado 3	Sospendere la dose	Prendere in considerazione di somministrare una dose iniziale compresa tra 1 mg/kg/giorno e 4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi diminuire la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento ^d	

^a Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi, Versione 4.03. ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; ULN: limite superiore della norma.

^b Se non si verifica alcun miglioramento dai 3 ai 5 giorni, nonostante i corticosteroidi, iniziare prontamente una terapia immunosoppressiva addizionale. Alla risoluzione dei sintomi (Grado 0), deve essere iniziata una riduzione graduale dei corticosteroidi e continuata per almeno 1 mese, periodo oltre il quale il trattamento con IMFINZI può essere ripreso, sulla base della valutazione clinica. ^c Interrompere permanentemente il trattamento con IMFINZI se la reazione avversa non si risolve a Grado ≤1 entro 30 giorni o se si manifestano segni di insufficienza respiratoria. ^d Per la miastenia gravis, in caso di segni di debolezza muscolare o insufficienza respiratoria, occorre interrompere permanentemente il trattamento con IMFINZI.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere eziologie alternative. Considerare di aumentare la dose dei corticosteroidi e/o usare immunosoppressori sistemici addizionali in caso di peggioramento o mancato miglioramento. Dopo il miglioramento a Grado ≤1, una sospensione graduale dei corticosteroidi deve essere iniziata e continuata per almeno 1 mese. Dopo la sospensione graduale, il trattamento con IMFINZI può essere ripreso entro 12 settimane se le reazioni avverse sono migliorate a Grado ≤1 e la dose dei corticosteroidi è stata ridotta a ≤10 mg di prednisone o equivalente al giorno.

Il trattamento con IMFINZI deve essere permanentemente interrotto per reazioni avverse immuno-mediate ricorrenti di Grado 3 o 4 (severe o che mettono in pericolo la vita). Per le reazioni avverse non immuno-mediate, considerare di sospendere IMFINZI per reazioni avverse di Grado 2 e 3 fino al Grado ≤1 o fino al basale. Il trattamento con IMFINZI deve essere interrotto per reazioni avverse di Grado 4 (con l'eccezione di anomalie di laboratorio di Grado 4, la cui decisione di interruzione del trattamento deve essere basata su segni/sintomi clinici concomitanti e sulla base di una valutazione clinica). **Popolazioni speciali. Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di IMFINZI nei

bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Anziani.** Nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.1). I dati sui pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati. **Compromissione renale.** Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMFINZI nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in tale popolazione (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione epatica.** I dati sui pazienti con compromissione epatica moderata e severa sono limitati. Per il minore coinvolgimento epatico nella clearance di durvalumab non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMFINZI nei pazienti con compromissione epatica poiché non è prevista alcuna differenza di esposizione (vedere paragrafo 5.2). **Modo di somministrazione.** IMFINZI è per uso endovenoso. Deve essere somministrato come soluzione per infusione endovenosa nell'arco di 1 ora (vedere paragrafo 6.6). Per le istruzioni riguardanti la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità. Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere indicati chiaramente. **Polmonite immuno-mediata.** Polmonite o malattia polmonare interstiziale immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, sono state osservate nei pazienti in trattamento con IMFINZI. L'insorgenza di polmonite da radiazioni è osservata frequentemente nei pazienti sottoposti a radioterapia al polmone e la manifestazione clinica della polmonite e della polmonite da radiazioni è molto simile. Nello studio PACIFIC, nei pazienti che avevano completato il trattamento con almeno 2 cicli di chemioradioterapia concomitante entro 1-42 giorni prima dell'inizio dello studio, sono stati riportati casi di polmonite o polmonite da radiazioni in 161 (33,9%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e 58 (24,8%) nel gruppo placebo, compresi eventi di Grado 3 (3,4% vs. 3,0%) e Grado 5 (1,1% vs. 1,7%) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare la comparsa di segni e sintomi di polmonite o polmonite da radiazioni. Il sospetto di polmonite deve essere confermato attraverso immagini radiografiche e l'esclusione di altre infezioni ed eziologie correlate alla malattia, e gestito come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Epatite immuno-mediata.** Epatite immuno-mediata, definita dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di un'eziologia alternativa chiara, è stata osservata nei pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità epatica prima di iniziare la terapia, periodicamente durante il trattamento con IMFINZI e secondo quanto indicato in base alla valutazione clinica. L'epatite immuno-mediata deve essere gestita come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Colite immuno-mediata.** Colite o diarrea immuno-mediate, definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, è stata osservata nei pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di colite o diarrea e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Endocrinopatie immuno-mediate. Ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediata.** L'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo e la tiroidite immuno-mediate sono stati osservati in pazienti in trattamento con IMFINZI e l'ipotiroidismo può insorgere in seguito all'ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità tiroidea prima di iniziare la terapia e periodicamente durante il trattamento con IMFINZI, secondo quanto indicato in base alla valutazione clinica. L'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo e la tiroidite immuno-mediate devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Insufficienza surrenalica immuno-mediata.** Insufficienza surrenalica immuno-mediata è stata osservata in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di insufficienza surrenalica. In caso di insufficienza surrenalica sintomatica, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato.** Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato è stato osservato in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi

di diabete mellito di tipo 1. In caso di diabete mellito di tipo 1 sintomatico, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Ipfosite/ipopituitarismo immuno-mediato.** Ipfosite o ipopituitarismo immuno-mediato sono stati osservati in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di ipofosite o ipopituitarismo. In caso di ipofosite o ipopituitarismo sintomatici, i pazienti devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Nefrite immuno-mediata.** Nefrite immuno-mediata, definita dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, è stata osservata in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare risultati anomali dei test della funzionalità renale prima di iniziare la terapia, periodicamente durante il trattamento con IMFINZI e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Eruzione cutanea immuno-mediata.** Eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (compreso il pemfigoide), definite dalla necessità di usare corticosteroidi sistemici e dall'assenza di una chiara eziologia alternativa, sono state osservate in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con inibitori PD-1 sono stati riportati casi di Sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi tossica epidermica. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di eruzione cutanea o dermatite e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Altre reazioni avverse immuno-mediate.** In considerazione del meccanismo d'azione di IMFINZI, possono insorgere altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate. Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state osservate in pazienti trattati in monoterapia con IMFINZI: miastenia gravis, miocardite, miosite, polimiosite, meningite, encefalite, sindrome di Guillain-Barré e trombocitopenia immune. Sono stati riportati eventi di pancreatite in pazienti inclusi nel programma dello studio clinico. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi e devono essere gestiti come raccomandato per le altre reazioni avverse immuno-mediate, nel paragrafo 4.2. **Reazioni correlate all'infusione.** I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione. Sono state segnalate reazioni severe correlate all'infusione in pazienti in trattamento con IMFINZI (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite come raccomandato nel paragrafo 4.2. **Pazienti esclusi dagli studi clinici.** Sono stati esclusi dagli studi clinici i pazienti che presentavano le seguenti patologie: un punteggio basale del Performance Status secondo i criteri ECOG ≥ 2 ; una malattia autoimmune attiva o precedentemente documentata entro 2 anni dall'inizio della sperimentazione; anamnesi positiva per immunodeficienza; anamnesi per reazioni avverse immuno-mediate severe; patologie che hanno richiesto l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/giorno di prednisone o equivalente); malattie intercorrenti incontrollate; tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o pazienti che avevano ricevuto una vaccinazione con vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento con IMFINZI. In assenza di dati, durvalumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio per ogni singolo soggetto. La sicurezza dell'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) concomitante con IMFINZI in pazienti affetti da ES-SCLC non è nota.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici o immunosoppressori prima di iniziare durvalumab, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/giorno di prednisone o equivalente), non è raccomandato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di durvalumab. Tuttavia, corticosteroidi sistemici o altri immunosoppressori possono essere utilizzati dopo aver iniziato durvalumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati condotti studi farmacocinetici (PK) ufficiali di interazioni farmacologiche con durvalumab. Dato che le vie primarie di eliminazione di durvalumab sono il catabolismo proteico attraverso il sistema reticoloendoteliale o la disponibilità target-mediata, non sono previste interazioni farmacologiche metaboliche. La farmacocinetica (PK) dell'interazione farmaco-farmaco tra durvalumab e la chemioterapia è stata valutata nello studio CASPIAN e ha dimostrato che un trattamento concomitante con durvalumab non ha avuto alcun effetto sulla PK di etoposide, carboplatino o cisplatino. Inoltre, sulla base dell'analisi della PK di popolazione, il trattamento con chemioterapia concomitante non ha avuto un effetto significativo sulla PK di durvalumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile. Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con durvalumab e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di durvalumab. **Gravidanza.** I dati relativi all'uso di durvalumab in donne in gravidanza non esistono. In base al suo meccanismo d'azione, durvalumab può avere un impatto potenziale sul mantenimento della gravidanza e, in un modello murino di gravidanza allogenica, è stato riscontrato che l'interruzione della segnalazione di PD-L1 dà luogo ad un aumento di perdite fetali. Studi condotti su animali con durvalumab non indicano alcuna forma di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che l'IgG1 umana attraversa la barriera placentare e il trasferimento di durvalumab nella placenta è stato confermato in studi condotti su animali. Durvalumab quando somministrato durante la gravidanza può causare danno fetale, pertanto durvalumab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di durvalumab. **Allattamento.** Non è noto se durvalumab sia escreto nel latte materno. Dati tossicologici disponibili, ricavati in scimmie cynomolgus, hanno mostrato livelli bassi di durvalumab nel latte materno al giorno 28 dopo la nascita (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, gli anticorpi possono essere escreti nel latte materno, ma il potenziale di assorbimento e danno nel neonato non sono noti. Tuttavia, non può essere escluso un potenziale rischio per il lattante. Una decisione deve essere presa: se interrompere l'allattamento, interrompere la terapia o astenersi dalla terapia con durvalumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. **Fertilità.** Non sono disponibili dati sui potenziali effetti di durvalumab sulla fertilità nell'uomo o negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durvalumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza. La sicurezza di IMFINZI come monoterapia si basa sui dati aggregati di 3006 pazienti con diversi tipi di tumore. IMFINZI è stato somministrato a una dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane o 20 mg/kg ogni 4 settimane. Le reazioni avverse più frequenti (>10%) sono state tosse/tosse produttiva (21,5%), diarrea (16,3%), eruzione cutanea (16,0%), piressia (13,8%), infezione delle alte vie aeree respiratorie (13,5%), dolore addominale (12,7%), prurito (10,8%) e ipotiroidismo (10,1%). La sicurezza di IMFINZI somministrato in combinazione con chemioterapia si basa su dati in 265 pazienti con SCLC. IMFINZI è stato somministrato a una dose di 1500 mg ogni 3 settimane in combinazione con chemioterapia seguita da monoterapia ogni 4 settimane. Le reazioni avverse più frequenti (>20%) sono state neutropenia (48,7%), anemia (38,5%), nausea (33,6%), stanchezza (32,1%), alopecia (31,3%), trombocitopenia (21,1%) e leucopenia (20,0%). **Tabella delle reazioni avverse.** La Tabella 3 riporta l'incidenza delle reazioni avverse nei dati aggregati di sicurezza della monoterapia e nei pazienti trattati con IMFINZI in combinazione con chemioterapia nello studio CASPIAN. Le reazioni avverse al farmaco sono riportate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classe di sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine decrescente di frequenza. La categoria corrispondente di frequenza per ogni ADR è definita come: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco osservate in pazienti trattati con IMFINZI in monoterapia e IMFINZI in combinazione con chemioterapia

	IMFINZI in monoterapia			IMFINZI combinato con chemioterapia		
	Qualsiasi Grado (%)	Grado 3-4 (%)		Qualsiasi Grado (%)	Grado 3-4 (%)	
Infezioni ed infestazioni						
Infezione delle alte vie aeree respiratorie ^a	Molto comune	13,5	0,2	Comune	9,1	0,4
Polmonite ^{b,c}	Comune	8,9	3,5	Comune	5,7	1,9
Candidosi orale	Comune	2,1	0	Non comune	0,8	0
Infezioni dentali e dei tessuti molli del cavo orale ^d	Comune	1,7	<0,1	Comune	1,1	0
Influenza	Comune	1,6	<0,1	Non comune	0,4	0
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Neutropenia ^e				Molto comune	48,7	29,1
Anemia				Molto comune	38,5	9,1
Trombocitopenia ^f				Molto comune	21,1	6,8
Leucopenia ^g				Molto comune	20,0	7,9
Neutropenia febbrile				Comune	6,4	5,3
Pancitopenia				Comune	3,0	1,5
Trombocitopenia immune	Raro	<0,1	<0,1			
Patologie endocrine						
Ipotiroidismo ^h	Molto comune	10,1	0,2	Comune	9,4	0
Iperitiroidismo ⁱ	Comune	4,6	0	Comune	9,8	0
Tiroidite ^j	Non comune	0,8	<0,1	Comune	1,5	0
Insufficienza surrenalica	Non comune	0,6	<0,1	Comune	1,1	0
Diabete mellito di tipo 1	Raro	<0,1	<0,1	Non comune	0,8	0,8
Ipfosite/Ipopituitarismo	Raro	<0,1	<0,1			
Diabete insipido	Raro	<0,1	<0,1			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Calo dell'appetito				Molto comune	18,1	0,8
Patologie del Sistema Nervoso						
Miastenia gravis	Raro ^k	<0,1				
Encefalite non infettiva ^l	Non noto					
Meningite ^m	Raro	<0,1	<0,1			
Sindrome di Guillain-Barré	Non noto					

	IMFINZI in monoterapia			IMFINZI combinato con chemioterapia		
	Qualsiasi Grado (%)	Grado 3-4 (%)		Qualsiasi Grado (%)	Grado 3-4 (%)	
Patologie cardiache						
Miocardite	Raro	<0,1	<0,1			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						
Tosse/Tosse produttiva	Molto comune	21,5	0,4	Molto comune	14,7	0,8
Polmonite ^b	Comune	3,8	0,9	Comune	2,6	0,8
Disfonia	Comune	3,1	<0,1	Non comune	0,8	0
Malattia polmonare interstiziale	Non comune	0,6	0,1	Non comune	0,8	0
Patologie gastrointestinali						
Diarrea	Molto comune	16,3	0,6	Comune	9,8	1,1
Dolore addominale ^a	Molto comune	12,7	1,8	Comune	8,7	0,4
Colite ^o	Non comune	0,9	0,3	Non comune	0,8	0
Nausea				Molto comune	33,6	0,4
Stitichezza				Molto comune	16,6	0,8
Vomito				Molto comune	14,7	0
Stomatite ^p				Comune	6,0	0,4
Patologie epatobiliari						
Aspartato aminotransferasi aumentata o Alanina aminotransferasi aumentata ^q	Comune	8,1	2,3	Comune	8,7	1,9
Epatite ^{c,r}	Non comune	0,8	0,4	Comune	1,9	1,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Eruzione cutanea ^s	Molto comune	16,0	0,6	Comune	9,4	0
Prurito ^t	Molto comune	10,8	<0,1	Comune	7,5	0
Sudorazione notturna	Comune	1,6	<0,1	Non comune	0,4	0
Dermatite	Non comune	0,7	<0,1	Comune	1,5	0
Alopecia				Molto comune	31,3	1,1
Pemfigoide ^u	Raro	<0,1	0			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						
Mialgia	Comune	5,9	<0,1	Comune	3,4	0
Miosite	Non comune	0,2	<0,1			
Polimiosite	Raro ^v	<0,1	<0,1			
Patologie renali e urinarie						
Aumento della creatinina ematica	Comune	3,5	<0,1	Comune	1,9	0
Disuria	Comune	1,3	0	Comune	1,9	0
Nefrite ^w	Non comune	0,3	<0,1			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Piressia	Molto comune	13,8	0,3	Comune	8,3	0
Edema periferico ^x	Comune	9,7	0,3	Comune	6,4	0,8
Stanchezza ^y				Molto comune	32,1	3,4
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura						
Reazione correlata all'infusione ^z	Comune	1,6	0,2	Comune	1,9	0,4

^a Include laringite, nasofaringite, ascesso peritonsillare, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheobronchite e infezioni delle alte vie aeree respiratorie. ^b Include infezione polmonare, polmonite da *pneumocystis jirovecii*, polmonite, polmonite da adenovirus, polmonite batterica, polmonite da citomegalovirus, polmonite da *haemophilus*, polmonite pneumococcica, polmonite streptococcica, polmonite da candida e polmonite legionella. ^c Include esito fatale. ^d Include gengivite, infezione del cavo orale, periodontite, pulpite dentale, ascesso dentale e infezione dentale. ^e Include neutropenia e diminuzione della conta dei neutrofili. ^f Include trombocitopenia e diminuzione della conta piastrinica. ^g Include leucopenia e diminuzione della conta dei globuli bianchi. ^h Include ipotiroidismo autoimmune e ipotiroidismo. ⁱ Include ipertiroidismo e malattia di Basedow. ^j Include tiroidite autoimmune, tiroidite e tiroidite subacuta. ^k La frequenza riportata da studi clinici promossi da AstraZeneca al di fuori dell'insieme di dati aggregati è rara, senza eventi di Grado >2. ^l Include encefalite autoimmune ed encefalite. ^m Include meningite e meningite non infettiva. ⁿ Include dolore addominale, dolore all'addome inferiore, dolore all'addome superiore e dolore al fianco. ^o Include colite, enterite, enterocolite e proctite. ^p Include stomatite e infiammazione delle mucose. ^q Include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati e transaminasi aumentate. ^r Include epatiti, epatite autoimmune, epatite tossica, danno epatocellulare, epatite acuta, epatotossicità ed epatite immuno-mediata. ^s Include rash eritematoso, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash papulare, rash pruriginoso, rash pustoloso, eritema, eczema ed eruzione cutanea. ^t Include prurito generalizzato e prurito. ^u Include pemfigoide, dermatite bollosa e pemfigo. In sperimentazioni completate e in corso, la frequenza riportata è non comune. ^v È stata osservata polimiosite (fatale) in un paziente trattato con IMFINZI in uno studio clinico sponsorizzato in corso al di fuori dell'insieme dei dati aggregati: rara in qualsiasi grado, rara in Grado 3 o 4 o 5. ^w Include nefrite autoimmune, nefrite tubulo-interstiziale, nefrite, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranosa. ^x Include edema periferico e gonfiore periferico. ^y Include stanchezza e astenia. ^z Include reazione correlata all'infusione e orticaria con esordio il giorno della somministrazione o 1 giorno dopo la somministrazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate. IMFINZI è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriate terapia medica o la sospensione di IMFINZI. I dati riportati di seguito per reazioni avverse immuno-mediate rispecchiano il database di sicurezza combinato di 3006 pazienti inclusi nello studio PACIFIC e studi aggiuntivi in pazienti con vari tumori solidi, in indicazioni per le quali durvalumab non è approvato. In tutti gli studi, IMFINZI è stato somministrato a una dose pari a 10 mg/kg ogni 2 settimane, 20 mg/kg ogni 4 settimane o 1500 mg ogni 3 o 4 settimane. Sono presentati i dettagli relativi alle reazioni avverse per IMFINZI quando viene somministrato in combinazione con chemioterapia se si osservano differenze clinicamente rilevanti rispetto a IMFINZI in monoterapia. Le linee-guida per la gestione di tali reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Polmonite immuno-mediata. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia (n=3006 tipi di tumori multipli), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 107 (3,6%) pazienti, compresi Grado 3 in 23 (0,8%) pazienti, Grado 4 in 2 (<0,1%) pazienti e Grado 5 in 6 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (range: 2-785 giorni). Sessantaquattro pazienti su 107 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e 2 pazienti hanno ricevuto anche infliximab e 1 paziente ha ricevuto anche ciclosporina. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 38 pazienti. La risoluzione si è verificata in 58 pazienti. La polmonite immuno-mediata si è manifestata più frequentemente nei pazienti reclutati nello studio PACIFIC che avevano completato la chemioradioterapia concomitante entro 1-42 giorni prima dell'inizio dello studio (10,7%), rispetto a quanto riscontrato nei pazienti inclusi nel database di sicurezza combinato (2,2%). Nello studio PACIFIC (n=475 nel braccio di trattamento con IMFINZI e n=234 nel braccio di trattamento con placebo) la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 51 (10,7%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e in 16 (6,8%) pazienti nel gruppo placebo, compresi Grado 3 in 8 (1,7%) pazienti trattati con IMFINZI vs. 6 (2,6%) pazienti nel gruppo trattato con placebo e Grado 5 (fatale) in 4 (0,8%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI vs. 3 (1,3%) pazienti nel gruppo trattato con il placebo. Il tempo mediano all'insorgenza nel gruppo trattato con IMFINZI è stato di 53 giorni (range: 1-341 giorni) vs. 55,5 giorni (range: 0-231 giorni) nel gruppo placebo. Nel gruppo trattato con IMFINZI, 44 pazienti su 51 hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 28 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno), e 2 pazienti hanno ricevuto anche infliximab. Nel gruppo placebo, 11 pazienti su 16 hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 9 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). La risoluzione si è verificata in 27 pazienti del gruppo di trattamento con IMFINZI vs. 6 nel gruppo placebo.

Epatite immuno-mediata. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 36 (1,2%) pazienti, compresi Grado 3 in 19 (0,6%) pazienti, Grado 4 in 1 (<0,1%) paziente e Grado 5 (fatale) in 2 (<0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 67 giorni (range: 7-333 giorni). Venticinque pazienti su 36 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Due pazienti hanno ricevuto anche micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 7 pazienti. La risoluzione si è verificata in 22 pazienti.

Colite immuno-mediata. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la colite o la diarrea immuno-mediate si sono manifestate in 52 (1,7%) pazienti, compresi Grado 3 in 9 (0,3%) pazienti e Grado 4 in 2 (<0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 73 giorni (range: 1-394 giorni). Trentaquattro pazienti su 52 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha ricevuto anche infliximab e 1 paziente ha ricevuto anche micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 9 pazienti. La risoluzione si è verificata in 39 pazienti.

Endocrinopatie immuno-mediate.

Ipotiroidismo immuno-mediato. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipotiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 222 (7,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 4 (<0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (range: 1-562 giorni). Dei 222 pazienti, 218 hanno ricevuto la terapia ormonale sostitutiva, 5 pazienti

hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) per ipotiroidismo immuno-mediato, seguito dalla terapia ormonale sostitutiva. Nessun paziente ha interrotto il trattamento con IMFINZI a causa di ipotiroidismo immuno-mediato.

Ipertiroidismo immuno-mediato. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipertiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 43 (1,4%) pazienti e non sono stati registrati casi di Grado 3 o 4. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 43 giorni (range: 1-196 giorni). 39 pazienti su 43 hanno ricevuto una terapia medica (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcioantagonista o beta-bloccante), 11 pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 4 pazienti su 11 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi sistemici (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha interrotto il trattamento con IMFINZI a causa di ipertiroidismo. La risoluzione si è verificata in 35 pazienti. Diciotto pazienti hanno manifestato ipotiroidismo in seguito a ipertiroidismo.

Tiroidite immuno-mediata. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la tiroidite immuno-mediata si è manifestata in 11 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (<0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 41 giorni (range: 14-106 giorni). Degli 11 pazienti, 9 pazienti hanno ricevuto una terapia ormonale sostitutiva, 1 paziente ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) seguito da terapia ormonale sostitutiva. Un paziente ha interrotto il trattamento con IMFINZI a causa di tiroidite immuno-mediata. Due pazienti hanno manifestato ipotiroidismo in seguito a tiroidite.

Insufficienza surrenalica immuno-mediata. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'insufficienza surrenalica immuno-mediata si è manifestata in 12 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 3 (<0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 145,5 giorni (range: 20-547 giorni). Tutti i 12 pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici; 4 dei 12 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Nessun paziente ha interrotto il trattamento con IMFINZI a causa di insufficienza surrenalica immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 3 pazienti.

Diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, il diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato si è manifestato in 1 (<0,1%) paziente, (Grado 3). Il tempo all'insorgenza è stato di 43 giorni. Il paziente ha ricevuto una terapia endocrina e ha interrotto il trattamento con IMFINZI a causa di diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato. L'evento si è risolto per il paziente.

Iposfite/ipopituitarismo immuno-mediato. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipofosfite/ipopituitarismo immuno-mediato si è manifestato in 2 (<0,1%) pazienti, entrambi di Grado 3. Il tempo all'insorgenza per gli eventi è stato di 44 giorni e 50 giorni. Entrambi i pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e un paziente ha interrotto il trattamento con IMFINZI a causa di ipofosfite/ipopituitarismo immuno-mediato.

Nefrite immuno-mediata. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la nefrite immuno-mediata si è manifestata in 9 (0,3%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (<0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 87 giorni (range: 29-393 giorni). Sei (0,2%) pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e 1 paziente ha ricevuto anche micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in tutti e 5 i pazienti. La risoluzione si è verificata in 6 pazienti.

Eruzione cutanea immuno-mediata. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'eruzione cutanea o la dermatite immuno-mediate (compreso il pemfigoide) si sono manifestate in 45 (1,5%) pazienti, compreso Grado 3 in 12 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 41 giorni (range: 4-333 giorni). Venti pazienti su 45 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 31 pazienti.

Reazioni correlate all'infusione. Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, reazioni correlate all'infusione si sono manifestate in 49 (1,6%) pazienti, compreso Grado 3 in 5 (0,2) pazienti. Non ci sono stati eventi di Grado 4 o 5.

Risultati anomali degli esami di laboratorio. Nei pazienti trattati con durvalumab in monoterapia, la percentuale dei pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un

risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 2,4% per alanina aminotransferasi aumentata; 3,6% per aspartato aminotransferasi aumentata; 0,5% per creatinina nel sangue aumentata; 5,7% per amilasi aumentata e 5,6% per lipasi aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da \leq ULN a qualsiasi grado $>$ ULN è stata del 18,8% e quella che ha presentato una variazione di TSH dal basale che andava da \geq LLN a qualsiasi grado $<$ LLN è stata del 18,1%. Nei pazienti trattati con durvalumab in combinazione con chemioterapia, la percentuale di pazienti che ha presentato una variazione dal basale a un risultato anomalo degli esami di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 4,9% per alanina aminotransferasi aumentata, 4,6% per aspartato aminotransferasi aumentata, 3,4% per creatinina nel sangue aumentata, 4,8% per amilasi aumentata e 8,1% per lipasi aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da \leq ULN a qualsiasi grado $>$ ULN è stata del 17,7% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da \geq LLN a qualsiasi grado $<$ LLN è stata del 31,3%. **Immunogenicità.** L'immunogenicità di IMFINZI come monoterapia si basa su dati aggregati in 2280 pazienti che sono stati trattati con 10 mg/kg di IMFINZI ogni 2 settimane o 20 mg/kg ogni 4 settimane come singolo agente e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA). Sessantanove pazienti (3,0%) sono risultati positivi al test per ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti (nAb) diretti contro durvalumab sono stati rilevati nello 0,5% (12/2280) dei pazienti. La presenza di ADA non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla sicurezza. Il numero di pazienti è insufficiente per determinare l'impatto di ADA sull'efficacia. In base all'analisi PK di popolazione, è prevista un'esposizione leggermente inferiore nei pazienti positivi per ADA; tuttavia, la riduzione dell'esposizione PK è inferiore al 30% confrontata ad un paziente standard e non è considerata clinicamente rilevante. Nello studio CASPIAN, dei 201 pazienti che sono stati trattati con IMFINZI 1500 mg ogni 3 settimane in combinazione con chemioterapia e valutabili per la presenza di ADA, 0 (0%) pazienti sono risultati positivi agli ADA emergenti dal trattamento. L'effetto degli ADA emergenti dal trattamento sulla PK, sulla sicurezza e sull'efficacia clinica di durvalumab non è stato valutabile, poiché nessun campione dei pazienti è risultato positivo agli ADA emergenti dal trattamento con durvalumab. **Anziani.** Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza tra i pazienti anziani (\geq 65 anni) ed i pazienti più giovani. I dati sui pazienti con NSCLC e ES-SCLC di età pari o superiore a 75 anni sono limitati. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sui casi di sovradosaggio con durvalumab. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali. Codice ATC: L01XC28. **Meccanismo d'azione.** L'espressione della proteina ligando 1 della morte cellulare programmata (PD-L1) è una risposta immunitaria adattativa, attraverso la quale i tumori riescono ad eludere la sorveglianza immunitaria e ad evitare l'eliminazione ad opera del sistema immunitario. PD-L1 può essere indotta da segnali infiammatori (ad esempio IFN- γ) e può essere espressa sia su cellule tumorali sia su cellule immunitarie associate al tumore nel microambiente tumorale. PD-L1 blocca la funzione e l'attivazione dei linfociti T attraverso l'interazione con PD-1 e CD80 (B7.1). Legandosi ai suoi recettori, PD-L1 riduce l'attività citotossica dei linfociti T, la proliferazione e la produzione di citochine. Durvalumab è un anticorpo monoclonale, immunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ), interamente umano che blocca selettivamente l'interazione di PD-L1 con PD-1 e CD80 (B7.1). Durvalumab non induce citotossicità

cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC). Il blocco selettivo delle interazioni di PD-L1/PD-1 e PD-L1/CD80 potenzia le risposte immunitarie antitumorali e aumenta l'attivazione dei linfociti T. **Efficacia e sicurezza clinica.** Le dosi di durvalumab di 10 mg/kg ogni 2 settimane o di 1500 mg ogni 4 settimane sono state valutate negli studi clinici su NSCLC e ES-SCLC. Sulla base del modello e della simulazione d'esposizione, delle relazioni di esposizione-sicurezza e dei confronti dei dati di esposizione-efficacia, non sono previste differenze clinicamente significative in termini di efficacia e sicurezza tra le dosi di durvalumab di 10 mg/kg ogni 2 settimane o di 1500 mg ogni 4 settimane. **NSCLC – Studio PACIFIC.** L'efficacia di IMFINZI è stata valutata nello studio PACIFIC, uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, condotto in 713 pazienti con NSCLC localmente avanzato, non resecabile. Questi pazienti avevano completato almeno 2 cicli di chemioterapia definitiva a base di platino in concomitanza con radioterapia nei 1-42 giorni prima dell'inizio dello studio e avevano un Performance Status secondo i criteri ECOG pari a 0 o 1. Il 92% dei pazienti aveva ricevuto una dose totale di 54-66 Gy di radiazioni. Lo studio ha escluso i pazienti con progressione della malattia dopo chemioradioterapia, i pazienti esposti precedentemente a qualsiasi anticorpo anti-PD-1 o anti-PD-L1, i pazienti con una malattia autoimmune attiva o documentata precedentemente entro 2 anni dall'inizio dello studio; un'anamnesi positiva per immunodeficienza; un'anamnesi positiva per gravi reazioni avverse immuno-mediate; patologie che hanno richiesto l'immunosoppressione sistemica, eccetto la dose fisiologica di corticosteroidi sistemici; tubercolosi attiva, epatite B o C, infezione da HIV o i pazienti che hanno ricevuto un vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'inizio del trattamento con IMFINZI. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 al trattamento con 10 mg/kg di IMFINZI (n=476) o 10 mg/kg di placebo (n=237) tramite infusione endovenosa ogni 2 settimane fino a 12 mesi o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia confermata. La randomizzazione era stratificata in base al sesso, età ($<$ 65 anni vs. \geq 65 anni) e stato relativo al fumo di sigaretta (fumatore vs. non-fumatore). Ai pazienti con controllo della malattia a 12 mesi è stata data la possibilità di essere ri-trattati fino alla progressione della malattia. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 8 settimane per i primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dal livello di espressione del PD-L1 nel tumore. Dove disponibili, i campioni di tessuto tumorale archiviati e prelevati prima della chemioradioterapia sono stati testati retrospettivamente per l'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) utilizzando il test immunostochimico (IHC) VENTANA PD-L1 (SP263). Dei 713 pazienti randomizzati, il 63% dei pazienti ha reso disponibile un campione tissutale di qualità e quantità sufficienti per determinare l'espressione di PD-L1 e nel 37% lo stato di PD-L1 non era noto. I dati demografici e le caratteristiche basali della malattia erano ben bilanciati tra i due bracci di trattamento. I dati demografici basali dell'intera popolazione in studio erano i seguenti: uomini (70%), età \geq 65 anni (45%), età \geq 75 anni (8%), etnia bianca (69%), asiatici (27%), altro (4%), fumatore (16%), ex-fumatore (75%), non-fumatore (9%), Performance Status secondo i criteri dell'ECOG pari a 0 (49%), Performance Status secondo i criteri dell'ECOG pari a 1 (51%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: Stadio IIIA (53%), Stadio IIIB (45%), sottogruppi istologici a cellule squamose (46%), non-squamose (54%). Dei 451 pazienti con espressione PD-L1 disponibile, il 67% sono stati TC \geq 1% [PD-L1 TC 1-24% (32%), PD-L1 TC \geq 25% (35%)] e il 33% sono stati TC $<$ 1%. I due endpoints primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) di IMFINZI vs. placebo. Gli endpoints secondari di efficacia includevano la PFS a 12 mesi (PFS 12) e a 18 mesi (PFS 18) dalla randomizzazione ed il tempo trascorso a partire dalla randomizzazione fino alla seconda progressione (PFS2). La PFS è stata valutata da un Comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri RECIST v1.1. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di PFS nel gruppo trattato con IMFINZI, rispetto al gruppo placebo (hazard ratio HR=0,52 [IC al 95%: 0,42-0,65], $p<$ 0,0001). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nel gruppo trattato con IMFINZI, rispetto al gruppo placebo (HR=0,68 [IC al 95%: 0,53-0,87], $p=$ 0,00251). Nell'analisi di follow-up a 4 anni, con un follow-up mediano di 34,2 mesi, IMFINZI ha continuato a dimostrare una migliore OS e PFS rispetto al placebo. I risultati di OS e PFS dell'analisi primaria e dell'analisi di follow-up sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4. Risultati di efficacia nello studio PACIFIC

	Analisi primaria ^a		Analisi di follow-up a 4 anni ^b	
	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)	IMFINZI (n=476)	Placebo (n=237)
OS				
Numero di decessi (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	247 (51,9%)	149 (62,9%)
Mediana (mesi) (IC al 95%)	NR (34,7-NR)	28,7 (22,9-NR)	47,5 (38,4-52,6)	29,1 (22,1-35,1)
HR (IC al 95%)	0,68 (0,53-0,87)		0,71 (0,57-0,88)	
p-value bidirezionale	0,00251			
OS a 24 mesi (%) (IC al 95%)	66,3% (61,7%-70,4%)	55,6% (48,9%-61,3%)	66,3% (61,8%-70,4%)	55,3% (48,6%-61,4%)
p-value	0,005			
OS a 48 mesi (%) (IC al 95%)			49,6% (44,9%-54,1%)	36,3% (30,1%-42,6%)
PFS				
Numero di eventi (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	266 (55,9%)	174 (73,4%)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	16,8 (13,0-18,1)	5,6 (4,6-7,8)	17,2 (12,3-23,8)	5,6 (4,6-7,7)
HR (IC al 95%)	0,52 (0,42-0,65)		0,55 (0,44-0,67)	
p-value	p<0,0001			
PFS a 12 mesi (%) (IC al 95%)	55,9% (51,0%-60,4%)	35,3% (29,0%-41,7%)	55,3% (50,5%-59,8%)	34,4% (28,2%-40,7%)
PFS a 18 mesi (%) (IC al 95%)	44,2% (37,7%-50,5%)	27,0% (19,9%-34,5%)	49,2% (44,3%-53,8%)	27,3% (21,4%-33,5%)
PFS a 48 mesi (%) (IC al 95%)			35,3% (30,3%-40,4%)	19,5% (14,1%-25,7%)
PFS2^c				
PFS2 mediana (mesi) (IC al 95%)	28,3 (25,1-34,7)	17,1 (14,5-20,7)		
HR (IC al 95%)	0,58 (0,46-0,73)			
p-value	p<0,0001			

^a Analisi primaria di PFS al cut-off dei dati del 13 febbraio 2017. Analisi primaria di OS e PFS2 al cut-off dei dati del 22 marzo 2018. ^b Analisi di follow-up di OS e PFS al cut-off dei dati del 20 marzo 2020. ^c PFS2 è definita come il tempo trascorso a partire dalla data di randomizzazione fino alla data della seconda progressione (definita in base alla pratica clinica standard locale) o al decesso. NR: non raggiunta

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS dall'analisi di follow-up a 4 anni sono presentate nelle Figure 1 e 2.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier per l'OS

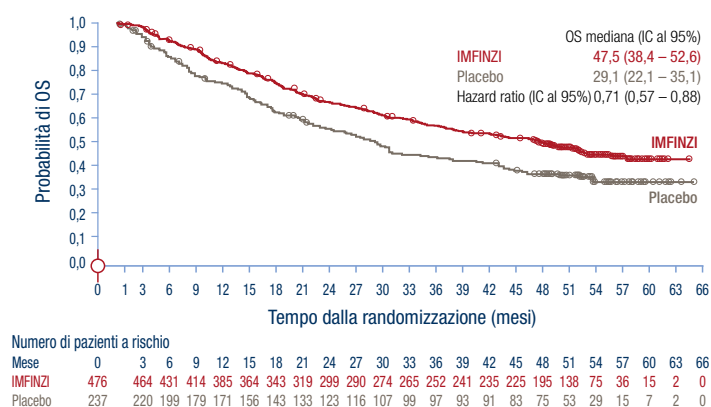
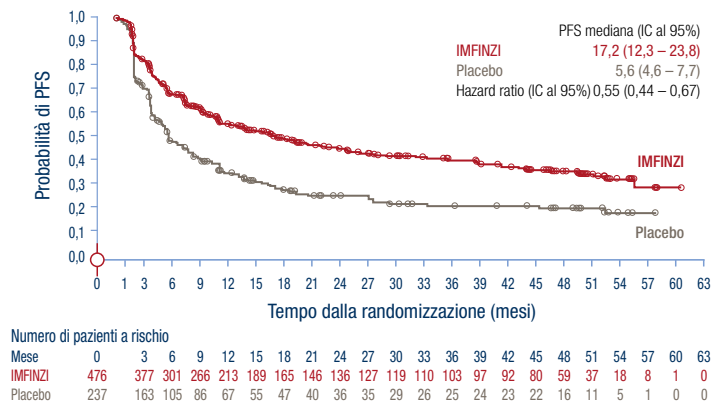


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier per la PFS



I miglioramenti di PFS e di OS rilevati a favore dei pazienti trattati con IMFINZI, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo, sono stati osservati costantemente in tutti i sottogruppi predefiniti analizzati, compresi etnia, età, sesso, anamnesi relativa al fumo di sigaretta, stato mutazionale di EGFR e istologia. **Analisi post-hoc del sottogruppo per l'espressione di PD-L1.** Analisi aggiuntive di sottogruppo sono state condotte per valutare l'efficacia in base all'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali ($\geq 25\%$, $1-24\%$, $\geq 1\%$, $< 1\%$) e per i pazienti il cui stato di espressione di PD-L1 non può essere stabilito (PD-L1 non noto). I risultati di PFS e OS dall'analisi di follow-up a 4 anni sono riassunti nelle Figure 3, 4, 5 e 6.

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier dell'OS per PD-L1 TC $\geq 1\%$

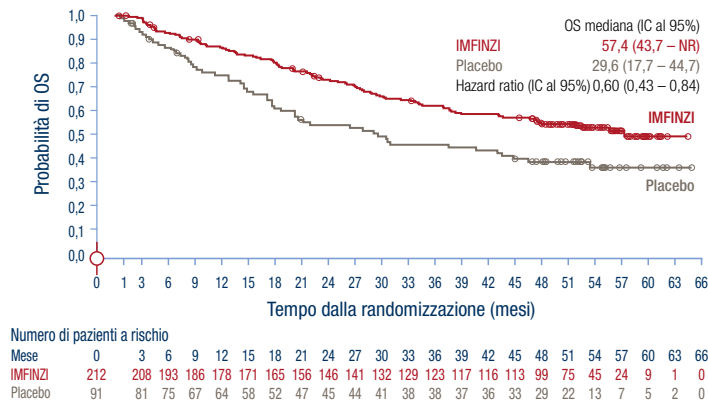


Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della PFS per PD-L1 TC $\geq 1\%$

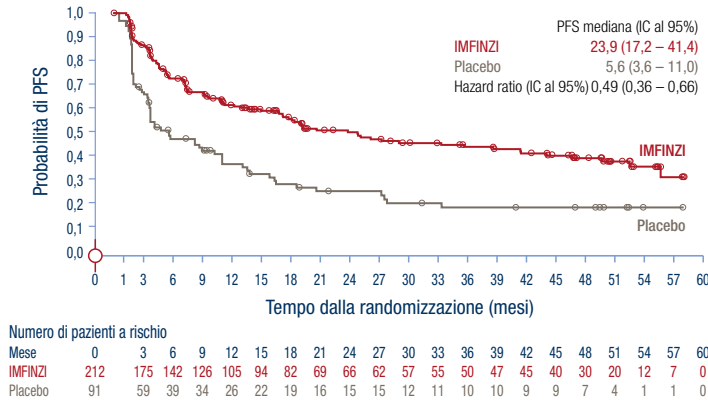


Figura 5. Forest plot dell'OS per l'espressione di PD-L1

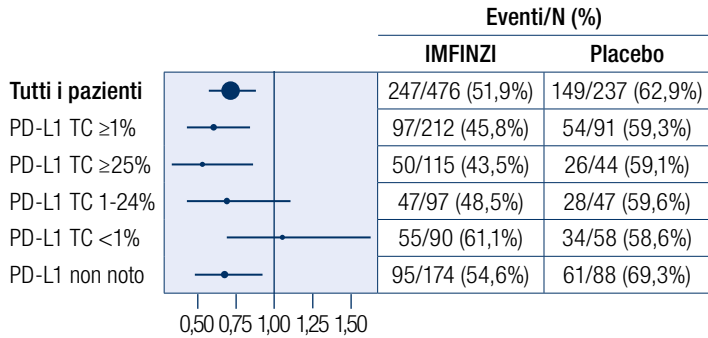
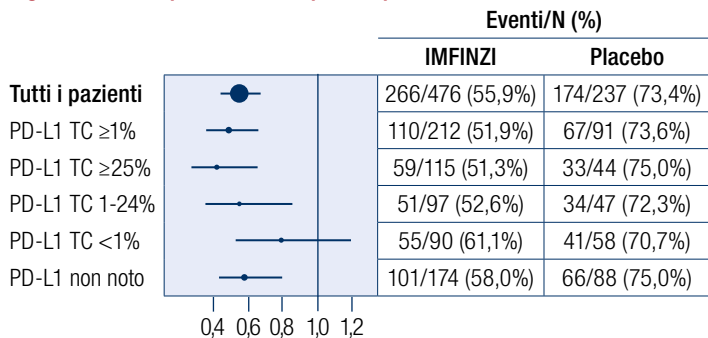


Figura 6. Forest plot della PFS per l'espressione di PD-L1



Complessivamente, il profilo di sicurezza di durvalumab nel sottogruppo PD-L1 TC $\geq 1\%$ è stato coerente con la popolazione intent to treat, come lo è stato il sottogruppo con PD-L1 TC $< 1\%$. **Esiti riferiti dai pazienti.** I sintomi riferiti dai pazienti, le informazioni relative alla funzionalità e alla qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL) sono stati raccolti tramite l'EORTC QLQ-C30 e il relativo modulo riguardante il carcinoma polmonare (EORTC QLQ-LC13). L'LC13 e C30 sono stati valutati alla visita basale, ogni 4 settimane per le prime 8 settimane, successivamente ogni 8 settimane fino al completamento del periodo di trattamento o all'interruzione della terapia con IMFINZI in seguito alla comparsa di tossicità o alla progressione della malattia. L'aderenza al trattamento è stata simile tra i gruppi di trattamento con IMFINZI e placebo (83% vs. 85,1% totale di moduli valutabili

compilati). Alla visita basale non sono state riscontrate differenze in relazione ai sintomi riferiti dai pazienti, alla funzionalità e a HRQoL tra i gruppi di trattamento con IMFINZI e placebo. Per tutta la durata dello studio fino alla settimana 48, non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra i gruppi in trattamento con IMFINZI e placebo in relazione ai sintomi, alla funzionalità e a HRQoL (secondo quanto valutato in base a una differenza superiore o pari a 10 punti). **SCLC – Studio CASPIAN.** CASPIAN è stato uno studio disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI con o senza tremelimumab in combinazione con etoposide e carboplatino o cisplatino. CASPIAN è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico su 805 pazienti con ES-SCLC naive al trattamento con Performance Status secondo i criteri OMS/ECOG di 0 o 1, peso corporeo > 30 kg, idonei a ricevere un regime chemioterapico a base di platino come trattamento di prima linea per l'SCLC, con un'aspettativa di vita ≥ 12 settimane, almeno una lesione target secondo i criteri RECIST 1.1 e adeguata funzionalità d'organo e midollare. I pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche o trattate erano idonei. Lo studio escludeva i pazienti con anamnesi di radioterapia toracica; anamnesi di immunodeficienza primaria attiva; disturbi autoimmuni, tra cui la sindrome paraneoplastica (SPN); patologie autoimmuni o infiammatorie attive o pregresse documentate; uso di immunosoppressori sistemici entro i 14 giorni precedenti la prima dose di trattamento, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici; tubercolosi o infezione da epatite B o C o HIV attiva; o pazienti che avevano ricevuto un vaccino vivo attenuato nei 30 giorni prima o dopo l'inizio di IMFINZI. La randomizzazione è stata stratificata in base alla terapia a base di platino (carboplatino o cisplatino) programmata nel ciclo 1. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere: • Braccio 1: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposide e carboplatino o cisplatino; • Braccio 2: IMFINZI 1500 mg + etoposide e carboplatino o cisplatino; • Braccio 3: carboplatino (AUC 5 o 6 mg/ml/min) o cisplatino (75-80 mg/m²) il Giorno 1 ed etoposide (80-100 mg/m²) per via endovenosa i Giorni 1, 2 e 3 di ciascun ciclo di 21 giorni per 4-6 cicli. Per i pazienti randomizzati nel Braccio 1 e 2, etoposide e carboplatino o cisplatino erano limitati a 4 cicli una volta ogni 3 settimane successivamente alla randomizzazione. IMFINZI in monoterapia veniva proseguito ogni 4 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La somministrazione di IMFINZI in monoterapia era consentita oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e stava traendo un beneficio clinico, come determinato dallo sperimentatore. I pazienti randomizzati nel Braccio 3 erano autorizzati a ricevere un totale di massimo 6 cicli di etoposide e carboplatino o cisplatino. Dopo il completamento della terapia con etoposide + platino, la PCI era consentita solo nel Braccio 3 a discrezione dello sperimentatore. Sono state condotte valutazioni del tumore alla Settimana 6 e alla Settimana 12 dalla data di randomizzazione e successivamente ogni 8 settimane fino a progressione obiettiva confermata della malattia. Sono state condotte valutazioni della sopravvivenza ogni 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Gli endpoint primari dello studio erano la sopravvivenza complessiva (OS) di IMFINZI + etoposide + platino (Braccio 2) rispetto a etoposide + platino in monoterapia (Braccio 3) e IMFINZI + tremelimumab + etoposide + platino (Braccio 1) rispetto a etoposide + platino in monoterapia (Braccio 3). L'endpoint secondario principale era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Altri endpoint secondari erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), l'OS e la PFS e gli esiti riportati dal paziente (PRO). La PFS e l'ORR sono stati valutati utilizzando le valutazioni dello sperimentatore secondo i criteri RECIST v1.1. I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano ben bilanciati tra i due bracci dello studio (268 pazienti nel Braccio 2 e 269 pazienti nel Braccio 3). I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (69,6%), età ≥ 65 anni (39,6%), età media 63 anni (range: da 28 a 82 anni), etnia bianca (83,8%), asiatica (14,5%), nera o afroamericana (0,9%), altro (0,6%), non ispanica o latina (96,1%), fumatore o ex-fumatore (93,1%), non fumatore (6,9%), Performance Status 0 secondo i criteri OMS/ECOG (35,2%), Performance Status 1 secondo i criteri OMS/ECOG (64,8%), stadio IV (90,3%), il 24,6% dei pazienti ha ricevuto cisplatino e il 74,1% dei pazienti ha ricevuto carboplatino. Nel Braccio 3, il 56,8% dei pazienti ha ricevuto 6 cicli di etoposide + platino e il 7,8% dei pazienti ha ricevuto PCI. In occasione di un'analisi (primaria) ad interim programmata, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS con IMFINZI + etoposide + platino (Braccio 2) rispetto a etoposide + platino in monoterapia (Braccio 3) [HR=0,73 (IC al 95%: 0,591, 0,909), p=0,0047]. Sebbene non sia stata testata formalmente per la significatività, IMFINZI + etoposide + platino ha dimostrato un miglioramento della PFS rispetto a etoposide + platino in monoterapia [HR=0,78 (IC al 95%: 0,645, 0,936)]. Nell'analisi di follow-up programmata (mediana: 25,1 mesi), IMFINZI + etoposide + platino (Braccio 2) rispetto a etoposide + platino (Braccio 3) hanno continuato a dimostrare un miglioramento della OS.

I risultati relativi a OS, PFS, ORR e durata della risposta (DoR) dell'analisi di follow-up programmata sono riepilogati nella Tabella 5; le curve di Kaplan-Meier per OS e PFS sono presentate nelle Figure 7 e 8.

Tabella 5. Risultati di efficacia per lo studio CASPIAN³

	Braccio 2: IMFINZI + etoposide e carboplatino o cisplatino (n=268)	Braccio 3: etoposide + carboplatino o cisplatino (n=269)
OS		
Numero di decessi (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)
HR (IC al 95%) ^b	0,75 (0,625, 0,910)	
<i>p-value</i> ^c	0,0032	
OS a 18 mesi (%) (IC al 95%)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
PFS		
Numero di eventi (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)
HR (IC al 95%) ^b	0,80 (0,665, 0,959)	
PFS a 6 mesi (%) (IC al 95%)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)
PFS a 12 mesi (%) (IC al 95%)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)
N. ORR (%) (IC al 95%)^d	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)
N. risposte complete (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
N. risposte parziali (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)^{d,e}	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)

^a Analisi di follow-up di OS, PFS, ORR e DoR al cut-off dei dati il 27 gennaio 2020. ^b L'analisi è stata condotta utilizzando il log-rank test stratificato, con aggiustamento per la terapia al platino programmata nel Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) e utilizzando l'approccio dei rank test di associazione. ^c Sulla base di una funzione d'uso di alfa di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming con il numero effettivo di eventi osservati, i limiti per la dichiarazione della significatività statistica sono 0,0178 per un alfa totale del 4% (Lan-DeMets 1983). ^d Risposta obiettiva confermata. ^e Analisi post-hoc.

Figura 7. Curva di Kaplan-Meier della OS

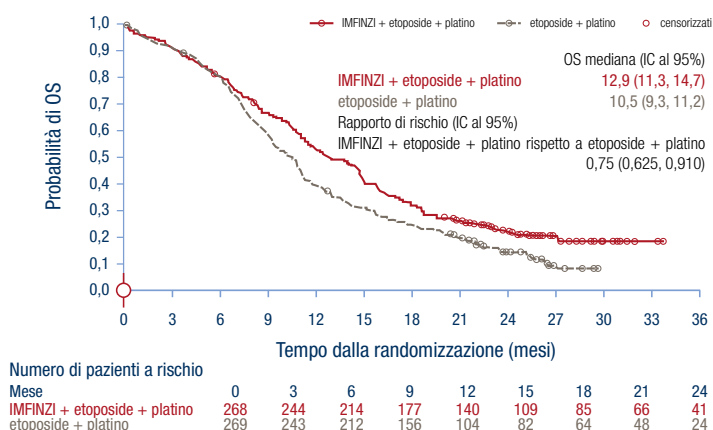
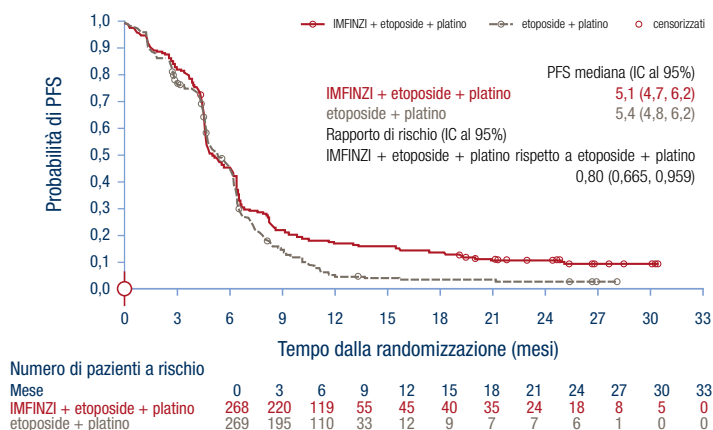


Figura 8. Curva di Kaplan-Meier della PFS



Analisi di sottogruppo. I miglioramenti della OS a favore dei pazienti che ricevono IMFINZI + etoposide + platino rispetto a quelli trattati con etoposide + platino in monoterapia sono stati osservati in modo omogeneo tra i sottogruppi pre-specificati sulla base dei dati demografici, della regione geografica, dell'uso di carboplatino o cisplatino e delle caratteristiche della malattia.

Popolazione pediatrica. L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con durvalumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di neoplasie maligne (eccetto i tumori del sistema nervoso centrale, le neoplasie ematopoietiche e del tessuto linfoide) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di durvalumab è stata valutata sia per IMFINZI come monoterapia che in combinazione con chemioterapia. La farmacocinetica (PK) di durvalumab è stata studiata in 2903 pazienti con tumori solidi con dosi comprese tra 0,1 e 20 mg/kg somministrate per via endovenosa una volta ogni due, tre o quattro settimane come monoterapia. L'esposizione farmacocinetica è aumentata più che proporzionalmente alla dose (PK non lineare) a dosi <3 mg/kg e proporzionalmente alla dose (PK lineare) a dosi ≥3 mg/kg. Lo stato stazionario è stato raggiunto approssimativamente a 16 settimane. In base all'analisi PK di popolazione che includeva 1878 pazienti che hanno ricevuto durvalumab in monoterapia nel range di dosaggio ≥10 mg/kg ogni 2 settimane, la media geometrica del volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) è stata di 5,64 L. La clearance (CL) di durvalumab è diminuita nel corso del tempo determinando una media geometrica della clearance allo stato stazionario (CL_{ss}) di 8,16 ml/ora al giorno 365; la diminuzione di CL_{ss} non è stata considerata clinicamente rilevante. L'emivita terminale ($t_{1/2}$), in base a CL basale, è stata approssimativamente di 18 giorni. Non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa tra la farmacocinetica (PK) di durvalumab in monoterapia e in combinazione con la chemioterapia. Le vie primarie di eliminazione di durvalumab sono il catabolismo proteico attraverso il sistema reticoloendoteliale o la disponibilità target-mediata. **Popolazioni speciali.** L'età (19-96 anni), il peso corporeo (31-149 kg), il sesso, lo stato positivo ad anticorpi anti-farmaco (ADA), i livelli di albumina, i livelli di LDH, i livelli di creatinina, PD-L1 solubile, il tipo di tumore, l'etnia o lo status secondo i criteri ECOG non hanno avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo PK di durvalumab. **Pazienti con compromissione renale.** La compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCL] 60-89 ml/min) e moderata (clearance della creatinina [CrCL] 30-59 ml/min) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo PK di durvalumab. L'effetto della compromissione renale severa (CrCL 15-29 ml/min) sul profilo farmacocinetico di durvalumab non è noto. **Pazienti con compromissione epatica.** La compromissione epatica lieve (bilirubina ≤ ULN e AST > ULN o bilirubina >1,0-1,5 x ULN e qualsiasi livello di AST) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo farmacocinetico di durvalumab. L'effetto della compromissione epatica moderata (bilirubina >1,5-3 x ULN e qualsiasi valore di AST) o della compromissione epatica severa (bilirubina >3,0 x ULN e qualsiasi valore di AST) sul profilo farmacocinetico di durvalumab non è stato tuttavia stabilito; poiché gli anticorpi monoclonali IgG non vengono eliminati primariamente attraverso le vie epatiche, un'alterazione della funzionalità epatica non influisce presumibilmente sull'esposizione a durvalumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità e mutagenicità. Il potenziale cancerogeno e genotossico di durvalumab non è stato valutato. **Tossicologia riproduttiva.** Secondo quanto riportato in letteratura, la via di PD-1/PD-L1 svolge un ruolo centrale nel preservare la gravidanza mantenendo la tolleranza immunitaria materna nei confronti del feto e, in modelli murini di gravidanza allogena, è stato riscontrato che l'interruzione della segnalazione di PD-L1 determina un aumento della perdita fetale. In studi di riproduzione condotti su animali, la somministrazione di durvalumab a scimmie cynomolgus gravide a partire dalla conferma della gravidanza fino al parto, a livelli di esposizione approssimativamente 18 volte superiori rispetto a quelli osservati alla dose clinica di 10 mg/kg di durvalumab (in base all'AUC), è stata associata a trasferimento placentare ma non a tossicità materna o effetti sullo sviluppo embrio-fetale, sull'esito della gravidanza o sullo sviluppo postnatale. Sono stati rilevati livelli trascurabili di durvalumab nel latte di scimmie cynomolgus al giorno 28 dopo la nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina, Istidina cloridrato monoidrato, Trealosio diidrato, Polisorbato 80, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso. 3 anni. **Soluzione diluita.** Se non viene usato immediatamente, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di IMFINZI è stata dimostrata per non più di 24 ore a 2 °C-8 °C o 12 ore a temperatura ambiente fino a 25 °C a partire dal momento del prelievo del medicinale dal flaconcino fino all'inizio della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,4 ml di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e una ghiera grigia in alluminio asportabile contenente 120 mg di durvalumab. Confezione da 1 flaconcino. 10 ml di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e una ghiera bianca in alluminio asportabile contenente 500 mg di durvalumab. Confezione da 1 flaconcino. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione. IMFINZI è fornito in un flaconcino monodose e non contiene conservanti, è necessario adottare una tecnica asettica. • Ispezionare visivamente il medicinale per escludere la presenza di particelle e cambiamento del colore. IMFINZI è una soluzione di aspetto da incolore a leggermente gialla, da limpida a opalescente. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o si osservano particelle visibili. Non agitare il flaconcino. • Prelevare il volume richiesto dal(i) flaconcino(i) di IMFINZI e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa (EV) contenente una soluzione di 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio per iniezione o una soluzione di 50 mg/ml (5%) di glucosio per iniezione. Mescolare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 1 mg/ml e 15 mg/ml. Non congelare né agitare la soluzione. • Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino. **Somministrazione.** • Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 1 ora attraverso una linea endovenosa contenente

un filtro in linea sterile da 0,2 o 0,22 micron, con bassa capacità di legame proteico. • Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea di infusione. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1322/002 120 mg flaconcino
EU/1/18/1322/001 500 mg flaconcino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11 febbraio 2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Indicazioni rimborsate dal SSN (GU n. 209 del 6 settembre 2019):

Carcinoma polmonare NSCLC

IMFINZI è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino.

IMFINZI 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione – flaconcino (vetro) 2,4 ml – contenente 120 mg di durvalumab – Codice A.I.C. n. 047089026 – Prezzo al pubblico € 1.097,22*

Classe H

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

* Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'autorità sanitaria competente.

IMFINZI 50 mg/ml concentrato per soluzione per infusione – flaconcino (vetro) 10 ml – contenente 500 mg di durvalumab – Codice A.I.C. n. 047089014 – Prezzo al pubblico € 4.571,76**

Classe H

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

** Sono fatte salve eventuali riduzioni e/o modifiche imposte dall'autorità sanitaria competente.

Indicazioni non rimborsate dal SSN:

Carcinoma polmonare ES-SCLC (EC Decision del 27 agosto 2020)

IMFINZI in combinazione con etoposide e carboplatino o cisplatino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (ES-SCLC).

