

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, 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 (vedere paragrafo 5.1).

IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con NSCLC metastatico, in assenza di mutazioni sensibilizzanti di EGFR (recettore del fattore di crescita dell'epidermide) o di mutazioni di ALK (chinasi del linfoma anaplastico).

Carcinoma polmonare a piccole cellule (*small cell lung cancer*, SCLC)

IMFINZI in associazione ad 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).

Carcinoma delle vie biliari (*biliary tract cancer*, BTC)

IMFINZI in associazione a gemcitabina e cisplatino è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma delle vie biliari (BTC) non resecabile o metastatico.

Carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC)

IMFINZI è indicato in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile.

IMFINZI in associazione a tremelimumab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile.

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 terapia di associazione è presentata nella Tabella 1. IMFINZI è somministrato tramite infusione endovenosa nell'arco di 1 ora.

Tabella 1. Dose raccomandata di IMFINZI in monoterapia e terapia di associazione

Indicazione	Dose raccomandata di IMFINZI	Durata della terapia
Monoterapia		
NSCLC localmente avanzato	10 mg/kg ogni 2 settimane o 1 500 mg ogni 4 settimane ^a	Fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile o un massimo di 12 mesi ^b
HCC	1 500 mg ogni 4 settimane ^a	Fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile
Terapia di associazione		
NSCLC metastatico	Durante la chemioterapia a base di platino: 1 500 mg ^c in associazione a tremelimumab 75 mg ^{c,d} e chemioterapia a base di platino ^e ogni 3 settimane (21 giorni) per 4 cicli (12 settimane) Dopo la chemioterapia a base di platino: 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia e terapia di mantenimento ^{e,f} con pemetrexed a seconda dell'istologia ogni 4 settimane Una quinta dose di tremelimumab 75 mg ^{g,h} deve essere somministrata alla settimana 16 assieme a IMFINZI	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile
ES-SCLC	1 500 mg ⁱ in associazione a chemioterapia ^e ogni 3 settimane (21 giorni) per 4 cicli, seguiti da 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile
BTC	1 500 mg ^j in associazione a chemioterapia ^e ogni 3 settimane (21 giorni) per un massimo di 8 cicli,	Fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile

	seguiti da 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia	
HCC	IMFINZI 1 500 mg ^k somministrato in associazione a 300 mg ^k di tremelimumab come singola dose al Ciclo 1/Giorno 1, seguito da IMFINZI in monoterapia ogni 4 settimane	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 NSCLC metastatico con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg fino a quando il peso non supera i 30 kg. I pazienti con un peso corporeo inferiore o uguale a 34 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso equivalente a tremelimumab 1 mg/kg fino a quando il peso non supera i 34 kg.
- ^d Quando IMFINZI viene somministrato in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di tremelimumab per le informazioni sul dosaggio.
- ^e Quando IMFINZI viene somministrato in associazione a chemioterapia, fare riferimento al RCP di etoposide, nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed e carboplatino o cisplatino per le informazioni sul dosaggio.
- ^f Valutare la somministrazione della terapia di mantenimento a pemetrexed per i pazienti con tumori non squamosi che hanno ricevuto il trattamento con pemetrexed e carboplatino/cisplatino durante la fase della chemioterapia a base di platino.
- ^g Nel caso di rinvio della somministrazione della/e dose/i, una quinta dose di tremelimumab può essere somministrata dopo la Settimana 16, assieme a IMFINZI.
- ^h Se i pazienti ricevono meno di 4 cicli di chemioterapia a base di platino, i rimanenti cicli di tremelimumab (fino a un totale di 5) assieme a IMFINZI devono essere somministrati durante la fase successiva alla chemioterapia a base di platino.
- ⁱ I pazienti con ES-SCLC con un peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio di IMFINZI basato sul peso pari a 20 mg/kg. In associazione alla dose di chemioterapia ogni 3 settimane (21 giorni), seguiti da 20 mg/kg ogni 4 settimane in monoterapia fino a quando il peso non supera i 30 kg.
- ^j I pazienti con BTC con un peso corporeo inferiore o uguale a 36 kg devono ricevere un dosaggio di IMFINZI basato sul peso pari a 20 mg/kg. In associazione alla dose di chemioterapia ogni 3 settimane (21 giorni), seguiti da 20 mg/kg ogni 4 settimane in monoterapia fino a quando il peso non supera i 36 kg.
- ^k I pazienti con HCC con peso corporeo inferiore o uguale a 30 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg fino a quando il peso non supera i 30 kg. I pazienti con peso corporeo inferiore o uguale a 40 kg devono ricevere un dosaggio basato sul peso, equivalente a tremelimumab 4 mg/kg fino a quando il peso non supera i 40 kg.

Non è raccomandato l'aumento o la riduzione della dose. Può essere necessario sospendere o interrompere permanentemente il trattamento in base alla sicurezza ed alla tollerabilità individuali, vedere Tabella 2.

Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-mediate sono descritte nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.4). Quando utilizzato in associazione con tremelimumab, fare riferimento anche al RCP di tremelimumab.

Tabella 2. Modifiche del trattamento e raccomandazioni per la gestione di IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab

Reazioni avverse	Severità ^a	Modifica del trattamento	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 ridurre gradualmente la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente	Somministrare 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
Epatite immuno-mediata	ALT o AST > 3 - ≤ 5 x ULN 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 ridurre gradualmente la dose
	ALT o AST > 5 - ≤ 10 x ULN	Sospendere IMFINZI e interrompere permanentemente tremelimumab (ove appropriato)	
	Concomitanza di ALT o AST > 3 x ULN e bilirubina totale > 2 x ULN ^b	Interrompere permanentemente	
	ALT o AST > 10 x ULN o bilirubina totale > 3 x ULN		
Epatite immuno-mediata nell'HCC (o coinvolgimento tumorale secondario del fegato con valori al basale anomali) ^c	ALT o AST > 2,5 - ≤ 5 x BLV e ≤ 20 x ULN	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	ALT o AST > 5 - 7 x BLV e ≤ 20 x ULN o concomitanza di ALT o AST 2,5 - 5 x BLV e ≤ 20 x ULN e bilirubina totale > 1,5 - < 2 x ULN ^b	Sospendere IMFINZI e interrompere permanentemente tremelimumab (ove appropriato)	
	ALT o AST > 7 x BLV o > 20 ULN, a seconda di quale evento si verifichi per primo	Interrompere permanentemente	

Reazioni avverse	Severità^a	Modifica del trattamento	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato
	o bilirubina > 3 x ULN		
Colite o diarrea immuno-mediate	Grado 2	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 3 per IMFINZI in monoterapia	Sospendere la dose	
	Grado 3 per IMFINZI + tremelimumab	Interrompere permanentemente	
	Grado 4	Interrompere permanentemente	
Perforazione intestinale ^d	Qualsiasi grado	Interrompere permanentemente	Consultare immediatamente un chirurgo se si sospetta una perforazione intestinale
Ipertiroidismo immuno-mediato, tiroidite	Grado 2-4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica	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-mediati	Grado 2-4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente 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 ridurre gradualmente la dose
	Grado 3 con creatinina sierica > 3 x basale o > 3-6 ULN; Grado 4 con creatinina sierica > 6 x ULN	Interrompere permanentemente	

Reazioni avverse	Severità^a	Modifica del trattamento	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato
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 ridurre gradualmente la dose
	Grado 3		
	Grado 4	Interrompere permanentemente	
Miocardite immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente	Iniziare il trattamento con 2-4 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose ^e
Miosite/polimiosite immuno-mediate	Grado 2 o 3	Sospendere la dose ^f	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente	
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	
Infezione	Grado 3 o 4	Sospendere la dose fino a stabilità clinica	
Miastenia gravis immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
Mielite trasversa immuno-mediata	Qualsiasi grado	Interrompere permanentemente	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
Meningite immuno-mediata	Grado 2	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 3 o 4	Interrompere permanentemente	
Encefalite immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o

Reazioni avverse	Severità ^a	Modifica del trattamento	Trattamento con corticosteroidi, salvo diversamente specificato
			equivalente, ridurre gradualmente la dose
Sindrome di Guillain-Barré immuno-mediata	Grado 2-4	Interrompere permanentemente	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, ridurre gradualmente la dose
Altre reazioni avverse immuno-mediate ^h	Grado 2 o 3	Sospendere la dose	Iniziare il trattamento con 1-2 mg/kg/giorno di prednisone o equivalente, poi ridurre gradualmente la dose
	Grado 4	Interrompere permanentemente	
Reazioni avverse non immuno-mediate	Grado 2 e 3	Sospendere la dose fino a Grado ≤ 1 o al ritorno alla situazione basale	
	Grado 4	Interrompere permanentemente ^g	

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

^b Per i pazienti con cause alternative, seguire le raccomandazioni per gli aumenti di AST o ALT senza concomitanti aumenti della bilirubina.

^c Se AST e ALT sono inferiori o uguali a ULN al basale in pazienti con coinvolgimento epatico, sospendere o interrompere permanentemente durvalumab sulla base delle raccomandazioni per l'epatite senza coinvolgimento epatico.

^d La reazione avversa al farmaco è associata solo a IMFINZI in associazione a tremelimumab.

^e Se non si verifica alcun miglioramento entro da 2 a 3 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 proseguita per almeno 1 mese.

^f 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.

^g Fatta eccezione per risultati anomali degli esami di laboratorio di Grado 4, per i quali la decisione di interrompere il trattamento deve basarsi sui segni/sintomi clinici concomitanti e sul giudizio clinico.

^h Include trombocitopenia immune, pancreatite, artrite immuno-mediata, uveite e cistite non infettiva.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere eziologie alternative. In base alla severità della reazione avversa, IMFINZI e/o tremelimumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi. Si deve prendere in considerazione l'aumento della dose dei corticosteroidi e/o l'uso di immunosoppressori sistemici addizionali in caso di peggioramento o mancato miglioramento. Dopo il miglioramento a Grado ≤ 1 , deve essere iniziata una diminuzione graduale dei corticosteroidi e proseguita per almeno 1 mese. Dopo la sospensione graduale, il trattamento con IMFINZI e/o tremelimumab 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 e tremelimumab deve essere permanentemente interrotto per reazioni avverse immuno-mediate ricorrenti di Grado 3 (severe) e per qualsiasi reazione avversa immuno-mediata di Grado 4 (che mettono in pericolo la vita), ad eccezione delle endocrinopatie che sono controllate con ormoni sostitutivi.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.1).

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 su questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di IMFINZI nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. I dati nei pazienti con compromissione epatica severa sono troppo limitati per trarre conclusioni in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IMFINZI nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite per quanto riguarda NSCLC, SCLC, BTC e HCC. Non ci sono dati disponibili. Al di fuori delle indicazioni autorizzate, IMFINZI in associazione a tremelimumab è stato studiato nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni con neuroblastoma, tumore solido e sarcoma, tuttavia i risultati dello studio non hanno consentito di concludere che i benefici di tale uso superino i rischi. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 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.

IMFINZI in associazione a chemioterapia

Quando IMFINZI viene somministrato in associazione a chemioterapia, somministrare IMFINZI prima della chemioterapia lo stesso giorno.

IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino

Quando IMFINZI viene somministrato in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino, viene somministrato prima tremelimumab, seguito da IMFINZI e poi dalla chemioterapia a base di platino nello stesso giorno di somministrazione.

Quando IMFINZI viene somministrato in associazione a una quinta dose di tremelimumab e terapia di mantenimento con pemetrexed la settimana 16, viene somministrato prima tremelimumab, seguito da IMFINZI e poi dalla terapia di mantenimento con pemetrexed nello stesso giorno di somministrazione.

IMFINZI, tremelimumab e la chemioterapia a base di platino vengono somministrati come infusioni endovenose separate. IMFINZI e tremelimumab sono entrambi somministrati nell'arco di 1 ora. Per la chemioterapia a base di platino, fare riferimento al RCP per le informazioni sulla somministrazione. Per la terapia di mantenimento con pemetrexed, fare riferimento al RCP per le informazioni sulla somministrazione. Si devono utilizzare sacche per infusione e filtri separati per ciascuna infusione.

Durante il ciclo 1, tremelimumab deve essere seguito da IMFINZI iniziando la somministrazione circa 1 ora (al massimo 2 ore) dopo la fine dell'infusione di tremelimumab. L'infusione della chemioterapia a base di platino deve iniziare circa 1 ora (al massimo 2 ore) dopo la fine dell'infusione di IMFINZI. In assenza di problemi clinicamente significativi durante il ciclo 1, a discrezione del medico, i cicli successivi di IMFINZI possono essere somministrati immediatamente dopo tremelimumab e il periodo tra la fine dell'infusione di IMFINZI e l'inizio della chemioterapia può essere ridotto a 30 minuti.

IMFINZI in associazione a tremelimumab

Quando IMFINZI è somministrato in associazione a tremelimumab, somministrare tremelimumab prima di IMFINZI lo stesso giorno. IMFINZI e tremelimumab sono somministrati come infusioni endovenose separate. Per le informazioni sul dosaggio di tremelimumab, fare riferimento al RCP.

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 o IMFINZI in associazione a tremelimumab (vedere paragrafo 4.8).

Polmonite e polmonite da radiazioni

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%).

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 altre infezioni ed eziologie correlate alla malattia devono essere escluse, 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 o IMFINZI in associazione a tremelimumab (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento e prima di ogni infusione successiva, monitorare i livelli di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, bilirubina totale e fosfatasi alcalina. Considerare ulteriore monitoraggio sulla base della 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 o IMFINZI in associazione a tremelimumab (vedere paragrafo 4.8). Sono state segnalate reazioni avverse al farmaco di perforazione intestinale e perforazione dell'intestino crasso in pazienti che ricevevano IMFINZI in associazione a tremelimumab. I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di colite/diarrea e perforazione intestinale e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Endocrinopatie immuno-mediate

Ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite immuno-mediate

L'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo e la tiroidite immuno-mediate sono stati osservati in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab 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 o IMFINZI in associazione a tremelimumab (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, che può presentarsi inizialmente come chetoacidosi diabetica che può essere fatale se non diagnosticata precocemente, è stato osservato in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab (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.

Ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediati

Ipofisite o ipopituitarismo immuno-mediati sono stati osservati in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di ipofisite o ipopituitarismo. In caso di ipofisite 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 o IMFINZI in associazione a tremelimumab (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 o IMFINZI in associazione a tremelimumab 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 o IMFINZI in associazione a tremelimumab (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 dermatiti e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Miocardite immuno-mediata

Miocardite immuno-mediata, che può essere fatale, è stata osservata in pazienti in trattamento con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di miocardite immuno-mediata e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Pancreatite immuno-mediata

Pancreatite immuno-mediata, è stata osservata in pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi di pancreatite immuno-mediata e devono essere gestiti come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Altre reazioni avverse immuno-mediate

In considerazione del meccanismo d'azione di IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab, possono insorgere altre potenziali reazioni avverse immuno-mediate. Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state osservate in pazienti trattati in monoterapia con IMFINZI o IMFINZI in associazione a tremelimumab: miastenia gravis, mielite trasversa, miosite, polimiosite, meningite, encefalite, sindrome di Guillain-Barré, trombocitopenia immune, artrite immuno-mediata, uveite e cistite non infettiva (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per rilevare l'insorgenza di segni e sintomi e devono essere gestiti come raccomandato 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 o IMFINZI in associazione a tremelimumab (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite come raccomandato nel paragrafo 4.2.

Pazienti con malattia autoimmune preesistente

Nei pazienti con malattia autoimmune preesistente (*autoimmune disease*, AID), i dati provenienti dagli studi osservazionali suggeriscono un rischio aumentato di reazioni avverse immuno-correlate in seguito a terapia con inibitori del checkpoint immunitario rispetto ai pazienti senza AID preesistente. Inoltre, le riacutizzazioni dell'AID sottostante erano frequenti, ma la maggior parte erano lievi e gestibili.

Precauzioni specifiche per la malattia (BTC)

Colangite e infezioni delle vie biliari

La colangite e le infezioni delle vie biliari non sono rare nei pazienti con BTC avanzato. Eventi di colangite sono stati segnalati in TOPAZ-1 in entrambi i gruppi di trattamento (14,5% [IMFINZI + chemioterapia] vs. 8,2% [placebo + chemioterapia]); questi eventi erano per lo più associati a stent biliari e non erano immuno-mediati nell'eziologia. I pazienti con BTC (specialmente quelli con stent biliari) devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di colangite o infezioni delle vie biliari prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari.

NSCLC metastatico

Sono disponibili dati limitati nei pazienti anziani (≥ 75 anni) trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Si raccomanda un'attenta valutazione del potenziale rapporto beneficio/rischio di questo regime su base individuale.

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.

Per maggiori informazioni sui criteri di esclusione per ciascuno studio specifico, vedere paragrafo 5.1.

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. La farmacocinetica delle interazioni farmaco-farmaco tra durvalumab in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino è stata valutata nello studio POSEIDON e non ha evidenziato interazioni PK clinicamente significative tra tremelimumab, durvalumab, nab-paclitaxel, gemcitabina, pemetrexed, carboplatino o cisplatino nel trattamento concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

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 allogena, è stato riscontrato che l'interruzione del segnale 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

IMFINZI in monoterapia

La sicurezza di IMFINZI in monoterapia si basa sui dati aggregati di 4 045 pazienti con diversi tipi di tumore. IMFINZI è stato somministrato a una dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane, 20 mg/kg ogni 4 settimane o 1 500 mg ogni 4 settimane. Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state tosse/tosse produttiva (18,7%), diarrea (16,1%), eruzione cutanea (15,5%), artralgia (13,8%), piressia (13,0%), dolore addominale (13,0%), infezioni delle vie respiratorie superiori (12,1%), prurito (11,4%) e ipotiroidismo (10,9%). Le reazioni avverse di Grado NCI CTCAE \geq 3 più comuni (> 2%) sono state infezione polmonare (3,6%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,9%).

IMFINZI è stato interrotto permanentemente a causa di reazioni avverse nel 3,7% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni, che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento, sono state polmonite (0,9%) e infezione polmonare (0,7%).

IMFINZI è stato rinviato o interrotto a causa di reazioni avverse nel 13,0% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni, che hanno portato al rinvio o all'interruzione della dose sono state infezione polmonare (2,2%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,2%).

La sicurezza di IMFINZI in monoterapia in pazienti trattati per HCC si basa sui dati di 492 pazienti ed è risultata coerente con il profilo di sicurezza globale nel gruppo di trattamento con IMFINZI in monoterapia (N = 4 045). Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state AST aumentata/ALT aumentata (20,3%), dolore addominale (17,9%), diarrea (15,9%), prurito (15,4%) ed eruzione cutanea (15,2%). Le reazioni avverse di grado ≥ 3 più comuni (> 2%) sono state AST aumentata/ALT aumentata (8,1%) e dolore addominale (2,2%).

IMFINZI è stato interrotto permanentemente a causa di reazioni avverse nel 3,7% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento sono state AST aumentata/ALT aumentata (0,8%) e epatite (0,6%).

IMFINZI è stato rinviato o interrotto a causa di reazioni avverse nell'11,6% dei pazienti. La reazione avversa più comune che ha portato al rinvio o all'interruzione della dose è stata AST aumentata/ALT aumentata (5,9%).

IMFINZI in associazione a chemioterapia

La sicurezza di IMFINZI in associazione a chemioterapia si basa sui dati aggregati di 603 pazienti da 2 studi (TOPAZ-1 e CASPIAN). Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state neutropenia (53,1%), anemia (43,9%), nausea (37,5%), stanchezza (36,8%), trombocitopenia (28,0%), stipsi (25,4%), appetito ridotto (22,6%), dolore addominale (18,4%), alopecia (18,4%), leucopenia (17,2%), vomito (16,9%), piressia (15,1%), eruzione cutanea (14,8%), diarrea (13,8%), aspartato aminotransferasi aumentata o alanina aminotransferasi aumentata (10,9%), tosse/tosse produttiva (10,8%) e prurito (10,4%). Le reazioni avverse di Grado NCI CTCAE ≥ 3 più comuni (> 2%) sono state neutropenia (35,2%), anemia (17,4%), trombocitopenia (11,1%), leucopenia (7,1%), stanchezza (5,0%), neutropenia febbrile (3,0%), aspartato aminotransferasi aumentata o alanina aminotransferasi aumentata (2,8%) e infezione polmonare (2,5%).

IMFINZI è stato interrotto permanentemente a causa di reazioni avverse nel 2,0% dei pazienti. La reazione avversa più comune che ha portato all'interruzione permanente del trattamento è stata stanchezza (0,3%).

IMFINZI è stato rinviato o interrotto a causa di reazioni avverse nel 29,2% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato al rinvio o all'interruzione della dose sono state neutropenia (17,1%), anemia (3,8%), trombocitopenia (4,3%), leucopenia (3,5%), stanchezza (1,7%) e piressia (1,3%).

IMFINZI in associazione a tremelimumab 75 mg e chemioterapia a base di platino

La sicurezza di IMFINZI somministrato in associazione a tremelimumab 75 mg e chemioterapia si basa sui dati di 330 pazienti con NSCLC metastatico. Le reazioni avverse più comuni (> 20%) sono state anemia (49,7%), nausea (41,5%), neutropenia (41,2%), stanchezza (36,1%), eruzione cutanea (25,8%), trombocitopenia (24,5%) e diarrea (21,5%). Le reazioni avverse di Grado NCI CTCAE ≥ 3 più comuni (> 2%) sono state neutropenia (23,9%), anemia (20,6%), infezione polmonare (9,4%), trombocitopenia (8,2%), leucopenia (5,5%), stanchezza (5,2%), lipasi aumentata (3,9%), amilasi aumentata (3,6%), neutropenia febbrile (2,4%), colite (2,1%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (2,1%).

Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto permanentemente a causa di reazioni avverse nell'8,5% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento sono state infezione polmonare (2,1%) e colite (1,2%).

Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto a causa di reazioni avverse nel 49,4% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato a interruzioni della dose sono state neutropenia (16,1%), anemia (10,3%), trombocitopenia (7,3%), leucopenia (5,8%), infezione polmonare (5,2%), aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (4,8%), colite (3,3%) e polmonite (3,3%).

IMFINZI in associazione a tremelimumab 300 mg

La sicurezza di IMFINZI somministrato in associazione ad una singola dose di tremelimumab 300 mg si basa su dati aggregati (gruppo HCC) in 462 pazienti con HCC dello studio HIMALAYA e di un altro studio su pazienti con HCC, lo studio 22. Le reazioni avverse più comuni (> 10%) sono state eruzione cutanea (32,5%), prurito (25,5%), diarrea (25,3%), dolore addominale (19,7%), aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (18,0%), piressia (13,9%), ipotiroidismo (13,0%), tosse/tosse produttiva (10,8%), edema periferico (10,4%) e lipasi aumentata (10,0%) (vedere Tabella 4). Le reazioni avverse severe più comuni (Grado NCI CTCAE \geq 3) sono state aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (8,9%), lipasi aumentata (7,1%) amilasi aumentata (4,3%) e diarrea (3,9%).

Le reazioni avverse severe più comuni sono state colite (2,6%), diarrea (2,4%), infezione polmonare (2,2%) ed epatite (1,7%).

La frequenza di interruzione permanente del trattamento a causa di reazioni avverse è stata del 6,5%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento sono state epatite (1,5%) e aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata (1,3%).

La severità delle reazioni avverse al farmaco è stata valutata in base alla CTCAE che definisce il grado 1 = lieve, grado 2 = moderato, grado 3 = severo, grado 4 = potenzialmente fatale e grado 5 = decesso.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riporta l'incidenza delle reazioni avverse nei dati aggregati di sicurezza di IMFINZI in monoterapia (N=4 045) e nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a chemioterapia (N=603). Salvo altrimenti indicato, la Tabella 4 riporta l'incidenza delle reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab 75 mg e chemioterapia a base di platino nello studio POSEIDON (N=330) e nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione ad una dose singola di tremelimumab 300 mg nel gruppo HCC (N=462). Le reazioni avverse sono riportate secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza. La categoria corrispondente di frequenza per ogni ADR è definita come: molto comune (\geq 1/10); comune (\geq 1/100, < 1/10); non comune (\geq 1/1 000, < 1/100); raro (\geq 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000); non nota (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 severità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco osservate in pazienti trattati con IMFINZI

	IMFINZI in monoterapia	IMFINZI in associazione con chemioterapia
Infezioni ed infestazioni		
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a	
Comune	Infezione polmonare ^{b,c} , influenza, candidiasi orale, infezioni dentali e dei tessuti molli orali ^d	Infezione polmonare ^{b,c} , infezioni delle vie respiratorie superiori ^a
Non comune		Candidiasi orale, influenza, infezioni dentali e dei tessuti molli orali ^d
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Molto comune		Anemia, leucopenia ^e , neutropenia ^f , trombocitopenia ^g

Comune		Neutropenia febbrile, pancitopenia ^c
Raro	Trombocitopenia immune ^c	
Patologie endocrine		
Molto comune	Ipotiroidismo ^h	
Comune	Iperitiroidismo ⁱ	Insufficienza surrenalica, ipertiroidismo ⁱ , ipotiroidismo ^h
Non comune	Tiroidite ^j , insufficienza surrenalica	Tiroidite ^j , diabete mellito di tipo 1
Raro	Diabete mellito di tipo 1, ipofisite/ipopituitarismo, diabete insipido	
Patologie dell'occhio		
Raro	Uveite	Uveite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune		Appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso		
Comune		Neuropatia periferica ^k
Raro	Miastenia gravis, meningite ^l	
Non nota	Encefalite non infettiva ^m , sindrome di Guillain-Barré, mielite trasversa ⁿ	
Patologie cardiache		
Non comune	Miocardite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Molto comune	Tosse/tosse produttiva	Tosse/tosse produttiva
Comune	Polmonite ^c , disfonia	Polmonite
Non comune	Malattia polmonare interstiziale	Malattia polmonare interstiziale, disfonia
Patologie gastrointestinali		
Molto comune	Diarrea, dolore addominale ^o	Diarrea, dolore addominale ^o , stipsi, nausea, vomito
Comune		Stomatite ^p
Non comune	Colite ^q , pancreatite ^r	Colite ^q , pancreatite ^r
Patologie epatobiliari		
Molto comune		Aspartato aminotransferasi aumentata o alanina aminotransferasi aumentata ^s
Comune	Epatite ^{c,t} , aspartato aminotransferasi aumentata o alanina aminotransferasi aumentata ^{c,s}	Epatite ^{c,t}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune	Eruzione cutanea ^u , prurito	Eruzione cutanea ^u , alopecia, prurito
Comune	Sudorazioni notturne	Dermatite
Non comune	Dermatite, psoriasi, pemfigoide ^v	Pemfigoide ^v , sudorazioni notturne, psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Molto comune	Artralgia	
Comune	Mialgia	Mialgia, artralgia
Non comune	Miosite	Artrite immuno-mediata
Raro	Polimiosite ^w , artrite immuno-mediata	
Patologie renali e urinarie		
Comune	Creatinina ematica aumentata, disuria	Creatinina ematica aumentata, disuria
Non comune	Nefrite ^x	
Raro	Cistite non infettiva	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		

Molto comune	Piressia	Piressia, stanchezza ^y
Comune	Edema periferico ^z	Edema periferico ^z
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
Comune	Reazione correlata a infusione ^{aa}	Reazione correlata a infusione ^{aa}

Le frequenze delle reazioni avverse potrebbero non essere dovute completamente al solo durvalumab, ma possono includere il contributo della malattia sottostante o di altri medicinali usati in associazione.

^a include laringite, nasofaringite, ascesso peritonsillare, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheobronchite e infezione delle vie respiratorie superiori.

^b include polmonite da *pneumocystis jirovecii*, infezione polmonare, polmonite da adenovirus, polmonite batterica, polmonite da citomegalovirus, polmonite da *haemophilus*, polmonite pneumococcica, polmonite streptococcica, polmonite da candida e polmonite da legionella.

^c include esito fatale.

^d include gengivite, infezione orale, periodontite, pulpite dentale, ascesso del dente e infezione dentaria.

^e include leucopenia e conta dei leucociti diminuita.

^f include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

^g include trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.

^h include ipotiroidismo autoimmune, ipotiroidismo, ipotiroidismo immuno-mediato, aumento dei livelli di ormone stimolante la tiroide nel sangue.

ⁱ include ipertiroidismo, malattia di Basedow, ipertiroidismo immuno-mediato e riduzione dei livelli di ormone stimolante la tiroide nel sangue.

^j include tiroidite autoimmune, tiroidite immuno-mediata, tiroidite e tiroidite subacuta.

^k include neuropatia periferica, parestesia e neuropatia sensitiva periferica.

^l include meningite e meningite non infettiva.

^m la frequenza riportata da studi clinici in corso promossi da AstraZeneca al di fuori dell'insieme di dati aggregati è rara e include esito fatale.

ⁿ eventi riportati dai dati post-marketing.

^o include dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolore al fianco.

^p include stomatite e infiammazione delle mucose.

^q include colite, enterite, enterocolite, e proctite.

^r include pancreatite e pancreatite acuta.

^s include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati e transaminasi aumentate.

^t include epatite, epatite autoimmune, epatite tossica, danno epatocellulare, epatite acuta, epatotossicità ed epatite immuno-mediata.

^u include eruzione eritematosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea pustolosa, eritema, eczema ed eruzione cutanea.

^v include pemfigoide, dermatite bollosa e pemfigo. In sperimentazioni completate e in corso, la frequenza riportata è non comune.

^w 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.

^x include nefrite autoimmune, nefrite tubulo-interstiziale, nefrite, glomerulonefrite e glomerulonefrite membranosa.

^y include stanchezza e astenia.

^z include edema periferico e tumefazione periferica.

^{aa} include reazione correlata all'infusione e orticaria con esordio il giorno della somministrazione o 1 giorno dopo la somministrazione.

Tabella 4. Reazioni avverse al farmaco osservate in pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab

	IMFINZI in associazione a tremelimumab 75 mg e chemioterapia a base di platino	IMFINZI in associazione a tremelimumab 300 mg
Infezioni ed infestazioni		
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a , infezione polmonare ^b	

Comune	Influenza, candidiasi orale	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a , infezione polmonare ^b , influenza, infezioni dentali e dei tessuti molli orali ^c
Non comune	Infezioni dentali e dei tessuti molli orali ^c	Candidiasi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Molto comune	Anemia ^d , neutropenia ^{d,e} , trombocitopenia ^{d,f} , leucopenia ^{d,g}	
Comune	Neutropenia febbrile ^d , pancitopenia ^d	
Non comune	Trombocitopenia immune	
Non nota		Trombocitopenia immune ^h
Patologie endocrine		
Molto comune	Ipotiroidismo ⁱ	Ipotiroidismo ⁱ
Comune	Iperitiroidismo ^j , insufficienza surrenalica, ipopituitarismo/ipofisite, tiroidite ^k	Iperitiroidismo ^j , tiroidite ^k , insufficienza surrenalica
Non comune	Diabete insipido, diabete mellito di tipo 1	Ipopituitarismo/ipofisite
Non nota		Diabete insipido ^h , diabete mellito di tipo 1 ^h
Patologie dell'occhio		
Non comune	Uveite	
Raro		Uveite ^h
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Appetito ridotto ^d	
Patologie del sistema nervoso		
Comune	Neuropatia periferica ^{d,l}	
Non comune	Encefalite ^m	Miastenia gravis, meningite
Non nota	Miastenia gravis ⁿ , sindrome di Guillain-Barré ⁿ , meningite ⁿ	Sindrome di Guillain-Barré ^h , encefalite ^h
Patologie cardiache		
Non comune	Miocardite ^o	Miocardite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Molto comune	Tosse/tosse produttiva	Tosse/tosse produttiva
Comune	Polmonite ^p , disfonia	Polmonite ^p
Non comune	Malattia polmonare interstiziale	Disfonia, malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali		
Molto comune	Nausea ^d , diarrea, stipsi ^d , vomito ^d	Diarrea, dolore addominale ^q
Comune	Stomatite ^{d,r} , amilasi aumentata, dolore addominale ^q , lipasi aumentata, colite ^s , pancreatite ^t	Lipasi aumentata, amilasi aumentata, colite ^s , pancreatite ^t
Non nota	Perforazione intestinale ⁿ , perforazione dell'intestino crasso ⁿ	Perforazione intestinale ^h , perforazione dell'intestino crasso ^h
Patologie epatobiliari		
Molto comune	Aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata ^u	Aspartato aminotransferasi aumentata/alanina aminotransferasi aumentata ^u
Comune	Epatite ^v	Epatite ^v
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune	Alopecia ^d , eruzione cutanea ^w , prurito	Eruzione cutanea ^w , prurito
Comune		Dermatite ^x , sudorazioni notturne

Non comune	Dermatite, sudorazioni notturne, pemfigoide	Pemfigoide
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Molto comune	Artralgia	
Comune	Mialgia	Mialgia
Non comune	Miosite, polimiosite, artrite immuno-mediata ⁿ	Miosite, polimiosite, artrite immuno-mediata
Patologie renali e urinarie		
Comune	Creatinina ematica aumentata, disuria	Creatinina ematica aumentata, disuria
Non comune	Nefrite, cistite non infettiva	Nefrite ^y
Non nota		Cistite non infettiva ^h
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune	Stanchezza ^d , piressia	Piressia, edema periferico ^z
Comune	Edema periferico ^z	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
Comune	Reazione correlata a infusione ^{aa}	Reazione correlata a infusione ^{aa}

^a Include laringite, rinofaringite, faringite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheobronchite e infezione delle vie respiratorie superiori.

^b Include infezione polmonare da *pneumocystis jirovecii*, infezione polmonare e polmonite batterica.

^c Include periodontite, pulpite dentale, ascesso del dente e infezione dentaria.

^d La reazione avversa si applica solo alle ADR da chemioterapia nello studio POSEIDON

^e Include neutropenia e conta dei neutrofili ridotta.

^f Include conta piastrinica ridotta e trombocitopenia.

^g Include leucopenia e conta dei globuli bianchi ridotta.

^h La reazione avversa non è stata osservata nel gruppo HCC, ma è stata segnalata in pazienti trattati con IMFINZI o IMFINZI+tremelimumab negli studi clinici sponsorizzati da AstraZeneca.

ⁱ Include ormone stimolante la tiroide nel sangue aumentato, ipotiroidismo e ipotiroidismo immuno-mediato.

^j Include ormone stimolante la tiroide nel sangue diminuito e ipertiroidismo.

^k Include tiroidite autoimmune, tiroidite immuno-mediata, tiroidite e tiroidite subacuta.

^l Include neuropatia periferica, parestesia e neuropatia sensoriale periferica.

^m Include encefalite ed encefalite autoimmune.

ⁿ La reazione avversa non è stata osservata nello studio POSEIDON ma è stata segnalata in pazienti trattati con IMFINZI o IMFINZI+tremelimumab in studi clinici al di fuori del dataset dello studio POSEIDON.

^o Include miocardite autoimmune.

^p Include polmonite immuno-mediata e polmonite.

^q Include dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolore al fianco.

^r Include infiammazione delle mucose e stomatite.

^s Include colite, enterite ed enterocolite.

^t Include pancreatite autoimmune, pancreatite e pancreatite acuta.

^u Include alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati e transaminasi aumentate.

^v Include epatite autoimmune, epatite, danno epatocellulare, epatotossicità, epatite acuta ed epatite immuno-mediata.

^w Include eczema, eritema, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa e eruzione cutanea pustolosa.

^x Include dermatite e dermatite immuno-mediata.

^y Include nefrite autoimmune e nefrite immuno-mediata.

^z Include edema periferico e tumefazione periferica.

^{aa} Include reazioni correlate all'infusione e orticaria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

IMFINZI è associato a reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica e/o modifiche del trattamento. I dati riportati di seguito per reazioni avverse immuno-mediate rispecchiano il database di sicurezza combinato per IMFINZI in monoterapia di 4 045 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 1 500 mg ogni 3 o 4 settimane. Sono presentati i dettagli

relativi alle reazioni avverse per IMFINZI quando viene somministrato in associazione a chemioterapia se si osservano differenze clinicamente rilevanti rispetto a IMFINZI in monoterapia.

I dati relativi alle reazioni avverse immuno-mediate seguenti sono basati anche su 2 280 pazienti che hanno ricevuto IMFINZI 20 mg/kg ogni 4 settimane in associazione a tremelimumab 1 mg/kg oppure IMFINZI 1 500 mg/kg in associazione a tremelimumab 75 mg ogni 4 settimane. I dettagli delle reazioni avverse significative di IMFINZI somministrato in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino sono presentati se sono state osservate differenze clinicamente significative rispetto a IMFINZI in associazione a tremelimumab.

I dati per le seguenti reazioni avverse immuno-mediate riflettono anche il database di sicurezza combinato per IMFINZI in associazione a tremelimumab 300 mg dei 462 pazienti con HCC (il gruppo HCC). In questi due studi, IMFINZI è stato somministrato a una dose di 1 500 mg in associazione a tremelimumab 300 mg ogni 4 settimane.

Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nei paragrafi 4.2 e 4.4.

Polmonite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia (n=4 045, diversi tipi di tumori), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 103 (2,5%) pazienti, compresi Grado 3 in 27 (0,7%) pazienti, Grado 4 in 2 (< 0,1%) pazienti e Grado 5 in 7 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 56 giorni (intervallo: 2-814 giorni). Settantacinque pazienti su 103 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno), 2 pazienti hanno ricevuto anche infliximab e 1 paziente ha ricevuto anche ciclosporina. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto in 40 pazienti. La risoluzione si è verificata in 61 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 (1,0%).

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 47 (9,9%) pazienti nel gruppo trattato con IMFINZI e in 14 (6,0%) pazienti nel gruppo placebo, compresi Grado 3 in 9 (1,9%) 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 46 giorni (intervallo: 2-342 giorni) vs. 57 giorni (intervallo: 26-253 giorni) nel gruppo placebo. Nel gruppo trattato con IMFINZI, tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 30 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, tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, compresi 12 pazienti che hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) e 1 paziente ha ricevuto anche ciclofosfamide e tacrolimus. La risoluzione si è verificata in 29 pazienti del gruppo di trattamento con IMFINZI vs. 6 nel gruppo placebo.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 86 (3,8%) pazienti, compresi Grado 3 in 30 (1,3%) pazienti, Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente e Grado 5 (fatale) in 7 (0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 8-912 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 79 degli 86 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Sette pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 39 pazienti. La risoluzione si è verificata in 51 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), la polmonite immuno-mediata si è manifestata in 6 (1,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 1 (0,2%) paziente e Grado 5 (fatale) in 1 (0,2%) paziente. Il tempo mediano

all'insorgenza è stato di 29 giorni (intervallo: 5-774 giorni). Sei pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 5 dei 6 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 3 pazienti.

Epatite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 112 (2,8%) pazienti, compresi Grado 3 in 65 (1,6%) pazienti, Grado 4 in 8 (0,2%) pazienti e Grado 5 (fatale) in 6 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 31 giorni (intervallo: 1-644 giorni). Ottantasei pazienti su 112 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Sette pazienti hanno ricevuto anche micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto permanentemente in 26 pazienti. La risoluzione si è verificata in 54 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 80 (3,5%) pazienti, compresi Grado 3 in 48 (2,1%) pazienti, Grado 4 in 8 (0,4%) pazienti e Grado 5 (fatale) in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 36 giorni (intervallo: 1-533 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 68 degli 80 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Otto pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 27 pazienti. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), l'epatite immuno-mediata si è manifestata in 34 (7,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 20 (4,3%) pazienti, Grado 4 in 1 (0,2%) paziente e Grado 5 (fatale) in 3 (0,6%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 29 giorni (intervallo: 13-313 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 32 dei 34 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Nove pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 10 pazienti. La risoluzione si è verificata in 13 pazienti.

Colite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la colite o la diarrea immuno-mediate si sono manifestate in 77 (1,9%) pazienti, compresi Grado 3 in 15 (0,4%) pazienti e Grado 4 in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 71 giorni (intervallo: 1-920 giorni). Cinquantacinque pazienti su 77 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Due pazienti hanno ricevuto anche infliximab e 1 paziente ha ricevuto anche micofenolato. Il trattamento con IMFINZI è stato interrotto permanentemente in 13 pazienti. La risoluzione si è verificata in 54 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), la colite o la diarrea immuno-mediate si sono manifestate in 167 (7,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 76 (3,3%) pazienti e Grado 4 in 3 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 3-906 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 151 dei 167 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Ventidue pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 54 pazienti. La risoluzione è avvenuta in 141 pazienti. La perforazione intestinale e la perforazione dell'intestino crasso sono state segnalate raramente nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab.

Nel gruppo HCC (n=462), si sono manifestate colite o diarrea immuno-mediate in 31 (6,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 17 (3,7%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 23 giorni (intervallo: 2-479 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 28 dei 31 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Quattro pazienti hanno ricevuto anche altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 5 pazienti. La risoluzione si è verificata in 29 pazienti.

La perforazione intestinale è stata osservata in pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab (raro) in studi al di fuori del gruppo HCC.

Endocrinopatie immuno-mediate

Ipotiroidismo immuno-mediato

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipotiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 307 (7,6%) pazienti, compreso Grado 3 in 3 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 86 giorni (intervallo: 1-951 giorni). Dei 307 pazienti, 303 hanno ricevuto la terapia ormonale sostitutiva e 5 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno) per ipotiroidismo immuno-mediato. Nessun paziente ha interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di ipotiroidismo immuno-mediato. La risoluzione si è verificata in 61 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'ipotiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 209 (9,2%) pazienti, compreso Grado 3 in 6 (0,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (intervallo: 1-624 giorni). Tredici pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 dei 13 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione è avvenuta in 52 pazienti. L'ipotiroidismo immuno-mediato è stato preceduto da ipertiroidismo immuno-mediato in 25 pazienti o da tiroidite immuno-mediata in 2 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestato ipotiroidismo immuno-mediato in 46 (10,0%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 85 giorni (intervallo: 26-763 giorni). Un paziente ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia, inclusa la terapia ormonale sostitutiva. La risoluzione si è verificata in 6 pazienti. In 4 pazienti l'ipotiroidismo immuno-mediato è stato preceduto da ipertiroidismo immuno-mediato.

Iperitiroidismo immuno-mediato

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipertiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 64 (1,6%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 paziente (< 0,1%). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 43 giorni (intervallo: 1-253 giorni). Cinquantanove pazienti su 64 hanno ricevuto una terapia medica (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcioantagonista o beta-bloccante), 13 pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 5 pazienti su 13 hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi sistemici (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di ipertiroidismo immuno-mediato. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti. Ventidue pazienti hanno manifestato ipotiroidismo in seguito a ipertiroidismo.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'ipertiroidismo immuno-mediato si è manifestato in 62 (2,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 5 (0,2%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 33 giorni (intervallo: 4-176 giorni). Diciotto pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 11 dei 18 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Cinquantatré pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonista o beta-bloccante). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa di ipertiroidismo. La risoluzione si è verificata in 47 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestato ipertiroidismo immuno-mediato in 21 (4,5%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (0,2%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 30 giorni (intervallo: 13-60 giorni). Quattro pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e tutti e quattro hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Venti pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia (tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonista o betabloccante). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa dell'ipertiroidismo. La risoluzione si è verificata in 17 pazienti.

Tiroidite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la tiroidite immuno-mediata si è manifestata in 16 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 49 giorni (intervallo: 14-217 giorni). Dei 16 pazienti, 13 pazienti hanno ricevuto una terapia ormonale sostitutiva e 3 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di tiroidite immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti. Tre pazienti hanno manifestato ipotiroidismo in seguito a tiroidite.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), la tiroidite immuno-mediata si è manifestata in 15 (0,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 57 giorni (intervallo: 22-141 giorni). Cinque pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 2 dei 5 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tredici pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia, inclusi la terapia ormonale sostitutiva, tiamazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato, calcio-antagonista o beta-bloccante. Nessun paziente ha interrotto permanentemente il trattamento a causa di tiroidite immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata tiroidite in 6 (1,3%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 56 giorni (intervallo: 7-84 giorni). Due pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 2 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tutti i pazienti hanno avuto bisogno di un'altra terapia, inclusa la terapia ormonale sostitutiva. La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

Insufficienza surrenalica immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'insufficienza surrenalica immuno-mediata si è manifestata in 20 (0,5%) pazienti, compreso Grado 3 in 6 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 157,5 giorni (intervallo: 20-547 giorni). Tutti i 20 pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici; 7 dei 20 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Nessun paziente ha interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di insufficienza surrenalica immuno-mediata. La risoluzione si è verificata in 6 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'insufficienza surrenalica immuno-mediata si è manifestata in 33 (1,4%) pazienti, compresi Grado 3 in 16 (0,7%) pazienti e Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 105 giorni (intervallo: 20-428 giorni). Trentadue pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 10 dei 32 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in un paziente. La risoluzione si è verificata in 11 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata insufficienza surrenalica immuno-mediata in 6 (1,3%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (0,2%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 64 giorni (intervallo: 43-504 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 6 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). La risoluzione si è verificata in 2 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 3 (< 0,1%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (< 0,1%) pazienti e Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo all'insorgenza è stato di 43 giorni (intervallo: 42-518 giorni). Tutti e tre i pazienti hanno richiesto una terapia insulinica a lungo termine. IMFINZI è stato interrotto permanentemente in un paziente. Un paziente è guarito e un paziente è guarito con sequele.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), il diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato si è manifestato in 6 (0,3%) pazienti, compresi Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente e Grado 4 in 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 58 giorni (intervallo: 7-220 giorni). Per tutti i pazienti è stata necessaria insulina. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 1 paziente. La risoluzione si è verificata in 1 paziente.

Ipofisite/Ipopituitarismo immuno-mediati

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, l'ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediato si sono manifestati in 4 (< 0,1%) pazienti, compreso Grado 3 in 3 (< 0,1%) pazienti. Il tempo all'insorgenza degli eventi è stato di 74 giorni (intervallo: 44-225 giorni). Due pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno), due pazienti hanno interrotto permanentemente il trattamento con IMFINZI a causa di ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediato e la risoluzione si è verificata in 1 paziente.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediato si sono manifestati in 16 (0,7%) pazienti, compreso Grado 3 in 8 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi è stato di 123 giorni (intervallo: 63-388 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 8 dei 16 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Quattro pazienti hanno avuto bisogno anche di terapia endocrina. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 7 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si sono manifestati ipofisite/ipopituitarismo immuno-mediato in 5 (1,1%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 149 giorni (intervallo: 27-242 giorni). Quattro pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 1 dei 4 pazienti ha ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Tre pazienti hanno avuto bisogno anche di terapia endocrina. La risoluzione si è verificata in 2 pazienti.

Nefrite immuno-mediata

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, la nefrite immuno-mediata si è manifestata in 18 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 4 (< 0,1%) pazienti e Grado 4 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 77,5 giorni (intervallo: 4-393 giorni). Tredici 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 permanentemente in 7 pazienti. La risoluzione si è verificata in 9 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), la nefrite immuno-mediata si è manifestata in 9 (0,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 1 (< 0,1%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 79 giorni (intervallo: 39-183 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 7 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 5 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata nefrite immuno-mediata in 4 (0,9%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 53 giorni (intervallo: 26-242 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici, e 3 dei 4 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 2 pazienti. La risoluzione si è verificata in 3 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 65 (1,6%) pazienti, compreso Grado 3 in 17 (0,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 54 giorni (intervallo: 4-576 giorni). Trentatré pazienti su 65 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 permanentemente in 5 pazienti. La risoluzione si è verificata in 43 pazienti.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), l'eruzione cutanea o la dermatite (incluso pemfigoide) immuno-mediate si sono verificate in 112 (4,9%) pazienti, compreso Grado 3 in 17 (0,7%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 35 giorni (intervallo: 1-788 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 57 dei 112 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 10 pazienti. La risoluzione si è verificata in 65 pazienti.

Nel gruppo HCC (n=462), si è manifestata eruzione cutanea o dermatite immuno-mediate (incluso pemfigoide) in 26 (5,6%) pazienti, compresi Grado 3 in 9 (1,9%) pazienti e Grado 4 in 1 (0,2%) paziente. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 25 giorni (intervallo: 2-933 giorni). Tutti i pazienti hanno ricevuto corticosteroidi sistemici e 14 dei 26 pazienti hanno ricevuto un trattamento con alte dosi di corticosteroidi (almeno 40 mg di prednisone o equivalente al giorno). Un paziente ha ricevuto altri immunosoppressori. Il trattamento è stato interrotto permanentemente in 3 pazienti. La risoluzione si è verificata in 19 pazienti.

Reazioni correlate all'infusione

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in monoterapia, reazioni correlate all'infusione si sono manifestate in 55 (1,4%) pazienti, compreso Grado 3 in 5 (0,1%) pazienti. Non si sono verificati eventi di Grado 4 o 5.

Nel database di sicurezza combinato con IMFINZI in associazione a tremelimumab (n=2 280), reazioni correlate all'infusione si sono manifestate in 45 (2,0%) pazienti, compreso Grado 3 in 2 (< 0,1%) pazienti. Non si sono verificati 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: 3,8% per alanina aminotransferasi aumentata, 6,1% per aspartato aminotransferasi aumentata, 0,9% per creatinina nel sangue aumentata, 5,4% per amilasi aumentata e 8,4% 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 19,3% e quella che ha presentato una variazione di TSH dal basale che andava da \geq LLN a qualsiasi grado $<$ LLN è stata del 17,5%.

Nei pazienti trattati con durvalumab in associazione a 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: 6,4% per alanina aminotransferasi aumentata, 6,5% per aspartato aminotransferasi aumentata, 4,2% per creatinina ematica aumentata, 6,4% per amilasi aumentata e 11,7% 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 20,3% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da \geq LLN a qualsiasi grado $<$ LLN è stata del 24,1%.

Nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino, 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: 6,2% per alanina aminotransferasi aumentata, 5,2% per aspartato aminotransferasi aumentata, 4,0% per creatinina ematica aumentata, 9,4% per amilasi aumentata e 13,6% per lipasi aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da \leq ULN a $>$ ULN è stata del 24,8% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da \geq LLN a $<$ LLN è stata del 32,9%.

Nei pazienti trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab, 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: 5,1% per alanina aminotransferasi aumentata, 5,8% per aspartato aminotransferasi aumentata, 1,0% per creatinina ematica aumentata, 5,9% per amilasi aumentata e 11,3% per lipasi aumentata. La percentuale di pazienti che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava

da \leq ULN a $>$ ULN è stata del 4,2% e quella che ha presentato una variazione del TSH dal basale che andava da \geq LLN a $<$ LLN è stata del 17,2%.

Immunogenicità

L'immunogenicità di IMFINZI come monoterapia si basa su dati aggregati in 3 069 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). Ottantaquattro pazienti (2,7%) sono risultati positivi al test per ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti (nAb) diretti contro durvalumab sono stati rilevati nello 0,5% (16/3 069) dei pazienti. La presenza di ADA non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica o sulla sicurezza. Il numero di pazienti è insufficiente per determinare l'impatto di ADA sull'efficacia.

Nel corso di diversi studi di fase III, tra i pazienti trattati con IMFINZI in associazione ad altri agenti terapeutici, dallo 0% al 10,1% dei pazienti ha sviluppato ADA emergenti dal trattamento. Anticorpi neutralizzanti contro durvalumab sono stati rilevati in una percentuale da 0% a 1,7% dei pazienti trattati con IMFINZI in associazione ad altri agenti terapeutici. La presenza degli ADA non ha avuto un effetto evidente sulla farmacocinetica o sulla sicurezza.

Anziani

Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza tra i pazienti anziani (\geq 65 anni) ed i pazienti più giovani.

Negli studi PACIFIC, CASPIAN, TOPAZ-1 e HIMALAYA i dati sulla sicurezza nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per trarre una conclusione su questa popolazione.

Nei pazienti con NSCLC metastatico in trattamento di prima linea dello studio POSEIDON sono state segnalate alcune differenze nella sicurezza tra pazienti anziani (\geq 65 anni) e pazienti più giovani. I dati di sicurezza dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati a un totale di 74 pazienti. È stata osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse severe e un maggior tasso di interruzione permanente di qualsiasi trattamento dello studio a causa di reazioni avverse nei 35 pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino (rispettivamente 45,7% e 28,6%) rispetto ai 39 pazienti di età pari o superiore a 75 anni che hanno ricevuto solo chemioterapia a base di platino (rispettivamente 35,9% e 20,5%).

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 nell'[allegato V](#).

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 e coniugati anticorpo farmaco, inibitori di PD-1/PDL-1 (Proteina di morte cellulare programmata 1/ligando 1). Codice ATC: L01FF03.

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-gamma) 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 (IgG1κ), 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.

L'associazione di tremelimumab, un inibitore di CTLA-4, e durvalumab, un inibitore di PD-L1, favorisce l'attivazione delle cellule T antitumorali e agisce in diverse fasi della risposta immunitaria determinando un miglioramento delle risposte antitumorali. In modelli tumorali singenici murini, il doppio blocco di PD-L1 e CTLA-4 ha determinato un potenziamento dell'attività antitumorale.

Efficacia e sicurezza clinica

Le dosi di durvalumab di 10 mg/kg ogni 2 settimane o di 1 500 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 1 500 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 severe 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 un massimo di 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. ≥ 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 immunohistochimico (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: sesso

maschile (70%), età ≥ 65 anni (45%), età ≥ 75 anni (8%), popolazione bianca (69%), asiatica (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 (*progression-free survival*, PFS) e la sopravvivenza globale (*overall survival*, 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 (*Blinded Independent Central Review*, 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 5 anni, con un follow-up mediano di 34,2 mesi, IMFINZI ha continuato a dimostrare un miglioramento in 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 5.

Tabella 5. Risultati di efficacia nello studio PACIFIC

	Analisi primaria ^a		Analisi di follow-up a 5 anni ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Numero di decessi (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediana (mesi) (IC al 95%)	NR (34,7; NR)	28,7 (22,9; NR)	47,5 (38,1; 52,9)	29,1 (22,1; 35,1)
HR (IC al 95%)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
<i>p-value</i> 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%)
<i>p-value</i>	0,005			
OS a 48 mesi (%) (IC al 95%)			49,7% (45,0%; 54,2%)	36,3% (30,1%; 42,6%)
OS a 60 mesi (%) (IC al 95%)			42,9% (38,2%; 47,4%)	33,4% (27,3%; 39,6%)
PFS				
Numero di eventi (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	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 (IC al 95%)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
<i>p-value</i>	$p < 0,0001$			
PFS a 12 mesi (%) (IC al 95%)	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 a 18 mesi (%) (IC al 95%)	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 a 48 mesi (%) (IC al 95%)			35,0% (29,9%; 40,1%)	19,9% (14,4%; 26,1%)
PFS a 60 mesi (%)			33,1%	19,0%

	Analisi primaria ^a		Analisi di follow-up a 5 anni ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
(IC al 95%)			(28,0%; 38,2%)	(13,6%; 25,2%)
PFS2^c				
PFS2 mediana (mesi)	28,3	17,1		
(IC al 95%)	(25,1; 34,7)	(14,5; 20,7)		
HR (IC al 95%)	0,58 (0,46; 0,73)			
<i>p-value</i>	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.

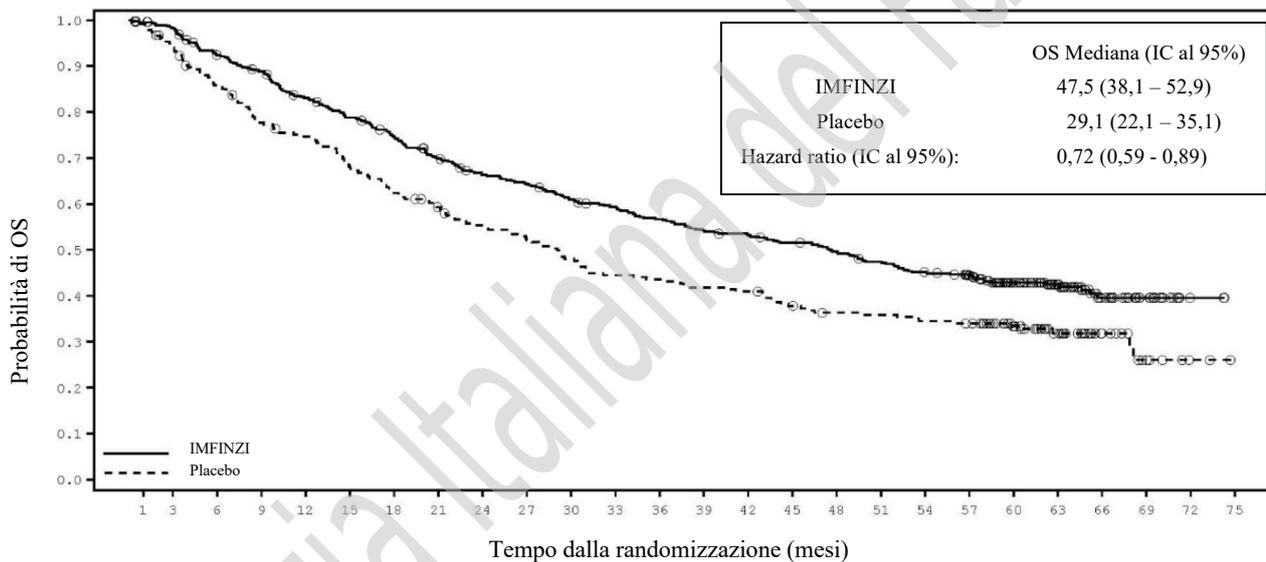
^b Analisi di follow-up di OS e PFS al cut-off dei dati del 11 gennaio 2021.

^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 5 anni sono presentate nelle Figure 1 e 2.

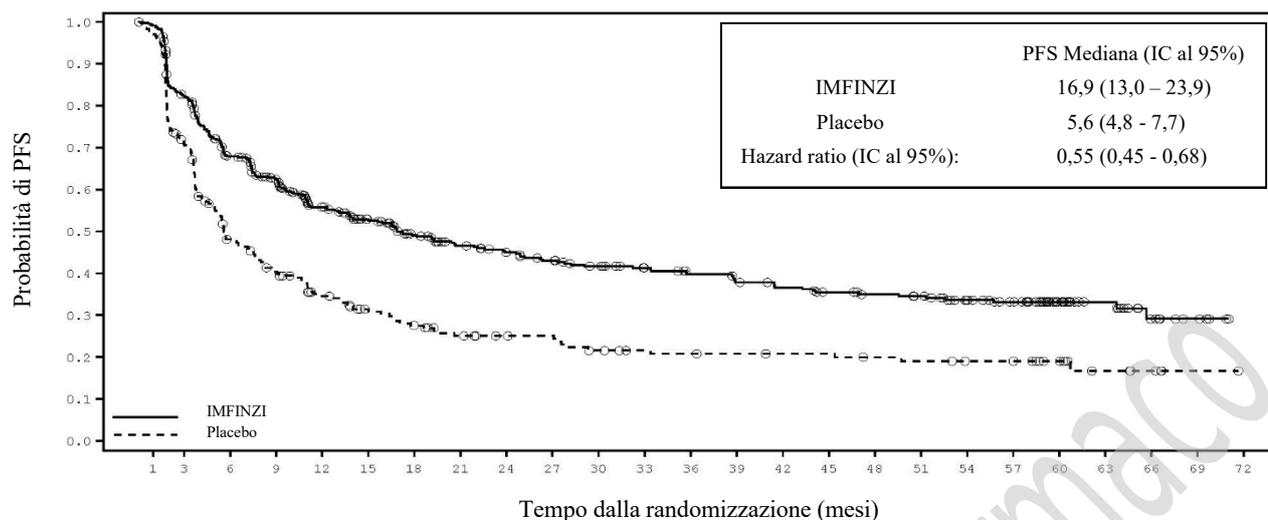
Figura 1. Curva di Kaplan-Meier per l'OS



Numero di pazienti a rischio

Mese	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
Placebo	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 2. Curva di Kaplan-Meier per la PFS



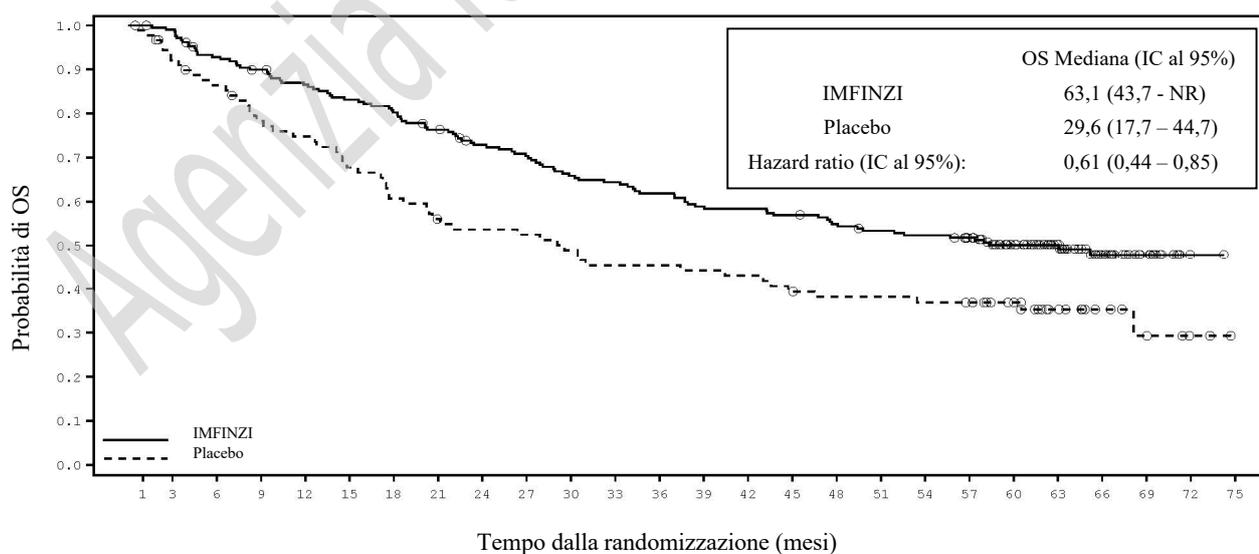
Numero di pazienti a rischio	
Mese	0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57 60 63 66 69 72
IMFINZI	476 377 301 267 215 190 165 147 137 128 119 110 103 97 92 85 81 78 67 57 57 34 22 11 5 0
Placebo	237 164 105 87 68 56 48 41 37 36 30 27 26 25 24 24 22 21 19 19 14 6 4 1 0

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

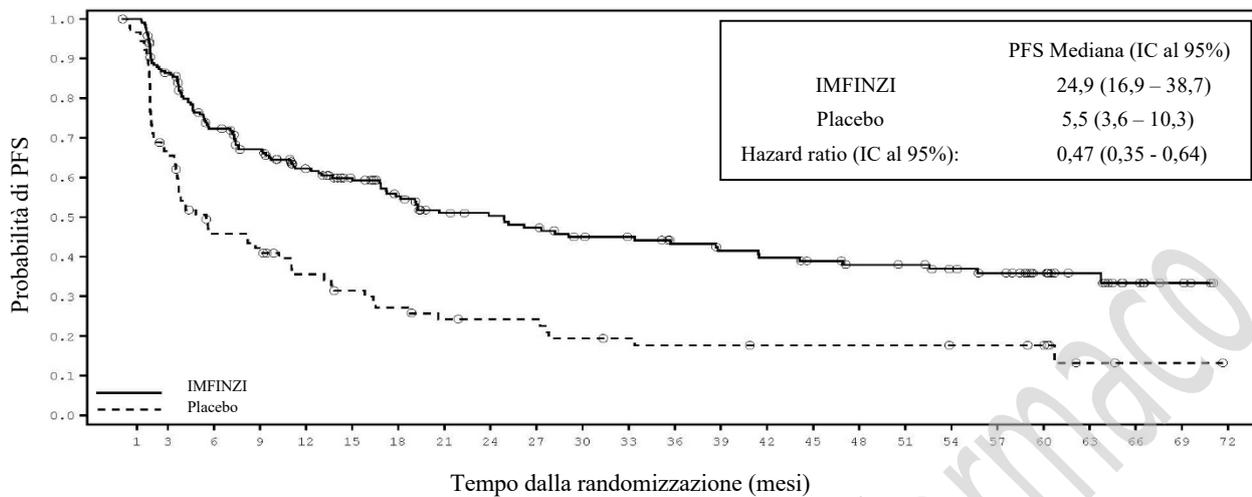
Analisi aggiuntive di sottogruppo sono state condotte per valutare l'efficacia in base all'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali ($\geq 25\%$, 1-24%, $\geq 1\%$, $< 1\%$) e per i pazienti il cui stato di espressione di PD-L1 non può essere stabilito (PD-L1 non noto). I risultati di PFS e OS dall'analisi di follow-up a 5 anni sono riassunti nelle Figure 3, 4, 5 e 6.

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



Numero di pazienti a rischio	
Mese	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 4. Curva di Kaplan-Meier della PFS per PD-L1 TC $\geq 1\%$



Numero di pazienti a rischio

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

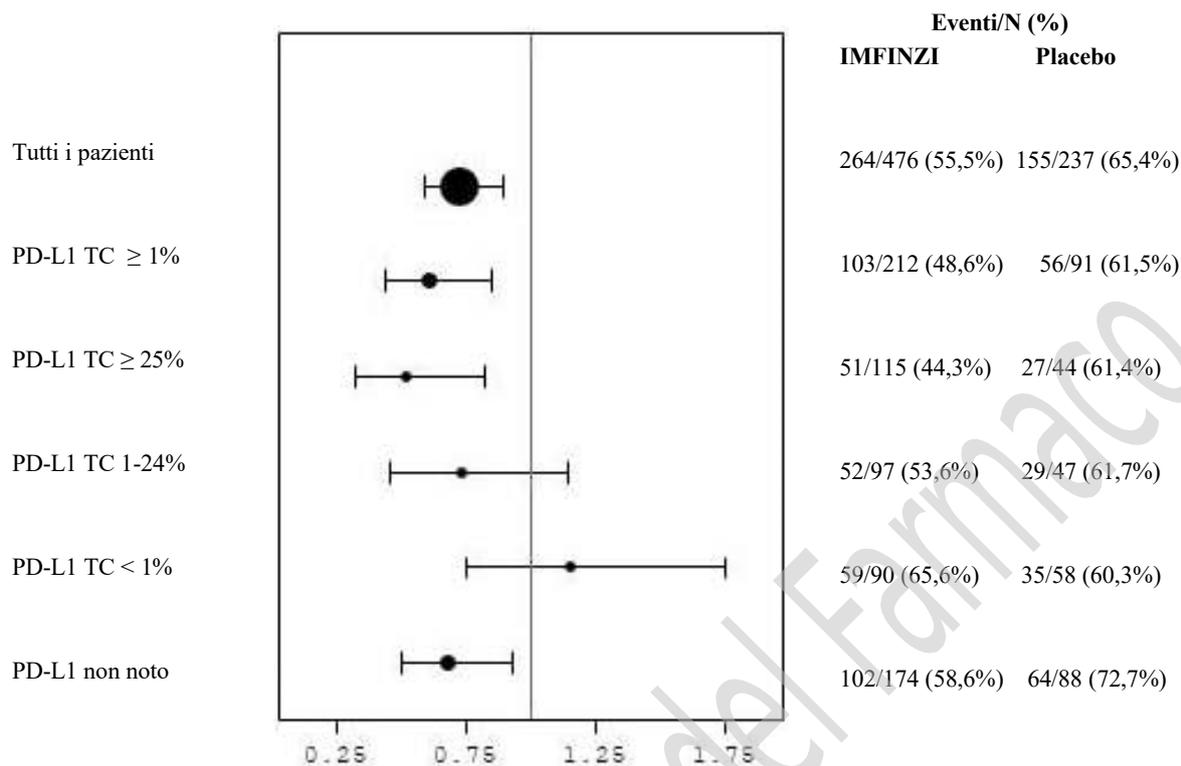
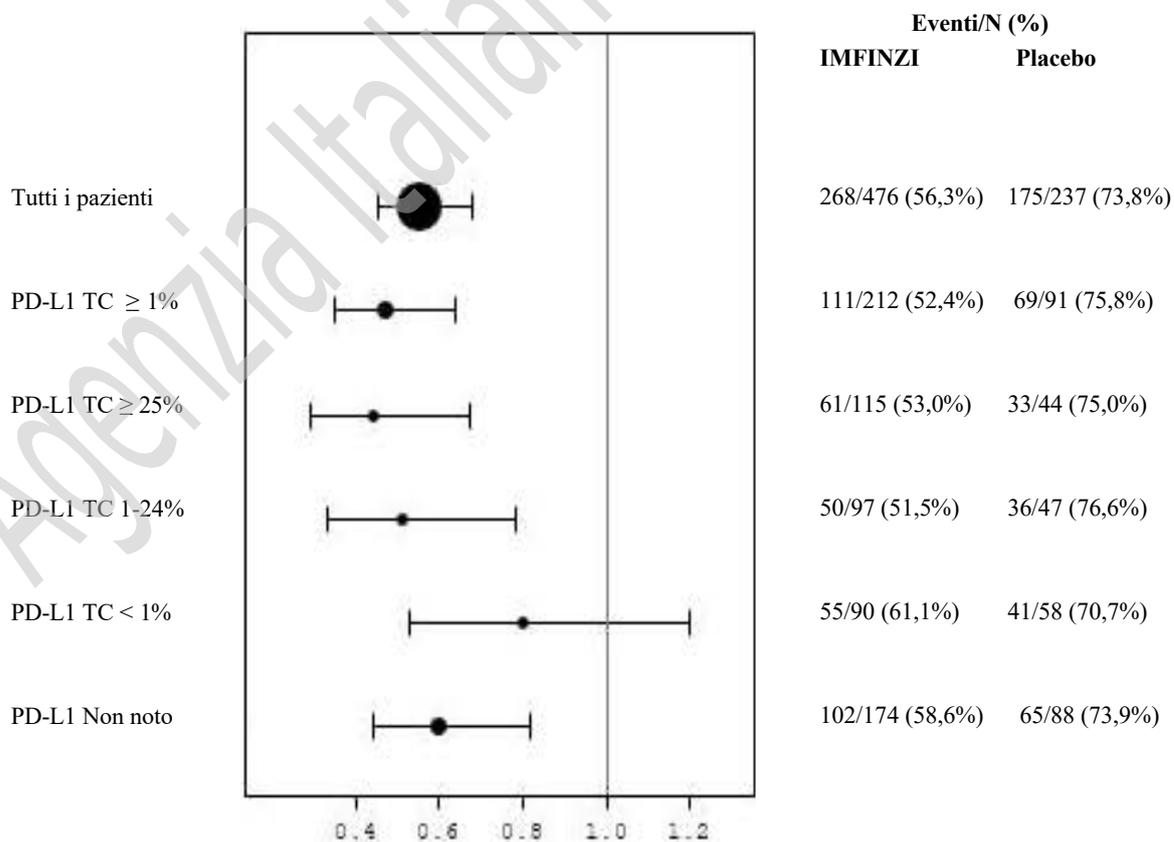


Figura 6. Forest plot della PFS per l'espressione di PD-L1



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 (Patient-reported outcomes, PRO)

I sintomi riferiti dai pazienti, le informazioni relative alla funzionalità e alla qualità della vita correlata allo stato di salute (*Health-related quality of life, 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).

NSCLC – Studio POSEIDON

POSEIDON è stato uno studio disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI con o senza tremelimumab in associazione a chemioterapia a base di platino. POSEIDON è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico su 1 013 pazienti con NSCLC metastatico privi di mutazioni sensibilizzanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) o aberrazioni genomiche tumorali della chinasi del linfoma anaplastico (ALK). Erano idonei all'arruolamento pazienti con NSCLC metastatico documentato istologicamente o citologicamente. I pazienti non avevano ricevuto in precedenza alcuna chemioterapia né qualunque altra terapia sistemica per NSCLC metastatico. Prima della randomizzazione, lo stato tumorale di PD-L1 dei pazienti è stato confermato mediante il test Ventana PD-L1 (SP263). Al momento dell'arruolamento i pazienti presentavano un *performance status* secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)/*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) di 0 o 1.

Dallo studio sono stati esclusi pazienti con malattie autoimmuni documentate attive o pregresse; metastasi cerebrali attive e/o non trattate; un'anamnesi di immunodeficienza; somministrazione di immunosoppressione sistemica nei 14 giorni precedenti l'inizio del trattamento con IMFINZI o tremelimumab, fatta eccezione per dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici; tubercolosi attiva o infezione da epatite B o C o HIV; oppure pazienti che avevano ricevuto un vaccino vivo attenuato entro 30 giorni prima o dopo l'avvio della terapia con IMFINZI e/o tremelimumab (vedere paragrafo 4.4.).

La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) (TC \geq 50% vs. TC < 50%), stadio della malattia (stadio IVA vs. stadio IVB, secondo l'8° edizione dell'*American Joint Committee on Cancer*) e istologia (non squamosa vs. squamosa).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere:

- Braccio 1: IMFINZI 1 500 mg con tremelimumab 75 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia. Una quinta dose di tremelimumab 75 mg è stata somministrata la Settimana 16 assieme alla dose 6 di IMFINZI.
- Braccio 2: IMFINZI 1 500 mg e chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane in monoterapia.
- Braccio 3: chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli. I pazienti potevano ricevere 2 cicli aggiuntivi (per un totale di 6 cicli dopo la randomizzazione), se clinicamente indicato, a discrezione dello sperimentatore.

Nei 3 bracci di trattamento i pazienti hanno ricevuto uno dei seguenti regimi chemioterapici in base all'istologia:

- NSCLC non squamoso

- Pemetrexed 500 mg/m² con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m² ogni 3 settimane. Se non controindicato dallo sperimentatore, era possibile somministrare terapia di mantenimento con pemetrexed.
- NSCLC squamoso
 - Gemcitabina 1 000 o 1 250 mg/m² i Giorni 1 e 8 con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 il Giorno 1 ogni 3 settimane.
- NSCLC squamoso o non squamoso
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² i Giorni 1, 8 e 15 con carboplatino AUC 5-6 il Giorno 1 ogni 3 settimane.

Tremelimumab è stato somministrato fino a un massimo di 5 dosi, salvo in caso di progressione della malattia o tossicità inaccettabile. IMFINZI e la terapia di mantenimento con pemetrexed a seconda dell'istologia (quando pertinente) sono stati continuati fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Le valutazioni del tumore sono state condotte la Settimana 6 e la Settimana 12 dalla data di randomizzazione e successivamente ogni 8 settimane fino alla progressione della malattia obiettiva confermata. Le valutazioni della sopravvivenza sono state condotte ogni 2 mesi dopo l'interruzione permanente del trattamento.

I due endpoint primari dello studio erano la PFS e l'OS per IMFINZI + chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. I principali endpoint secondari dello studio erano PFS e OS per IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. Gli endpoint secondari includevano il tasso di risposta obiettiva (*Objective response rate*, ORR) e la durata della risposta (*Duration of response*, DoR). PFS, ORR e DoR sono stati valutati usando la revisione BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento. I dati demografici basali della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (76,0%), età ≥ 65 anni (47,1%), età ≥ 75 anni (11,3%), età mediana di 64 anni (intervallo: 27-87 anni), popolazione bianca (55,9%), asiatica (34,6%), nera o afroamericana (2,0%), altro (7,6%), non ispanica o latina (84,2%), fumatori attivi o ex-fumatori (78,0%), PS OMS/ECOG 0 (33,4%), PS OMS/ECOG 1 (66,5%). Le caratteristiche della malattia erano le seguenti: stadio IVA (50,0%), stadio IVB (49,6%), sottogruppo istologico squamoso (36,9%), non squamoso (62,9%), metastasi cerebrali (10,5%), espressione di PD-L1 nelle TC ≥ 50% (28,8%), espressione di PD-L1 nelle TC < 50% (71,1%).

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS con IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia a base di platino rispetto alla chemioterapia a base di platino. IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia a base di platino ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto alla sola chemioterapia a base di platino. I risultati sono riassunti di seguito.

Tabella 6. Risultati di efficacia nello studio POSEIDON

	Braccio 1: IMFINZI+tremelimumab +chemioterapia a base di platino (n=338)	Braccio 3: chemioterapia a base di platino (n=337)
OS^a		
Numero di decessi (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	14,0 (11,7; 16,1)	11,7 (10,5; 13,1)
HR (IC al 95%) ^b	0,77 (0,650;0,916)	
<i>p-value</i> ^c	0,00304	
PFS^a		

	Braccio 1: IMFINZI+tremelimumab +chemioterapia a base di platino (n=338)	Braccio 3: chemioterapia a base di platino (n=337)
Numero di eventi (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	6,2 (5,0; 6,5)	4,8 (4,6; 5,8)
HR (IC al 95%) ^b	0,72 (0,600; 0,860)	
<i>p-value</i> ^c	0,00031	
N. ORR (%)^{d,e}	130 (38,8)	81 (24,4)
N. risposte complete (%)	2 (0,6)	0
N. risposte parziali (%)	128 (38,2)	81 (24,4)
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)^{d,e}	9,5 (7,2; NR)	5,1 (4,4; 6,0)

^a Analisi della PFS al cut off dei dati del 24 luglio 2019 (follow-up mediano 10,15 mesi). Analisi dell'OS al cut off dei dati del 12 marzo 2021 (follow-up mediano 34,86 mesi). I limiti per dichiarare l'efficacia (Braccio 1 vs. Braccio 3: PFS 0,00735, OS 0,00797; bilaterali) sono stati determinati mediante una funzione alfa-spending di Lan-DeMets che approssima un approccio di O'Brien Fleming. La PFS è stata valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1.

^b Gli HR sono stati ottenuti utilizzando un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato per PD-L1, istologia e stadio della malattia.

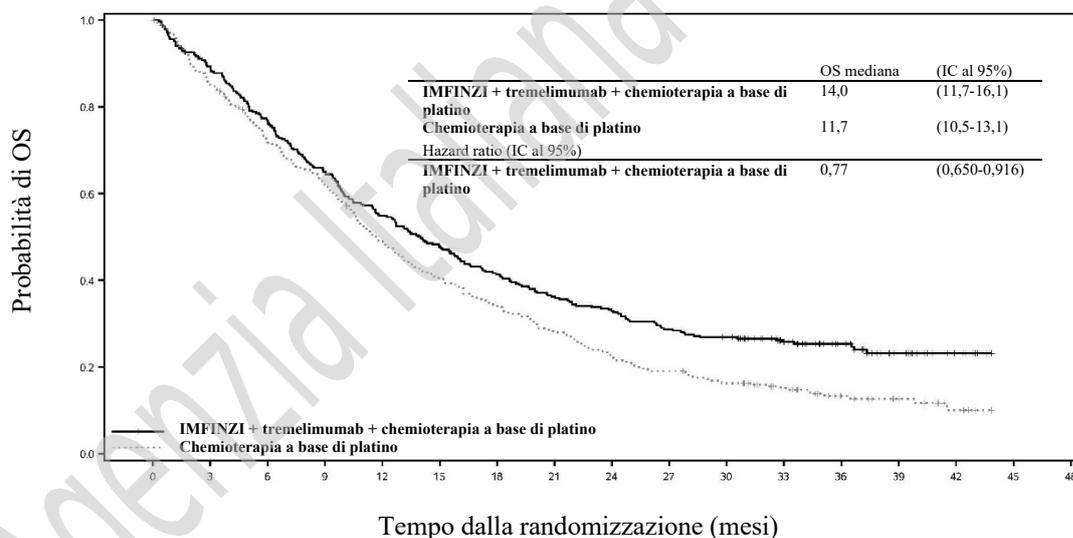
^c *p-value* bilaterale basato su un test *log rank* stratificato per PD-L1, istologia e stadio della malattia.

^d Risposta obiettiva confermata.

^e Analisi post-hoc.

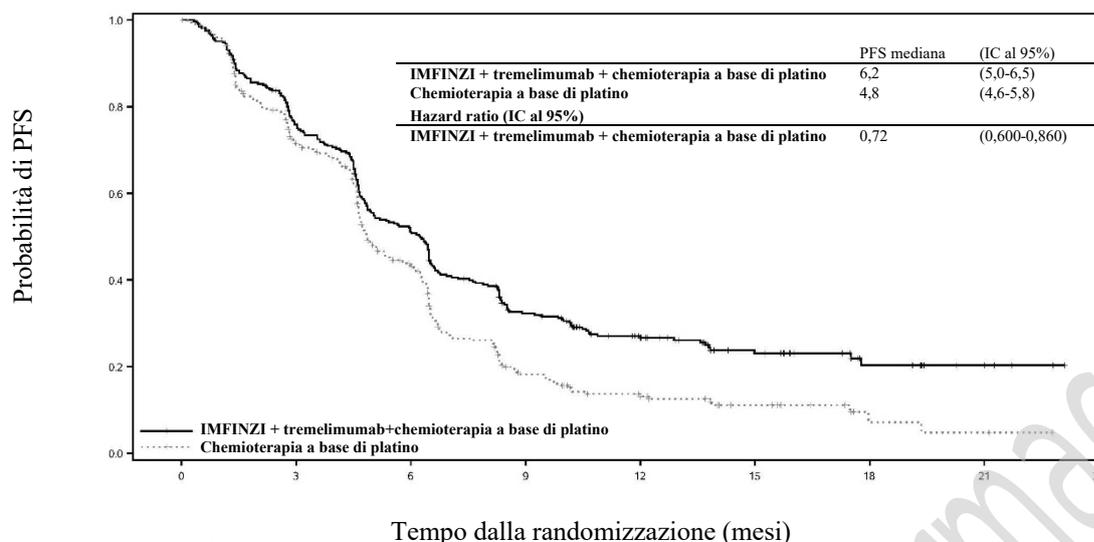
NR = Non raggiunto, IC = Intervallo di confidenza

Figura 7. Curva di Kaplan-Meier per l'OS



Numero di pazienti a rischio		Tempo dalla randomizzazione (mesi)															
Mese		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI + durvalumab + chemioterapia a base di platino		338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0
Chemioterapia a base di platino		337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0

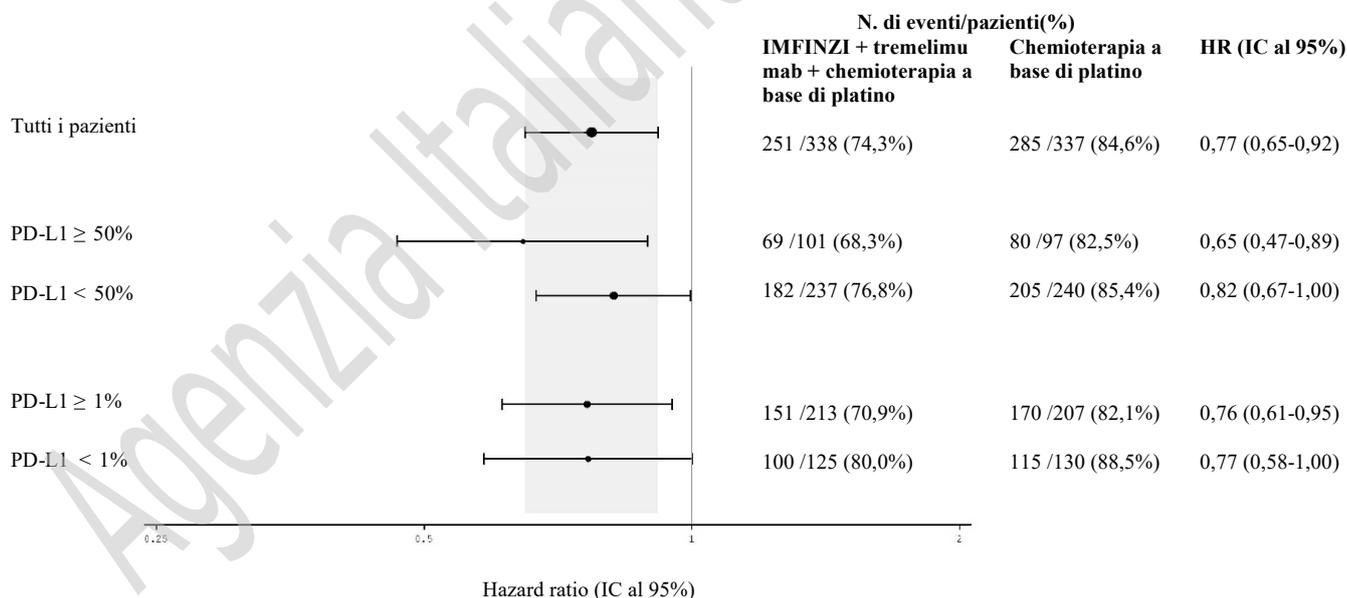
Figura 8. Curva di Kaplan-Meier per la PFS



Numero di pazienti a rischio		Tempo dalla randomizzazione (mesi)									
Mese		0	3	6	9	12	15	18	21	24	
IMFINZI + tremelimumab + chemioterapia a base di platino		338	243	161	94	56	32	13	5	0	
Chemioterapia a base di platino		337	219	121	43	23	12	3	2	0	

La Figura 9 riassume i risultati di efficacia per l'OS in base all'espressione tumorale di PD-L1 nelle analisi di sottogruppo prespecificate.

Figura 9. Forest plot dell'OS in base all'espressione di PD-L1 per IMFINZI+tremelimumab+chemioterapia a base di platino rispetto alla chemioterapia a base di platino



Popolazione anziana

Un totale di 75 pazienti di età ≥75 anni è stato arruolato nel braccio IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia (n=35) e nel braccio solo chemioterapia a base di platino (n=40) dello studio POSEIDON. È stato osservato un HR esploratorio di 1,05 (IC al 95%: 0,64-1,71) per l'OS per IMFINZI in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino rispetto alla chemioterapia a base di platino all'interno di questo sottogruppo dello studio. A causa della natura esploratoria di questa analisi di sottogruppo, non è possibile trarre conclusioni definitive, ma si suggerisce cautela quando si considera questo regime per i pazienti anziani.

SCLC – Studio CASPIAN

CASPIAN è stato uno studio disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI con o senza tremelimumab in associazione con etoposide e carboplatino o cisplatino. CASPIAN è stato uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico su 805 pazienti con ES-SCLC naïve 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 \geq 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 1 500 mg + tremelimumab 75 mg + etoposide e carboplatino o cisplatino.
- Braccio 2: IMFINZI 1 500 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 l'OS di IMFINZI + etoposide + platino (Braccio 2) rispetto a etoposide + platino in monoterapia (Braccio 3) e di IMFINZI + tremelimumab + etoposide + platino (Braccio 1) rispetto a etoposide + platino in monoterapia (Braccio 3). L'endpoint secondario principale era la PFS. Altri endpoint secondari erano l'ORR, l'OS e la PFS e i 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 \geq 65 anni (39,6%), età media 63 anni (intervallo: da 28 a 82 anni), popolazione 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)].

I risultati di PFS, ORR e DoR dall'analisi finale pianificata (DCO: 27 gennaio 2020) sono riassunti nella Tabella 7. La curva di Kaplan-Meier per la PFS è presentata nella Figura 11.

I risultati di OS dell'analisi pianificata di OS con follow-up a lungo termine (DCO: 22 marzo 2021) (follow-up mediano: 39,3 mesi), sono presentati nella Tabella 7. IMFINZI + etoposide + platino (Braccio 2) rispetto a etoposide + platino (Braccio 3) hanno continuato a dimostrare un miglioramento duraturo della OS. La curva di Kaplan-Meier per l'OS è presentata nella Figura 10.

Tabella 7. Risultati di efficacia per lo studio CASPIAN

	Analisi finale ^a		Analisi di follow-up a lungo termine ^b	
	Braccio 2: IMFINZI + etoposide e carboplatino o cisplatino (n=268)	Braccio 3: etoposide + carboplatino o cisplatino (n=269)	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)	221 (82,5)	248 (92,2)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	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 (IC al 95%) ^{b,c}	0,75 (0,625; 0,910)		0,71 (0,595; 0,858)	
<i>p-value</i> ^d	0,0032		0,0003	
OS a 18 mesi (%) (IC al 95%)	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 a 36 mesi (%) (IC al 95%)			17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
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%) ^c	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%)^e	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)	5,1	5,1		

(IC al 95%) ^{e,f}	(4,9; 5,3)	(4,8; 5,3)		
----------------------------	------------	------------	--	--

^a Analisi finale di PFS, ORR e DoR al cut-off dei dati del 27 gennaio 2020.

^b Analisi di follow-up di OS a lungo termine al cut-off dei dati del 22 marzo 2021.

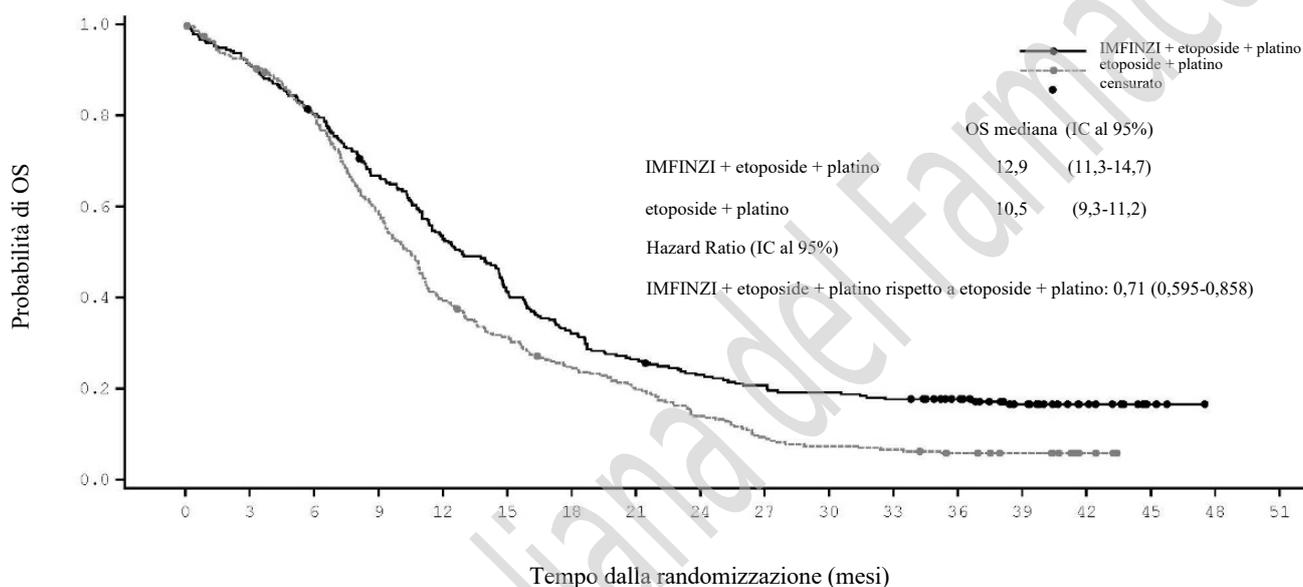
^c L'analisi è stata condotta utilizzando il log-rank test stratificato, con aggiustamento per la terapia al platino programmata nel Ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) e utilizzando l'approccio dei rank test di associazione.

^d All'analisi ad interim (cut-off dei dati dell'11 marzo 2019) il *p-value* dell'OS era 0,0047, il quale ha soddisfatto il limite per la dichiarazione della significatività statistica di 0,0178 per un alfa bidirezionale complessivo del 4%, 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.

^e Risposta obiettiva confermata.

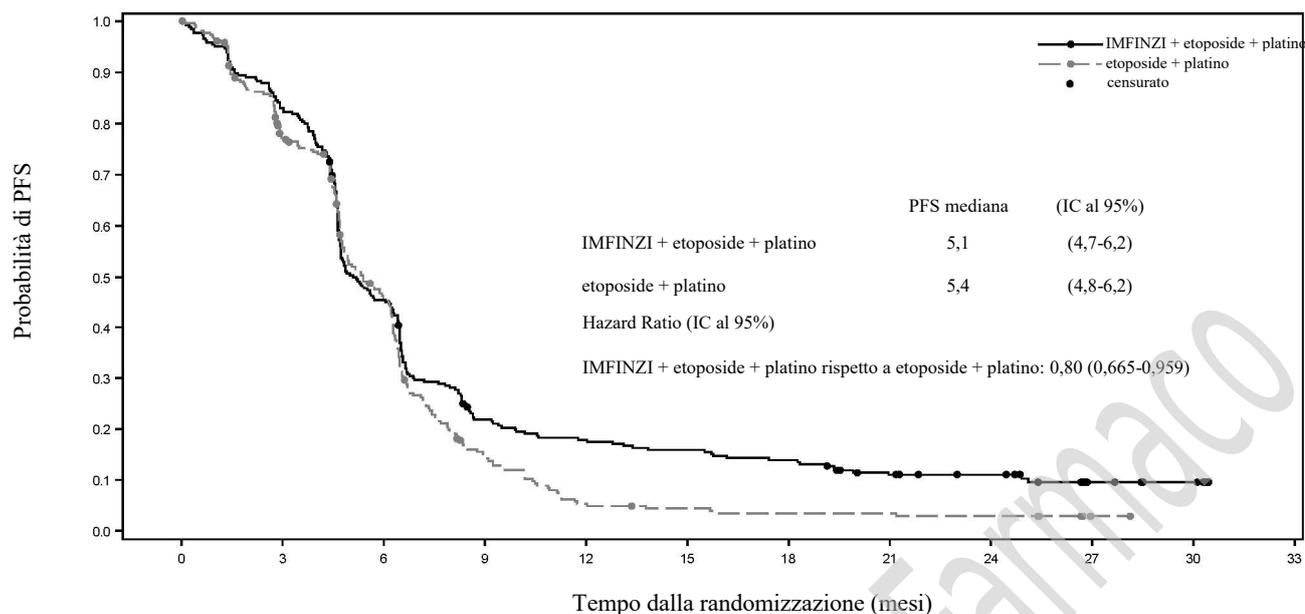
^f Analisi post-hoc.

Figura 10. Curva di Kaplan-Meier della OS



Numero di pazienti a rischio	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
IMFINZI + etoposide + platino	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
etoposide + platino	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

Figura 11. Curva di Kaplan-Meier della PFS



Numero di pazienti a rischio	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
IMFINZI + etoposide + platino	268	220	119	55	45	40	35	24	18	8	5	0
etoposide + platino	269	195	110	33	12	9	7	7	6	1	0	0

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.

BTC – Studio TOPAZ-1

TOPAZ-1 è stato uno studio disegnato per valutare l'efficacia di IMFINZI in associazione con gemcitabina e cisplatino. TOPAZ-1 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico in 685 pazienti con BTC non resecabile o metastatico (inclusi colangiocarcinoma intraepatico ed extraepatico e carcinoma della colecisti) e Performance Status ECOG pari a 0 o 1. I pazienti non avevano ricevuto una terapia precedente nella fase avanzata/non resecabile. Erano inclusi i pazienti che sviluppavano malattia recidivante > 6 mesi dopo l'intervento chirurgico e/o il completamento della terapia adiuvante. I pazienti dovevano avere un'adeguata funzionalità a livello di organi e midollo osseo, e livelli sierici di bilirubina accettabili ($\leq 2,0$ volte il limite superiore della norma (ULN)); inoltre qualsiasi ostruzione biliare clinicamente significativa doveva essere stata risolta prima della randomizzazione.

Lo studio escludeva i pazienti con carcinoma ampollare, con metastasi cerebrali, disturbi infiammatori o autoimmuni attivi o precedentemente documentati, infezione da HIV o infezioni attive, incluse tubercolosi o epatite C o pazienti con uso corrente o precedente di immunosoppressori entro 14 giorni dalla prima dose di IMFINZI. I pazienti con HBV attiva potevano partecipare se sotto terapia antivirale.

La randomizzazione era stratificata per stato della malattia (inizialmente non resecabile vs. recidivante) e sede del tumore primario (colangiocarcinoma intraepatico vs. colangiocarcinoma extraepatico vs. carcinoma della colecisti).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere:

- Braccio 1: IMFINZI 1 500 mg somministrato il Giorno 1 + gemcitabina 1 000 mg/m² e cisplatino 25 mg/m² (ciascuno somministrato nei Giorni 1 e 8) ogni 3 settimane (21 giorni) fino a un massimo di 8 cicli, seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, o
- Braccio 2: Placebo somministrato il Giorno 1 + gemcitabina 1 000 mg/m² e cisplatino 25 mg/m² (ciascuno somministrato nei Giorni 1 e 8) ogni 3 settimane (21 giorni) fino a un massimo di 8 cicli, seguiti da placebo ogni 4 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Sono state condotte valutazioni del tumore ogni 6 settimane per le prime 24 settimane dopo la data di randomizzazione e successivamente ogni 8 settimane fino a progressione obiettiva della malattia confermata.

L'endpoint primario dello studio era l'OS, l'endpoint secondario principale era la PFS. Altri endpoint secondari erano ORR, DoR e PRO. PFS, ORR e DoR sono stati valutati dallo 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 (341 pazienti nel Braccio 1 e 344 pazienti nel Braccio 2). I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (50,4%), età < 65 anni (53,3%), popolazione bianca (37,2%), asiatica (56,4%), nera o afroamericana (2,0%), altro (4,2%), non ispanica o latina (93,1%), ECOG PS 0 (49,1%), vs. PS 1 (50,9%), sede del tumore primario (dotto biliare intraepatico 55,9%, dotto biliare extraepatico 19,1% e colecisti 25,0%), stato della malattia [recidivante (19,1%) vs. non resecabile (80,7%), metastatico (86,0%) vs. localmente avanzato (13,9%)]. L'espressione di PD-L1 è stata valutata sul tumore e sulle cellule immunitarie tramite il test Ventana PD-L1 (SP263) e l'algoritmo TAP (positività dell'area tumorale); il 58,7% dei pazienti aveva TAP ≥ 1% e il 30,1% aveva TAP < 1%.

OS e PFS sono state testate formalmente in occasione di un'analisi ad interim pre-pianificata (cut-off dei dati dell'11 agosto 2021) dopo un follow-up mediano di 9,8 mesi. I risultati di efficacia sono illustrati nella Tabella 8 e nella Figura 13. La maturità per l'OS era del 62% e la maturità per la PFS dell'84%. IMFINZI + chemioterapia (Braccio 1) ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi vs. placebo + chemioterapia (Braccio 2) in OS e PFS.

Tabella 8. Risultati di efficacia per lo studio TOPAZ-1^a

	IMFINZI + gemcitabina e cisplatino (n=341)	Placebo + gemcitabina e cisplatino (n=344)
OS		
Numero di decessi (%)	198 (58,1)	226 (65,7)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)^b	12,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)
HR (IC al 95%) ^c	0,80 (0,66; 0,97)	
<i>p-value</i> ^{c,d}	0,021	
Follow-up mediano per tutti i pazienti (mesi)	10,2	9,5
PFS		
Numero di eventi (%)	276 (80,9)	297 (86,3)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)^b	7,2 (6,7; 7,4)	5,7 (5,6; 6,7)
HR (IC al 95%) ^c	0,75 (0,63; 0,89)	
<i>p-value</i> ^{c,e}	0,001	
Follow-up mediano per tutti i pazienti (mesi)	7,2	5,6

ORR^f	91 (26,7)	64 (18,7)
N. risposta completa (%)	7 (2,1)	2 (0,6)
N. risposta parziale (%)	84 (24,6)	62 (18,1)
DoR		
DoR mediana (mesi) (IC al 95%)^b	6,4 (5,9; 8,1)	6,2 (4,4; 7,3)

^a Analisi al cut-off dei dati dell'11 agosto 2021.

^b Calcolato tramite la tecnica Kaplan-Meier. IC per la mediana derivato sulla base del metodo Brookmeyer-Crowley.

^c L'analisi per l'HR è stata eseguita tramite un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato ed il *p-value* bilaterale si basa sul log-rank test stratificato; entrambi sono aggiustati per stato di malattia e sede del tumore primario.

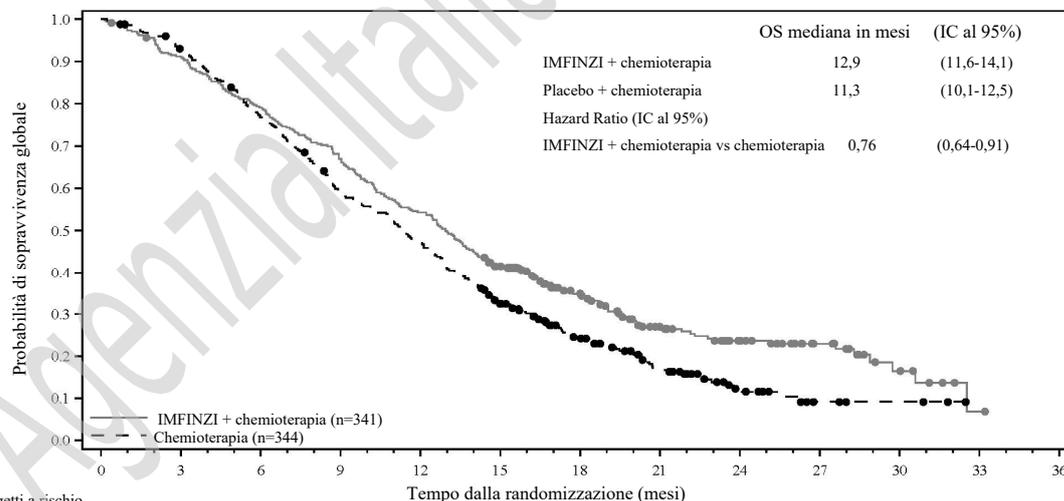
^d All'analisi ad interim (cut-off dei dati dell'11 agosto 2021), il *p-value* dell'OS era 0,021, che ha soddisfatto il limite di 0,03 per dichiarare la significatività statistica per un alfa bidirezionale complessivo di 4,9%, sulla base della funzione alfa-spending di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming con il numero effettivo di eventi osservati.

^e All'analisi ad interim (cut-off dei dati dell'11 agosto 2021), il *p-value* della PFS era 0,001, che ha soddisfatto il limite di 0,0481 per dichiarare la significatività statistica per un alfa bidirezionale complessivo del 4,9%, sulla base della funzione alfa-spending di Lan-DeMets con limite di tipo Pocock con il numero effettivo di eventi osservati.

^f Risposta obiettiva confermata

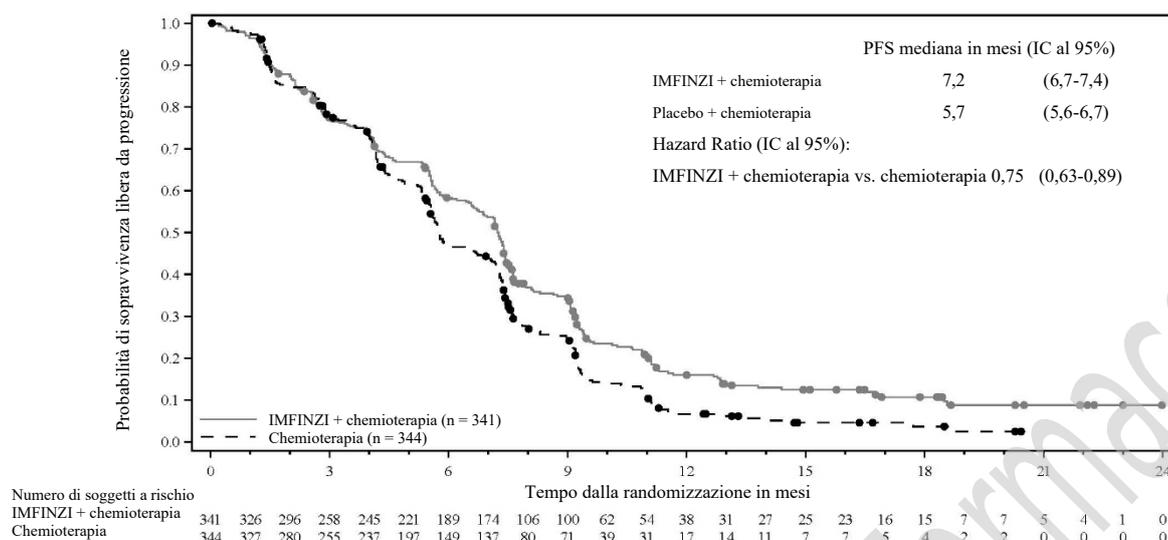
Un'analisi di follow-up pianificata aggiuntiva dell'OS (cut-off dei dati del 25 febbraio 2022) è stata condotta 6,5 mesi dopo l'analisi ad interim con una maturità dell'OS del 77%. IMFINZI + chemioterapia ha continuato a dimostrare un miglioramento dell'OS vs. la sola chemioterapia [HR=0,76 (IC al 95%: 0,64-0,91)] e il follow-up mediano è aumentato a 12 mesi.

Figura 12: Curva di Kaplan-Meier dell'OS, OS all'analisi di follow-up al cut-off dei dati del 25 febbraio 2022



Numero di soggetti a rischio
 IMFINZI + chemioterapia: 341 331 324 309 294 278 268 252 240 227 208 194 184 169 152 134 117 96 88 74 61 52 47 44 36 33 27 21 17 10 8 5 3 1 0
 Chemioterapia: 344 337 329 316 298 282 260 241 222 198 187 175 158 138 125 104 92 76 65 53 47 37 29 21 14 11 9 5 3 3 3 2 1 0 0

Figura 13: Curva di Kaplan-Meier della PFS, analisi inferenziale (primaria) al cut-off dei dati dell'11 agosto 2021



HCC – Studio HIMALAYA

L'efficacia di IMFINZI in monoterapia e somministrato in associazione ad una singola dose di tremelimumab 300 mg è stata valutata nello studio HIMALAYA, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti con uHCC (carcinoma epatocellulare non resecabile) confermato che non avevano ricevuto un trattamento sistemico precedente per l'HCC. Lo studio includeva pazienti con Stadio C o B secondo il *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* (non idoneo alla terapia loco-regionale) e Classe A secondo la classificazione Child-Pugh.

Lo studio ha escluso pazienti con metastasi cerebrali o anamnesi di metastasi cerebrali, co-infezione virale da epatite B ed epatite C; sanguinamento gastrointestinale (GI) attivo o precedentemente documentato negli ultimi 12 mesi; ascite che avesse richiesto intervento non farmacologico negli ultimi 6 mesi; encefalopatia epatica entro 12 mesi dall'inizio del trattamento; disturbi infiammatori o autoimmuni attivi o precedentemente documentati.

Sono stati inclusi i pazienti con varici esofagee, tranne quelli con sanguinamento GI attivo o precedentemente documentato negli ultimi 12 mesi prima dell'ingresso nello studio.

La randomizzazione è stata stratificata in base a invasione macrovascolare (MVI) (sì vs. no), eziologia della patologia epatica (virus dell'epatite B confermato vs. virus dell'epatite C confermato vs. altri) e *Performance status* ECOG (0 vs. 1). Lo studio HIMALAYA ha randomizzato 1 171 pazienti 1:1:1 a ricevere:

- IMFINZI: durvalumab 1 500 mg ogni 4 settimane.
- Tremelimumab 300 mg come singola dose + IMFINZI 1 500 mg; seguiti da IMFINZI 1 500 mg ogni 4 settimane.
- Sorafenib 400 mg due volte al giorno.

Le valutazioni del tumore sono state eseguite ogni 8 settimane nei primi 12 mesi e successivamente ogni 12 settimane. Sono state condotte valutazioni della sopravvivenza ogni mese per i primi 3 mesi dopo l'interruzione permanente del trattamento e successivamente ogni 2 mesi.

L'endpoint primario era la superiorità in OS di IMFINZI in associazione ad una singola dose di tremelimumab vs. Sorafenib. Gli obiettivi secondari principali erano la non inferiorità in OS seguita dalla superiorità di IMFINZI vs. Sorafenib. Altri endpoint secondari includevano PFS, ORR valutata dallo sperimentatore e DoR secondo i criteri RECIST v1.1.

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento. I dati demografici al basale della popolazione complessiva dello studio erano i seguenti: sesso maschile (83,7%), età < 65 anni (50,4%), popolazione bianca (44,6%), asiatica (50,7%), nera o afroamericana (1,7%), altro (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%), Classe di punteggio Child-Pugh A (99,5%), invasione macrovascolare (25,2%), diffusione extraepatica (53,4%), AFP basale < 400 ng/mL (63,7%), AFP basale ≥ 400 ng/mL (34,5%); eziologia virale, epatite B (30,6%), epatite C (27,2%), non infetti (42,2%), dato di PD-L1 valutabile (86,3%), positività dell'area tumorale (TAP) a PD-L1 ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [test Ventana PD-L1 (SP263)].

I risultati sono presentati nella Tabella 9, nella Figura 14 e nella Figura 15.

Tabella 9. Risultati di efficacia per lo studio HIMALAYA per IMFINZI somministrato in associazione ad una singola dose di tremelimumab 300 mg e IMFINZI in monoterapia vs. Sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Durata del follow up			
Follow up mediano (mesi) ^a	33,2	32,2	32,6
OS			
Numero di decessi (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
OS mediana (mesi) (IC al 95%)	16,4 (14,2; 19,6)	13,8 (12,3; 16,1)	16,6 (14,1; 19,1)
HR (IC al 95%) ^{b,c}	0,78 (0,66; 0,92)		-
<i>p-value</i> ^d	0,0035		-
HR (IC al 95%) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73; 1,03)	
PFS			
Numero di eventi (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	3,78 (3,68; 5,32)	4,07 (3,75; 5,49)	3,65 (3,19; 3,75)
HR (IC al 95%)	0,90 (0,77; 1,05)		-
HR (IC al 95%)	-	1,02 (0,88; 1,19)	
ORR			
ORR n (%)^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
N. risposta completa (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
N. risposta parziale (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DoR			
DoR mediana (mesi)	22,3	18,4	16,8

^a Calcolato usando la tecnica Kaplan-Meier inversa (con indicatore di censura invertito).

^b Sulla base di un modello stratificato di Cox aggiustato per il trattamento, eziologia della malattia epatica (HBV *versus* HCV *versus* altri), ECOG (0 *versus* 1).

^c Eseguito utilizzando test a ranghi logaritmici stratificati aggiustati per il trattamento, eziologia della malattia epatica (HBV *versus* HCV *versus* altri), ECOG (0 *versus* 1) e invasione macrovascolare (sì *versus* no).

^d Sulla base di una funzione alfa-spending di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming e il numero effettivo di eventi osservati, il limite per dichiarare la significatività statistica per IMFINZI + tremelimumab 300 mg vs. Sorafenib era 0,0398 (Lan e DeMets 1983).

^e Il margine di non inferiorità per HR (IMFINZI vs Sorafenib) è 1,08 utilizzando un intervallo di confidenza del 95,67% basato su una funzione alfa-spending di Lan-DeMets con limite di tipo O'Brien Fleming e il numero effettivo di eventi osservati (Lan e DeMets 1983). Il *P-value* basato sul test di superiorità di IMFINZI vs. Sorafenib era 0,0674 e non ha raggiunto la significatività statistica.

^f Risposta completa confermata.

IC = intervallo di confidenza

Figura 14. Curva di Kaplan-Meier dell'OS di IMFINZI somministrato in associazione ad una singola dose di tremelimumab 300 mg

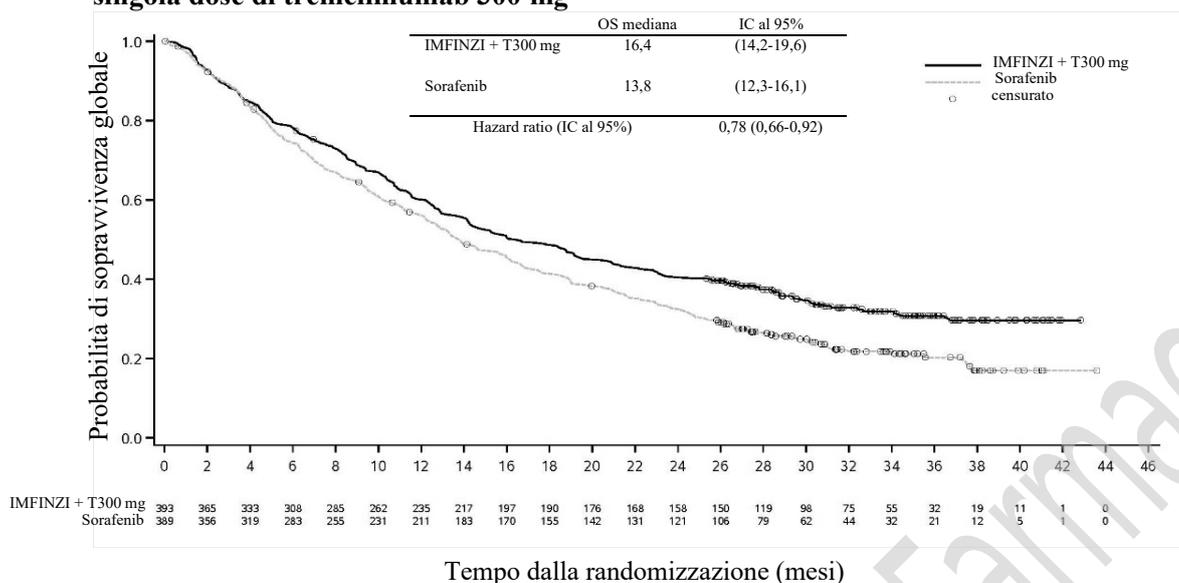
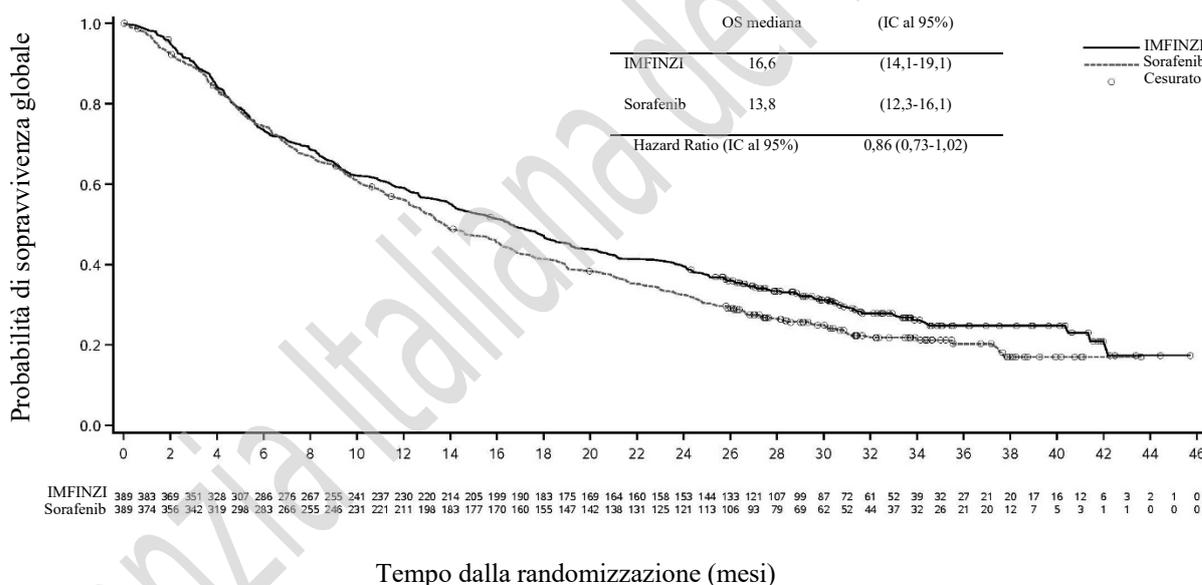


Figura 15. Curva di Kaplan-Meier dell'OS di IMFINZI somministrato in monoterapia



Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IMFINZI in associazione a tremelimumab nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Lo studio D419EC00001 era uno studio multicentrico, in aperto di determinazione ed espansione della dose, per valutare la sicurezza, l'efficacia preliminare e la farmacocinetica di IMFINZI in associazione a tremelimumab, seguiti da IMFINZI in monoterapia, in pazienti pediatrici con tumori solidi maligni avanzati (ad eccezione dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale) che hanno avuto progressione della malattia e per i quali non esiste uno standard di trattamento terapeutico. Lo studio ha arruolato 50 pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 17 anni con categorie di tumore primitivo: neuroblastoma, tumore solido e sarcoma. I pazienti hanno ricevuto IMFINZI 20 mg/kg in associazione a tremelimumab 1 mg/kg o IMFINZI 30 mg/kg in associazione a tremelimumab 1 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane per 4 cicli, seguiti da IMFINZI in monoterapia ogni 4 settimane. Nella fase di determinazione della dose, la terapia di associazione di IMFINZI e tremelimumab è stata preceduta da un singolo ciclo di IMFINZI in monoterapia; tuttavia in questa fase 8 pazienti hanno interrotto il trattamento prima di ricevere tremelimumab. Pertanto, dei 50 pazienti arruolati nello studio, 42 hanno ricevuto IMFINZI in

associazione a tremelimumab e 8 hanno ricevuto solo IMFINZI. Nella fase di espansione della dose, è stato riportato un ORR del 5,0% (1/20 pazienti) nel set di analisi valutabile per la risposta. Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza rispetto ai profili di sicurezza noti di IMFINZI e tremelimumab negli adulti. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di durvalumab è stata valutata per IMFINZI come monoterapia, in associazione a chemioterapia, in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino e in associazione a tremelimumab.

La farmacocinetica (PK) di durvalumab è stata studiata in 2 903 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 \geq 3 mg/kg. Lo stato stazionario è stato raggiunto approssimativamente a 16 settimane. In base all'analisi PK di popolazione che includeva 1 878 pazienti che hanno ricevuto durvalumab in monoterapia nel intervallo di dosaggio \geq 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, in associazione con la chemioterapia, in associazione a tremelimumab e chemioterapia a base di platino e in associazione a tremelimumab. 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.

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; tuttavia, poiché gli anticorpi monoclonali IgG non sono eliminati principalmente attraverso le vie renali, non si attende che una modifica della funzionalità renale influenzi l'esposizione a durvalumab.

Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve (bilirubina \leq ULN e AST $>$ ULN o bilirubina $>$ 1,0-1,5 x ULN e qualsiasi valore di AST) o moderata (bilirubina $>$ 1,5-3 x ULN e qualsiasi valore di AST) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sul profilo farmacocinetico di durvalumab. L'effetto della compromissione epatica severa (bilirubina $>$ 3,0 x ULN e qualsiasi valore di AST) sul profilo farmacocinetico di durvalumab non è stato stabilito; tuttavia, 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.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica (PK) di durvalumab in associazione a tremelimumab è stata valutata in uno studio su 50 pazienti pediatrici con età compresa tra 1 e 17 anni nello studio D419EC00001. I pazienti hanno ricevuto durvalumab 20 mg/kg in associazione a tremelimumab 1 mg/kg o durvalumab 30 mg/kg in associazione a tremelimumab 1 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane per 4 cicli, seguiti da durvalumab in monoterapia ogni 4 settimane. Sulla base dell'analisi della PK di popolazione,

l'esposizione sistemica a durvalumab nei pazienti pediatrici ≥ 35 kg in trattamento con durvalumab 20 mg/kg ogni 4 settimane è stata simile all'esposizione negli adulti in trattamento con durvalumab 20 mg/kg ogni 4 settimane, mentre nei pazienti pediatrici (≥ 35 kg) in trattamento con durvalumab 30 mg/kg ogni 4 settimane, l'esposizione è stata approssimativamente 1,5 volte superiore rispetto all'esposizione negli adulti in trattamento con durvalumab 20 mg/kg ogni 4 settimane. Nei pazienti pediatrici < 35 kg in trattamento con durvalumab 30 mg/kg ogni 4 settimane, l'esposizione sistemica è stata simile all'esposizione negli adulti in trattamento con durvalumab 20 mg/kg ogni 4 settimane.

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

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata fino a 30 giorni a 2 °C - 8 °C e fino a 24 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) dal momento della preparazione.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare 24 ore a 2 °C - 8 °C o 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C), a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

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

Sono disponibili due confezioni di IMFINZI:

2,4 mL (per un totale di 120 mg di durvalumab) di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e una ghiera grigia in alluminio asportabile. Confezione da 1 flaconcino.

10 mL (per un totale di 500 mg di durvalumab) di concentrato in un flaconcino di vetro di tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e una ghiera bianca in alluminio asportabile. 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 flaoncino

EU/1/18/1322/001 500 mg flaoncino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2018

Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick,
Maryland
21703
Stati Uniti

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987
Repubblica di Corea

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agencia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agencia Italiana del Farmaco