

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

AstraZeneca

Firma Profesional

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- IMFINZI concentrado para solución para perfusión 120 mg/2,4 mL (Durvalumab)
- IMFINZI concentrado para solución para perfusión 500 mg/10 mL (Durvalumab)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 50 mg de IMFINZI.

Cada vial de 2,4 mL contiene 120 mg de durvalumab.

Cada vial de 10 mL contiene 500 mg de durvalumab.

IMFINZI es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1κ). Para consultar la lista completa de excipiente(s), véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución concentrada para perfusión; 50 mg/mL por vial de monodosis para administración intravenosa.

Solución estéril, sin conservantes, clara a opalescente, incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC)

IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de IMFINZI en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC) resecable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

IMFINZI en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, seguido de IMFINZI como monoterapia después de la cirugía, está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable (tumores ≥ 4 cm y/o ganglios positivos) y sin mutaciones conocidas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o Reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

IMFINZI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado e irresecable cuya enfermedad no ha progresado después de quimiorradioterapia con platino (CRT).

~~IMFINZI en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico sin mutaciones sensibilizantes del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o aberraciones tumorales genómicas de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK).~~

Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)

IMFINZI está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado (LS-SCLC) cuya enfermedad no ha progresado después de la quimiorradioterapia basada en platino (CRT).

IMFINZI en combinación con etopósido y carboplatino o bien cisplatino está indicado como el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar microcítico en estadio extendido (ES-SCLC).

Carcinoma hepatocelular (HCC)

IMFINZI en combinación con tremelimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecables (uHCC).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Cáncer de vías biliares (BTC)

IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vías biliares (BTC) localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de endometrio

~~IMFINZI en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de adultas con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente que son candidatas a terapia sistémica, seguido de tratamiento de mantenimiento con:~~

~~•IMFINZI en monoterapia en cáncer de endometrio con reparación de errores de emparejamiento deficiente (dMMR, por sus siglas en inglés)~~

~~•IMFINZI en combinación con olaparib en cáncer de endometrio con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR, por sus siglas en inglés).~~

4.2. Posología y modo de administración

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación, tal como se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una perfusión intravenosa durante 1 hora.

Cuando IMFINZI se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, consulte el folleto de información al profesional de los agentes terapéuticos para obtener más información.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración de la terapia
Monoterapia		
LS-SCLC	1500 mg ^b cada 4 semanas.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o máximo 24 meses.
NSCLC localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas ^{a, b}	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 meses.
Terapia combinada		
ES-SCLC	1500 mg ^c en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia.	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
NSCLC Resecable	1500 mg ^d en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas hasta por 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg en monoterapia cada 4 semanas durante hasta 12 ciclos después de la cirugía.	Fase neoadyuvante: hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable. Fase adyuvante: hasta recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 ciclos después de la cirugía.
<u>NSCLC metastásico</u>	<u>Durante la quimioterapia basada en platino: 1500 mg^e en combinación con 75 mg de tremelimumab y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos (12 semanas).</u> <u>Después de la quimioterapia basada en platino: 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia y terapia de mantenimiento^f con pemetrexed en función de la histología cada 4 semanas</u> <u>Se debe administrar una quinta dosis de tremelimumab 75 mg^{g,h} en la semana 16 junto con la dosis 6 de IMFINZI.</u>	<u>Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

uHCC	1500 mgⁱ en combinación con 300 mgⁱ de tremelimumab como dosis única en el Ciclo 1/Día 1, seguido de 1500 mg^b en monoterapia cada 4 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.
BTC	1500 mg ^c en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) hasta 8 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia.	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.
Cáncer de endometrio	1120 mg en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas (21 días) durante un mínimo de 4 y hasta 6 ciclos, seguido de 1500 mg^j de IMFINZI en monoterapia cada 4 semanas (pacientes dMMR) o en combinación con olaparib 300 mg dos veces al día (pacientes pMMR)	Hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.
MIBC	1500 mg ^d en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg ^d cada 4 semanas como monoterapia hasta 8 ciclos después de la cirugía	Hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva (cistectomía), recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 8 ciclos después de la cirugía

^a Pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 10 mg/kg de IMFINZI cada 2 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^b Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de IMFINZI cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^c Pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso de 20 mg/kg de IMFINZI. En combinación con dosis de quimioterapia cada 3 semanas (21 días), seguido de monoterapia de 20 mg/kg cada 4 semanas hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^d Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis de IMFINZI basada en el peso de 20 mg/kg. En combinación con quimioterapia, dosis de 20 mg/kg cada 3 semanas (21 días) antes de la cirugía; seguida de monoterapia a 20 mg/kg cada 4 semanas después de la cirugía hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^e Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosificación basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de IMFINZI y de 1 mg/kg de tremelimumab hasta que el peso aumente a más de 30 kg. Los pacientes con un peso corporal de 34 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 1 mg/kg de tremelimumab hasta que el peso aumente a más de 34 kg.

^f Se considerará la administración de mantenimiento con pemetrexed en pacientes con tumores no escamosos que hayan recibido tratamiento con pemetrexed y carboplatino/cisplatino durante la fase de quimioterapia basada en platino.

^g En caso de retraso(s) de dosis, se puede administrar una quinta dosis de tremelimumab después de la semana 16, junto con IMFINZI.

^h Si los pacientes reciben menos de 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, los ciclos restantes de tremelimumab (hasta un total de 5) junto con IMFINZI deben administrarse durante la fase posterior a la quimioterapia basada en platino.

ⁱ Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg hasta que el peso aumente a más de 30 kg. Los pacientes con un peso corporal de 40 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 4 mg/kg de tremelimumab hasta que el peso aumente a más de 40 kg.

^j Las pacientes con cáncer de endometrio con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir durante la fase de mantenimiento una dosis basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de IMFINZI hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis para IMFINZI. En general, suspenda IMFINZI por reacciones adversas inmunomediadas severas (Grado 3). Suspenda permanentemente IMFINZI por reacciones adversas inmunomediadas potencialmente mortales (Grado 4), reacciones inmunomediadas graves recurrentes (Grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o su equivalente por día en 12 semanas de inicio de corticosteroides.

Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario que requieren tratamiento específico se resumen en la Tabla 2. Consultar la sección 4.4 para obtener más recomendaciones de manejo e información sobre la monitorización y evaluación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento para IMFINZI

Reacciones adversas	Gravedad ^a	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada/ enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^b
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente
Hepatitis inmunomediada	ALT o AST > 3- ≤ 5 x ULN o bilirrubina total > 1,5- ≤ 3 x ULN	Suspender la dosis ^b
	ALT o AST > 5- ≤ 10 x ULN	Suspender durvalumab ^b e interrumpir permanentemente tremelimumab
	ALT o AST concurrentes > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN ^c	Interrumpir de forma permanente
	ALT o AST > 10 x ULN o bilirrubina total > 3 x ULN	
Hepatitis inmunomediada en compromiso tumoral secundario del hígado con valores basales anormales ^d	ALT o AST > 2,5- ≤ 5 x BLV y ≤ 20 x ULN	Suspender la dosis ^b
	ALT o AST > 5-7 x BLV y ≤ 20 x ULN o ALT o AST concurrentes 2,5-5 x BLV y ≤ 20 x ULN y bilirrubina total > 1,5- < 2 x ULN ^c	Suspender durvalumab ^b e interrumpir permanentemente tremelimumab
	ALT o AST > 7 x BLV OR > 20 ULN lo que primero ocurra o bilirrubina > 3 x ULN	Descontinuar permanentemente
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b
	Grado 3 para monoterapia de Imfinzi	Suspender la dosis ^b
	Grado 3 para Imfinzi + Tremelimumab	Interrumpir de forma permanente ^c
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
	Perforación intestinal de CUALQUIER grado	Interrumpir de forma permanente
Hipertiroidismo, Tiroiditis mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica
Hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Sin cambios
Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica
Diabetes mellitus tipo 1 mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Sin cambios
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1,5- 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3- 6 x ULN;	Interrumpir de forma permanente
	Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	
Exantema o dermatitis mediada por el sistema inmunitario (incluyendo pénfigo vesiculoso)	Grado 2 por > 1 semana o Grado 3	Suspender la dosis ^b
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Interrumpir de forma permanente
Miositis/polimiositis /rabortomólisis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{b,f}
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de perfusión
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente
Miastenia gravis mediadas por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente
Encefalitis mediada por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Síndrome de Guillain-Barré mediada por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente
Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario ^g	Grado 2 o 3	Suspender la administración ^b
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente.

^a Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior normal, BLV: valor inicial.

^b Después de la suspensión, IMFINZI puede ser reanudado dentro de las 12 semanas si la reacción adversa mejora a \leq Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día. IMFINZI debe ser permanentemente interrumpido si las reacciones adversas recurren a Grado 3, según proceda.

^c Para pacientes con causa alternativa, siga las recomendaciones para aumentos de AST o ALT sin elevaciones de bilirrubina concurrentes.

^d Si AST y ALT son inferiores o iguales al ULN al inicio del estudio en pacientes con compromiso hepático, suspenda o interrumpa permanentemente durvalumab según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

^e Interrumpir permanentemente tremelimumab para grado 3; sin embargo, el tratamiento con durvalumab puede reanudarse una vez que el evento se haya resuelto.

^f Interrumpir de manera permanente el IMFINZI si la reacción adversa no se mejora a un nivel \leq Grado 1 dentro de 30 días o si existen signos de insuficiencia respiratoria.

^g Incluye trombocitopenia inmunitaria, pancreatitis, artritis inmunomediada y uveítis.

Para reacciones adversas no inmunomediadas, suspenda IMFINZI para reacciones adversas de Grado 2 y 3 hasta que alcancen \leq Grado 1 o estado basal. IMFINZI debe suspenderse para las reacciones adversas de Grado 4 (con excepción de las anomalías de laboratorio de Grado 4, sobre las cuales la decisión de suspender debe basarse en signos / síntomas clínicos acompañado del criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente (véase la sección 5.2).

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles de IMFINZI en combinación con tremelimumab se describen en las secciones 4.8, 5.1, y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años) (véanse las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. IMFINZI no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase la sección 5.2).

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Para consultar instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.5.

IMFINZI en combinación con quimioterapia.

Para NSCLC reseccable, ES-SCLC, BTC, MIBC y cáncer de endometrio, cuando IMFINZI se administra en combinación con quimioterapia, administre IMFINZI antes de la quimioterapia el mismo día.

IMFINZI en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino.

Para NSCLC metastásico, durante el ciclo 1, se administrará tremelimumab seguido de IMFINZI, comenzando aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) después de la finalización de la perfusión de tremelimumab. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

perfusión de quimioterapia con platino debe comenzar aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) después de la finalización de la infusión de IMFINZI. Si no hay problemas clínicamente significativos durante el ciclo 1, a criterio del médico, se pueden administrar ciclos posteriores de IMFINZI inmediatamente después de tremelimumab y el período de tiempo entre el final de la perfusión de IMFINZI y el inicio de la quimioterapia se puede reducir a 30 minutos.

IMFINZI en combinación con tremelimumab

En el caso de la uHCC, cuando se administra IMFINZI en combinación con tremelimumab, administre este último antes de IMFINZI el mismo día. IMFINZI y tremelimumab se administran como perfusiones intravenosas separadas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Consultar la sección 4.2, Tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas.

Ante sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Según la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender o suspender permanentemente IMFINZI. Se debe iniciar tratamiento con corticosteroides o terapia endocrina. Para eventos que requieran tratamiento con corticosteroides, y tras una mejoría a \leq Grado 1, se debe iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. Una sospecha de neumonitis debe confirmarse con imágenes radiográficas, excluyendo otras etiologías infecciosas y relacionadas con la enfermedad, y debería manejarse de acuerdo con las recomendaciones dadas en la sección 4.2. Para eventos de Grado 2, se debe iniciar una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual. Para eventos de Grado 3 o 4, se debe iniciar una dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente, seguida de una disminución gradual.

Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar.

En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del tratamiento del estudio, se presentó neumonitis, y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33,9%) pacientes en el brazo tratado con IMFINZI y 58 (24,8%) en el brazo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3,4%) con IMFINZI frente a 7 (3,0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1,1%) pacientes con IMFINZI frente a 4 (1,7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el brazo tratado con IMFINZI fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el brazo con placebo.

En el estudio ADRIATIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación entre 1 y 42 días antes del inicio del tratamiento del estudio, se produjo neumonitis o neumonitis por radiación en 100 (38,2%) pacientes del brazo tratado con IMFINZI y en 80 (30,2%) del brazo placebo; incluido Grado 3 en 8 (3,1%) pacientes del brazo tratado con IMFINZI frente a 6 (2,3%) pacientes del brazo placebo, y Grado 5 en 1 (0,4%) paciente del brazo tratado con IMFINZI frente a 0 pacientes del brazo placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI. La hepatitis inmunomediada se debe manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual en todos los grados.

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se informaron perforación intestinal y perforación del intestino grueso en pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis/diarrea o perforación intestinal y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse en una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual para los grados 2 a 4. Consulte a un cirujano inmediatamente si se sospecha una perforación intestinal de CUALQUIER grado.

Endocrinopatías inmunomediadasHipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis mediado por el sistema inmunitario

Se ha observado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis mediado por el sistema inmunitario en pacientes que recibieron IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (ver la sección 4.8). Los pacientes deberían someterse a seguimiento en busca de pruebas anormales de función tiroidea antes periódicamente durante el tratamiento y deben ser manejados según las recomendaciones dadas en la sección 4.2. Para el hipotiroidismo inmunomediado, inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según lo indicado clínicamente para los grados 2 a 4. Para el hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediado, se puede implementar un tratamiento sintomático para los grados 2 a 4.

Insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática tal y como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual y un reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado para los grados 2 a 4.

Diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada que se puede presentar con cetoacidosis diabética en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas clínicos de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomático como se recomienda en la sección 4.2. El tratamiento con insulina se puede iniciar según esté clínicamente indicado para los grados 2 a 4.

Hipofisitis/Hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual y un reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado para los grados 2 a 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab, y se debe manejar como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual para los grados 2 a 4.

Exantema mediado por el sistema inmunitario

El exantema o dermatitis (incluido el pénfigo vesicular) mediado por el sistema inmunitario, definido como aquel que requiere del uso de corticosteroides sistémicos y sin una clara etiología alternativa, observado en pacientes que reciben IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (ver la sección 4.8). Se debería monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de exantema o dermatitis y manejarlos de acuerdo con lo recomendado en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual durante Grado 2 > 1 semana o Grado 3 y 4.

Miocarditis mediada por el sistema inmunitario

Se produjo miocarditis mediada por el sistema inmunitario, que puede ser mortal, en pacientes que recibieron IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (consulte la sección 4.8). Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis mediada por el sistema inmunitario y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual para los grados 2 a 4. Si no hay mejoría en 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, comience de inmediato una terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes.

Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario

Dado el mecanismo de acción del IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab es posible que se presenten otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario. Se debe controlar a los pacientes en busca de signos y síntomas, manejándolos de acuerdo con las recomendaciones dadas en la sección 4.2. Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario en monoterapia son: la miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis, rabdomiólisis, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia inmunitaria, pancreatitis, artritis inmunomediada, uveítis y encefalitis. (véase la sección 4.8). Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción gradual para los grados 2 a 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la perfusión graves en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Para gravedad de Grado 1 o 2, se pueden considerar premedicación para la profilaxis de reacciones a la infusión posteriores. Para Grado 3 o 4, maneje las reacciones graves relacionadas con la infusión según el estándar institucional, las pautas de práctica clínica apropiadas y/o las pautas de la sociedad.

Precauciones específicas del tratamientoIMFINZI en combinación con olaparib

Se notificó aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) (ver Reacciones adversas) cuando se utilizó olaparib en combinación con IMFINZI en la fase de mantenimiento, tras el tratamiento con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino. Si se confirma la PRCA, se debe suspender el tratamiento con IMFINZI y olaparib.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Se notificó anemia hemolítica autoinmune (AIHA) al utilizar olaparib en combinación con IMFINZI en la fase de mantenimiento, tras el tratamiento con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino. Si se confirma la AIHA, se debe suspender el tratamiento con IMFINZI y olaparib.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durvalumab es una inmunoglobulina y las principales rutas de eliminación del durvalumab son el catabolismo proteínico a través del sistema retículo endotelial o una eliminación mediada al objetivo, por lo tanto, no se han conducido estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción medicamentosa con durvalumab debido a que no resulta esperable que haya interacciones medicamentosas metabólicas. La interacción PK medicamentosa entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó ninguna interacción PK medicamentosa clínicamente importante. La interacción farmacocinética fármaco-fármaco entre durvalumab en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino se evaluó en el estudio POSEIDON y no se identificó ninguna interacción farmacocinética-fármaco clínicamente significativa. En el estudio HIMALAYA se evaluó la interacción farmacocinética entre durvalumab en combinación con tremelimumab y no se identificó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. Además, en el estudio DUO-E, no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre durvalumab y olaparib.

4.6. Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

En estudios de reproducción animal, la administración de durvalumab a monos *Cynomolgus* hembra preñadas desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 22 veces mayores que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg de durvalumab (con base en el ABC) se asoció a transferencia placentaria, pero no a toxicidad materna o efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal, el desenlace del embarazo o el desarrollo postnatal (véase la sección 5.3). No hay datos sobre el uso de durvalumab en mujeres embarazadas. En base a su mecanismo de acción, durvalumab tiene el potencial de afectar el mantenimiento del embarazo y puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se sabe que las IgG1 humanas atraviesan la barrera placentaria. No se recomienda el uso de durvalumab durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la administración de la última dosis.

Lactancia materna

No hay información con respecto a la presencia de durvalumab en la leche humana, la absorción y los efectos en el lactante, o los efectos en la producción de leche. La IgG humana se excreta en la leche humana. En estudios de reproducción animal, la administración de durvalumab a monos *Cynomolgus* hembra preñadas se asoció con una baja excreción de durvalumab relacionada con la dosis en la leche materna. Debido a la posibilidad del desarrollo de reacciones adversas en lactantes con durvalumab, no se recomienda a las mujeres lactantes amamantar durante el tratamiento y al menos 3 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre los posibles efectos de durvalumab en la fertilidad en humanos. En estudios de toxicología de dosis repetidas con durvalumab en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros de hasta 3 meses de duración, no se observaron efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Con base en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que durvalumab afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si los pacientes experimentan reacciones adversas que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se les debe aconsejar tener precaución al conducir o manejar maquinaria.

4.8. Efectos no deseados

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos agrupados de 3006 pacientes provenientes de 9 estudios con muchos tipos de tumores.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos/tos productiva (21,5%), diarrea (16,3%) y exantema (16,0%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3, enumera la incidencia de reacciones adversas en el set de datos de seguridad monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente.

Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); sin determinar (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes tratados con IMFINZI en monoterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa medicamentosa	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3 o 4	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos/Tos Productiva	Muy frecuente	646 (21,5%)	Poco frecuente	11 (0,4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3,8%)	Poco frecuente	26 (0,9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3,1%)	Poco frecuente	2 (<0,1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0,6%)	Poco frecuente	4 (0,1%)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la aspartato aminotransferasa o alanino aminotransferasa ^{a,b}	Frecuente	244 (8,1%)	Frecuente	69 (2,3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0,8%)	Poco frecuente	12 (0,4%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16,3%)	Poco frecuente	19 (0,6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12,7%)	Frecuente	53 (1,8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28 (0,9%)	Poco frecuente	10 (0,3%)
	Pancreatitis ^f	Poco frecuente	6 (0,23%)	Poco frecuente	5 (0,17%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy frecuente	305 (10,1%)	Poco frecuente	5 (0,2%)
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	137 (4,6%)		0
	Tiroiditis ⁱ	Poco frecuente	23 (0,8%)	Rara	2 (<0,1)
	Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	18 (0,6%)	Rara	3 (<0,1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
	Hipofisitis/Hipopituitarismo	Raro	2 (<0,1%)	Raro	2 (<0,1%)
	Diabetes insípida	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
Trastornos oculares	Uveítis	Raro	1 (<0,1%)		0
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	105 (3,5%)	Rara	3 (<0,1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1,3%)		0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	9 (0,3%)	Raro	2 (<0,1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ^k	Muy frecuente	480 (16,0%)	Poco frecuente	18 (0,6%)
	Prurito ^l	Muy frecuente	325 (10,8%)	Raro	1 (<0,1%)
	Dermatitis	Poco frecuente	22 (0,7%)	Raro	2 (<0,1%)
	Sudoración nocturna	Frecuente	47 (1,6%)	Raro	1 (<0,1%)
	Pénfigo vesiculoso ^m	Rara	3 (<0,1%)		0
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pírexia	Muy frecuente	414 (13,8%)	Poco frecuente	10 (0,3%)
	Edema periférico ⁿ	Frecuente	291 (9,7%)	Poco frecuente	9 (0,3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones en el tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuente	407 (13,5%)	Poco frecuente	6 (0,2%)
	Neumonía ^{a,p}	Frecuente	269 (8,9%)	Frecuente	106 (3,5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2,1%)		0
	Infecciones dentales y de tejidos blandos ^q	Frecuente	50 (1,7%)	Rara	1 (<0,1%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

	Influenza	Frecuente	47 (1,6%)	Rara	1 (< 0,1%)
	Mialgia	Frecuente	178 (5,9%)	Rara	2 (< 0,1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Miositis ^r	Poco frecuente	6 (0,2%)	Raro	1 (< 0,1%)
	Polimiositis ^r	Sin determinar ^s		Sin determinar ^s	
	Artritis inmuno mediada	Sin determinar ^t		Sin determinar ^t	
	Miastenia gravis	Sin determinar ^t		Sin determinar ^t	
Trastornos del sistema nervioso	Encefalitis	Sin determinar ^u		Sin determinar ^u	
	Síndrome Guillain-Barré ^a	Sin determinar ^t		Sin determinar ^t	
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Trombocitopenia inmunitaria ^a	Rara	2 (< 0,1%)	Rara	1 (< 0,1%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión ^v	Frecuente	49 (1,6%)	Poco frecuente	5 (0,2%)

^a Incluye un desenlace fatal.

^b Incluye un aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas y aumento de las transaminasas.

^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis mediada por el sistema inmunitario.

^d Incluye dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen y dolor en el costado.

^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.

^f Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda.

^g Incluye hipotiroidismo autoinmunitario e hipotiroidismo.

^h Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.

ⁱ Incluye tiroiditis autoinmunitaria, tiroiditis y tiroiditis subaguda.

^j Incluye nefritis autoinmunitaria, nefritis túbulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.

^k Incluye exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema máculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema pustular, eritema, eczema y exantema.

^l Incluye prurito generalizado y prurito.

^m Incluye pénfigo vesiculoso, dermatitis vesiculosa y pénfigo. La frecuencia reportada a partir de estudios completados y en curso es poco frecuente.

ⁿ Incluye edema periférico e hinchazón periférica.

^o Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección de las vías respiratorias superiores.

^p Incluye infección pulmonar, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por *Candida*, neumonía por *Legionella*, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía por *Haemophilus*, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

^q Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.

^r Incluye rabdomiólisis (como concepto médico único con miositis/polimiositis)

^s Se observó polimiositis (fatal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado en curso fuera del conjunto de datos agrupado: rara en cualquier grado, rara en Grado 3 o 4 o 5.

^t La frecuencia reportada a partir de los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos agrupados es rara.

^u La frecuencia notificada de los ensayos clínicos en curso patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos agrupados es rara e incluye dos acontecimientos de encefalitis, uno fue de Grado 5 (mortal) y otro de Grado 2.

^v Incluye reacción relacionada con la perfusión y urticaria con aparición el día de la administración o 1 día después de la administración.

La Tabla 4 enumera la incidencia de anomalías de laboratorio informadas en el conjunto combinado de datos de seguridad de IMFINZI como monoterapia.

Tabla 4. Alteraciones en las pruebas de laboratorio que empeoraron respecto del valor basal en pacientes tratados con IMFINZI como monoterapia

Anormalidades de laboratorio	n	Cualquier grado	Grado 3 o 4
Aumento de la alanina aminotransferasa	2866	813 (28,4%)	69 (2,4%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	2858	891 (31,2%)	102 (3,6%)
Aumento de la creatinina sanguínea	2804	642 (22,9%)	13 (0,5%)
Alza de TSH > ULN y ≤ ULN basal	3006	566 (18,8%)	NA
Disminución de TSH < LLN y ≥ LLN basal	3006	545 (18,1%)	NA

ULN = Sobre el Límite Normal; LLN = Bajo el Límite Normal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia en pacientes con ES-SCLC se basa en los datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN y fue concordante con IMFINZI en monoterapia y el conocido perfil de seguridad de la quimioterapia.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con NSCLC resecable se basa en datos de 401 pacientes del estudio AEGEAN (NSCLC resecable) y fue consistente con los perfiles de seguridad conocidos de IMFINZI en monoterapia y quimioterapia.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia en pacientes con BTC se basa en los datos de 338 pacientes del estudio TOPAZ-1 y coincidió con la monoterapia de IMFINZI y los perfiles de seguridad conocidos de la quimioterapia.

La seguridad de IMFINZI en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino en pacientes con NSCLC irresecable se basa en los datos de 330 pacientes del estudio POSEIDON y fue coherente con los perfiles de seguridad de IMFINZI + tremelimumab conocidos y la quimioterapia conocida.

La seguridad de STRIDE se basa en los datos de 462 pacientes del brazo de HCC (uHCC) y fue coherente con el perfil de seguridad conocido de IMFINZI + tremelimumab.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de IMFINZI en monoterapia (N=235) o en combinación con olaparib (N=238) para tratamiento en pacientes con cáncer de endometrio se basa en datos de pacientes del estudio DUO-E. El perfil de seguridad fue consistente con el de IMFINZI en monoterapia y con los perfiles de seguridad conocidos de olaparib y quimioterapia, identificándose la PRCA como asociada específicamente cuando se añade olaparib a IMFINZI en la fase de mantenimiento.

La seguridad de la monoterapia con IMFINZI en pacientes con LS-SCLC se basa en datos de 262 pacientes del estudio ADRIATIC. El perfil de seguridad fue consistente con la monoterapia con IMFINZI.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia en pacientes con MIBC se basa en datos de 530 pacientes del estudio NIAGARA y fue consistente con la monoterapia con IMFINZI y los perfiles de seguridad conocidos de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos a continuación reflejan la información para las reacciones adversas importantes con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos de seguridad agrupados en todos los tipos de tumor (n=3006) e IMFINZI en combinación con tremelimumab (75 mg cada 4 semanas) en el conjunto de datos de seguridad agrupados en todos los tipos de tumores (N=2280) y STRIDE en el brazo de HCC (n = 462).

Las directrices de manejo de estas reacciones adversas se describen en las secciones 4.2 y 4.4.

Neumonitis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó neumonitis mediada por el sistema inmunitario en 92 pacientes (3,1%), incluyendo Grado 3 en 25 pacientes (0,8%), Grado 4 en 2 pacientes (< 0,1%) y Grado 5 en 6 pacientes (0,2%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 55 días (rango: 2-785). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día), 2 pacientes recibieron también infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. IMFINZI se discontinuó en 38 pacientes. Hubo resolución en 53 pacientes. Se observó neumonitis mediada por el sistema inmunitario con mayor frecuencia en pacientes en el Estudio PACIFIC que habían completado el tratamiento con quimiorradioterapia concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparado con los otros pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo con IMFINZI y n = 234 en el brazo con placebo) que habían completado el tratamiento con quimiorradioterapia concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del tratamiento del estudio, se observó neumonitis mediada por el sistema inmunitario en 47 pacientes (9,9%) del brazo tratado con IMFINZI y 14 pacientes (6,0%) en el brazo con placebo, incluyendo eventos Grado 3 en 9 pacientes (1,9%) que recibían IMFINZI comparado con 6 pacientes (2,6%) que recibían placebo y Grado 5 en 4 pacientes (0,8%) que recibían IMFINZI comparado con 3 pacientes (1,3%) que recibían placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el brazo tratado con IMFINZI fue 46 días (rango: 2-342 días) comparado con 57 días (rango 26-253 días) en el brazo con placebo. En el brazo tratado con IMFINZI, 30 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides en dosis alta (al menos 40 mg de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

prednisona o equivalente por día) y 2 pacientes recibieron también infliximab. En el brazo tratado con placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 1 paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Se observó resolución en 29 pacientes del brazo tratado con IMFINZI comparado con 6 en el brazo con placebo.

En el estudio ADRIATIC, en pacientes con LS-SCLC (n = 262 en el brazo de IMFINZI y n=265 en el brazo de placebo), que habían completado el tratamiento con quimiorradiación entre 1 y 42 días antes del inicio del tratamiento del estudio, se presentó neumonitis inmunomediada en 31 (11,8%) pacientes del brazo tratado con IMFINZI y en 8 (3%) pacientes del brazo placebo. Esta neumonitis fue de grado 3 en 5 (1,9%) pacientes del brazo de IMFINZI frente a 1 (0,4%) paciente del brazo placebo, y de grado 5 en 1 (0,4%) paciente del brazo de IMFINZI. La mediana de tiempo hasta la aparición en el brazo tratado con IMFINZI fue de 55 días (rango: 1-375 días) frente a 65,5 días (rango: 24-124 días) en el brazo placebo. En el brazo tratado con IMFINZI, 25 pacientes recibieron corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día) y un paciente también recibió infliximab. En el brazo placebo, 7 pacientes recibieron corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). La resolución se produjo en 18 pacientes del brazo tratado con IMFINZI frente a 3 del brazo placebo.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo neumonitis inmunomediada en 86 (3,8%) pacientes, incluido el grado 3 en 30 (1,3%) pacientes, el grado 4 en 1 (< 0,1%) paciente y el grado 5 en 7 (0,3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 8-912 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 79 de los 86 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Siete pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 39 pacientes. La resolución se produjo en 51 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo neumonitis inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (0,2%) paciente y el grado 5 (mortal) en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 29 días (rango: 5-774 días). Seis pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 5 de los 6 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un paciente también recibió otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 2 pacientes. La resolución se produjo en 3 pacientes.

Hepatitis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó hepatitis mediada por el sistema inmunitario en 67 pacientes (2,2%), incluyendo Grado 3 en 35 pacientes (1,2%), Grado 4 en 6 pacientes (0,2%) y Grado 5 en 4 pacientes (0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de 67 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Tres pacientes recibieron también tratamiento con micofenolato. IMFINZI se discontinuó en 9 pacientes. Hubo resolución en 29 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se observó hepatitis inmunomediada en 80 (3,5%) pacientes, incluyendo hepatitis de grado 3 en 48 (2,1%) pacientes, hepatitis de grado 4 en 8 (0,4%) pacientes y hepatitis de grado 5 en 2 (< 0,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 36 días (rango: 1-533 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 68 de los 80 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Ocho pacientes también recibieron otros inmunosupresores. El tratamiento se suspendió en 27 pacientes. La enfermedad se resolvió en 47 pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hepatitis inmunomediada en 34 (7,4%) pacientes, incluido el grado 3 en 20 (4,3%) pacientes, el grado 4 en 1 (0,2%) paciente y el grado 5 (mortal) en 3 (0,6%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 29 días (rango: 13-313 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 32 de los 34 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Nueve pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 10 pacientes. La resolución se produjo en 13 pacientes.

Colitis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó colitis o diarrea mediada por el sistema inmunitario en 58 pacientes (1,9%), incluyendo Grado 3 en 9 pacientes (0,3%) y Grado 4 en 2 pacientes (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de 58 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un (1) paciente recibió también tratamiento con infliximab y 1 paciente recibió también tratamiento con micofenolato. IMFINZI se discontinuó en 9 pacientes. Hubo resolución en 43 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjeron colitis inmunomediada o diarrea en 167 (7,3%) pacientes, incluido el grado 3 en 76 (3,3%) pacientes y el grado 4 en 3 (0,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 3-906 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 151 de los 167 pacientes recibieron altas dosis de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Veintidós pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 54 pacientes. La resolución se produjo en 141 pacientes. Se observó perforación intestinal en pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjeron colitis inmunomediada o diarrea en 31 (6,7%) pacientes, incluido el grado 3 en 17 (3,7%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 23 días (rango: 2-479 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 28 de los 31 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cuatro pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 5 pacientes. La resolución se produjo en 29 pacientes. No se observó perforación intestinal en los pacientes que recibieron STRIDE.

*Endocrinopatías mediadas por el sistema inmunitario**Hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario*

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario en 245 pacientes (8,2%), incluyendo Grado 3 en 4 pacientes (0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) para el hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario seguido de reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó el IMFINZI debido al hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario. El hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario fue precedido de hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario en 20 pacientes o por tiroiditis mediada por el sistema inmunitario en 3 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 209 (9,2%) pacientes, incluido el grado 3 en 6 (0,3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 85 días (rango: 1-624 días). Trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 13 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Doscientos cinco pacientes requirieron tratamiento endocrino. Se discontinuó el tratamiento en 3 pacientes. La resolución se produjo en 52 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado fue precedido por hipertiroidismo inmunomediado en 25 pacientes o tiroiditis inmunomediada en 2 pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 46 (10,0%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 85 días (rango: 26-763 días). Un paciente recibió dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otro tratamiento (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o beta-bloqueante). La resolución se produjo en 6 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado fue precedido por hipertiroidismo inmunomediado en 4 pacientes.

Hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario en 50 pacientes (1,7%), sin que se presentaran casos Grado 3 ni 4. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador del canal de calcio o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un (1) paciente discontinuó el IMFINZI debido al hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario. Hubo resolución en 39 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 62 (2,7%) pacientes, incluido el grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 33 días (rango: 4-176 días). Dieciocho pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 11 de los 18 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cincuenta y tres pacientes requirieron otro tratamiento (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o beta-bloqueante). Se discontinuó el tratamiento en 1 paciente. La resolución se produjo en 47 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 21 (4,5%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 30 días (rango: 13-60 días). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y los cuatro pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Veinte pacientes necesitaron otro tratamiento (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o beta-bloqueante). Un paciente interrumpió el tratamiento debido a hipertiroidismo. La resolución se produjo en 17 pacientes.

Tiroiditis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó tiroiditis mediada por el sistema inmunitario en 12 pacientes (0,4%), incluyendo casos Grado 3 en 2 pacientes (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un (1) paciente discontinuó el IMFINZI debido a la tiroiditis mediada por el sistema inmunitario.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que reciben IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo tiroiditis inmunomediada en 15 (0,7%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (< 0,1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 22-141 días). Cinco pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 2 de los 5 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Trece pacientes necesitaron otro tratamiento, incluido el tratamiento de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o betabloqueante. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a tiroiditis inmunomediada. La resolución se produjo en 5 pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo tiroiditis inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 56 días (rango: 7-84 días). Dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 2 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes necesitaron otros tratamientos, como terapia hormonal sustitutiva, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, antagonistas del calcio o betabloqueantes. Se observó resolución en 2 pacientes.

Insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario en 14 pacientes (0,5%), incluyendo casos Grado 3 en 3 pacientes (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 146 días (rango: 20-547 días). Los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Ningún paciente discontinuó el IMFINZI debido a la insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario. Hubo mejoría en 3 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 33 (1,4%) pacientes, incluido el grado 3 en 16 (0,7%) pacientes y el grado 4 en 1 (< 0,1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 105 días (rango: 20-428 días). Treinta y dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 10 de los 32 pacientes recibieron altas dosis de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Siete pacientes requirieron tratamiento endocrino. Se discontinuó el tratamiento en 1 paciente. La resolución se produjo en 11 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 64 días (rango: 43-504 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 6 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). La resolución se produjo en 2 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI se observó diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario Grado 3 en 1 paciente (< 0,1%), el tiempo de inicio fue de 43 días. Este paciente necesitó terapia con insulina a largo plazo e IMFINZI se suspendió permanentemente debido a la diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo diabetes tipo 1 inmunomediada en 6 (0,3%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (< 0,1%) paciente y el grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 58 días (rango: 7-220 días). Todos los pacientes requirieron insulina. Se discontinuó el tratamiento en 1 paciente. La resolución se produjo en 1 paciente.

Grupo de HCC

En pacientes que recibieron STRIDE, no se observó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada.

Hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI se observó hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario en 2 pacientes (< 0,1%), ambos casos Grado 3. El tiempo de aparición para los eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 1 paciente discontinuó el uso de IMFINZI debido a la hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 16 (0,7%) pacientes, incluido el grado 3 en 8 (0,4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 123 días (rango: 63-388 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 16 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cuatro pacientes también requirieron tratamiento endocrino. Se discontinuó el tratamiento en 2 pacientes. La resolución se produjo en 7 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 5 (1,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los eventos fue de 149 días (rango: 27-242 días). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 4 pacientes recibió altas dosis de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Tres pacientes también requirieron tratamiento endocrino. La resolución se produjo en 2 pacientes.

Nefritis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó nefritis mediada por el sistema inmunitario en 14 pacientes (0,5%), incluyendo casos Grado 3 en 2 pacientes (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 1 paciente recibió también micofenolato. IMFINZI se discontinuó en 5 pacientes. Hubo resolución en 8 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo nefritis inmunomediada en 9 (0,4%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (< 0,1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 79 días (rango: 39-183 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 7 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Se discontinuó el tratamiento en 3 pacientes. La resolución se produjo en 5 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo nefritis inmunomediada en 4 (0,9%) pacientes, incluido el grado 3 en 2 (0,4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 53 días (rango: 26-242 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 3 de los 4 recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Se discontinuó el tratamiento en 2 pacientes. La resolución se produjo en 3 pacientes.

Exantema mediado por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó exantema o dermatitis (incluido pénfigo vesiculoso) mediado por el sistema inmunitario en 50 pacientes (1,7%), incluyendo casos Grado 3 en 12 pacientes (0,4%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinticuatro de los 50 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). IMFINZI se discontinuó en 3 pacientes. Hubo resolución en 31 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjeron erupciones o dermatitis inmunomediadas (incluido el pénfigoide) en 112 (4,9%) pacientes, incluido el grado 3 en 17 (0,7%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 35 días (rango: 1-778 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 57 de los 112 pacientes recibieron altas dosis de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Se discontinuó el tratamiento en 10 pacientes. La resolución se produjo en 65 pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjeron erupciones o dermatitis inmunomediadas (incluido el penfigoide) en 26 (5,6%) pacientes, que incluyeron grado 3 en 9 (1,9%) pacientes y grado 4 en 1 (0,2%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 25 días (rango: 2-933 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 14 de los 26 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 3 pacientes. La resolución se produjo en 19 pacientes.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI se observaron reacciones relacionadas con la perfusión en 49 pacientes (1,6%), incluyendo casos Grado 3 en 5 pacientes (0,2%). No hubo eventos de Grado 4 o 5.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 45 pacientes (2,0%), incluido el grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. No hubo eventos de grado 4 o 5.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 7 (1,5%) pacientes.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad de IMFINZI en combinación con tremelimumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se observaron nuevas señales de seguridad en un estudio clínico que evaluó a 50 pacientes pediátricos (< 18 años), en relación con los perfiles de seguridad conocidos de IMFINZI y tremelimumab en adultos. De los 50 pacientes enrolados en el estudio, 42 recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab y 8 recibieron IMFINZI como monoterapia (ver sección 5.1).

Informe de efectos secundarios

Si usted recibe información acerca de eventos adversos, incluyendo posibles efectos secundarios no mencionados en este folleto, favor informar directamente a través del correo electrónico: farmacovigilancia@astrazeneca.com
~~farmacovigilancia@astrazeneca.com~~

4.9. Sobredosis

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis con durvalumab, y los síntomas de sobredosis no se han establecido. En caso de sobredosis, los médicos deben tomar medidas generales de apoyo y deben tratar los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas***Mecanismo de acción*

La expresión de la proteína ligando-1 (PD-L1) de muerte celular programada es una respuesta inmune adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por el sistema inmune. PD-L1 se puede inducir por señales inflamatorias (p.ej., IFN-gamma) y se puede expresar tanto en células tumorales como en células inmunes asociadas a tumores en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea la función y la activación de los linfocitos T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica, la proliferación y la producción de citocinas de los linfocitos T citotóxicos.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) de alta afinidad, completamente humano, que bloquea selectivamente la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1) mientras deja intacta la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
· 120 mg/2,4 mL

interacción PD-1/PD-L2. Durvalumab no induce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). El bloqueo selectivo de las interacciones PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 mejora las respuestas inmunes antitumorales. Estas respuestas antitumorales pueden dar como resultado la eliminación del tumor.

En estudios preclínicos, el bloqueo de PD-L1 produjo un aumento de la activación de los linfocitos T y una disminución del tamaño tumoral.

La combinación de durvalumab, un inhibidor de PD-L1, y tremelimumab, un inhibidor CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico), funciona para mejorar la activación y función de linfocitos T antitumorales en múltiples etapas de la respuesta inmunitaria, maximizando la inmunidad antitumoral.

Eficacia y seguridad clínica

Se evaluaron dosis de Durvalumab de 10 mg/kg cada 2 semanas, 1120 mg cada 3 semanas o 1500 mg cada 4 semanas en estudios clínicos de MIBC, HCC, BTC, NSCLC, ES-NSCLC y cáncer de endometrio. Según el modelo y la simulación de la exposición, las relaciones entre exposición y seguridad y las comparaciones de los datos de exposición y eficacia, no se prevén diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad entre las dosis de Durvalumab de 10 mg/kg cada 2 semanas, 1120 mg cada 3 semanas o 1500 mg cada 4 semanas.

Cáncer de vejiga con invasión muscular (MIBC) - Estudio NIAGARA

NIAGARA fue un estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI neoadyuvante en combinación con gemcitabina y cisplatino seguido de monoterapia adyuvante con IMFINZI en pacientes con MIBC. El estudio asignó al azar a 1063 pacientes que eran candidatos a cistectomía radical y que no habían recibido quimioterapia sistémica previa o inmunoterapia para el tratamiento del MIBC. El estudio excluyó a pacientes con histología no urotelial pura, cualquier histología de células pequeñas y cáncer primario no vesical (es decir, uréter, uretra o pelvis renal) del urotelio, enfermedad autoinmune activa o documentada previamente, tuberculosis activa o infección por hepatitis B o C o VIH, o uso de medicación inmunosupresora dentro de los 14 días posteriores a la primera dosis de durvalumab, excepto corticosteroides sistémicos cuando se usan en dosis fisiológicas o como premedicación.

La aleatorización se estratificó por estadio clínico del tumor T2N0 vs. > T2N0 (incluidos T2N1, T3 y T4a), función renal (función renal adecuada: clearance de creatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min vs. función renal límite: CrCl ≥ 40 mL/min a < 60 mL/min) y nivel de expresión de PD-L1 (alto vs. bajo/negativo).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir IMFINZI perioperatorio con quimioterapia neoadyuvante (Brazo 1) o quimioterapia neoadyuvante sola (Brazo 2):

- Brazo 1 (IMFINZI + quimioterapia): IMFINZI 1500 mg + gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 70 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas durante hasta 8 ciclos después de la cirugía (cistectomía radical), o
- Brazo 2 (Quimioterapia): gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 70 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de la cirugía, sin tratamiento postoperatorio.

Los pacientes con función renal límite recibieron una dosis dividida de cisplatino de 35 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo.

Se realizó una evaluación tumoral RECIST 1.1 al inicio y al finalizar la terapia neoadyuvante (antes de la cirugía). Después de la cirugía, se realizaron evaluaciones tumorales RECIST 1.1 cada 12 semanas durante los primeros 24 meses, luego cada 24 semanas durante 36 meses y, posteriormente, cada 52 semanas hasta la progresión, la finalización del estudio o el fallecimiento.

Los criterios de valoración principales fueron la respuesta patológica completa (pCR) mediante una revisión anatomopatológica central enmascarada y la supervivencia libre de eventos (EFS), que incluyó una evaluación mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR). El criterio de valoración secundario clave fue la supervivencia global (OS). Otros criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron $\leq P2$ según la revisión anatomopatológica local, la proporción de pacientes sometidos a cistectomía radical, la supervivencia libre de metástasis (MFS), la EFS a los 24 meses, la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda progresión con el tratamiento posterior (PFS2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estaban generalmente bien balanceadas entre los 533 pacientes en el Brazo 1 y los 530 pacientes en el Brazo 2. Los datos demográficos basales fueron los siguientes: hombres (81,8%), edad <65 años (46,9%), blancos (67%), asiáticos (27,9%), negros o afroamericanos (0,9%), otros (0,8%), hispanos o latinos (8,0%) y ECOG PS 0 (78,4%) frente a PS 1 (21,6%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: Estadio tumoral T2N0 (40,3%) y > T2N0a (59,7%), ganglios linfáticos regionales N0 (94,5%) y N1 (5,5%), función renal adecuada (81,1%) y función renal límite (18,9%), y estado de expresión de PD-L1 alto (73,1%) y bajo/negativo (26,9%). Los subtipos histológicos incluyeron carcinoma urotelial (84,5%), carcinoma urotelial con diferenciación escamosa (8,2%), carcinoma urotelial con histología variante (5,0%) y carcinoma urotelial con diferenciación glandular (2,4%).

En un análisis intermedio preespecificado, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la EFS en el brazo IMFINZI + quimioterapia en comparación con el brazo quimioterapia [HR = 0,68 (IC del 95%: 0,56, 0,82), $p = <0,0001$]. El estudio también demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la OS en el brazo IMFINZI + quimioterapia en comparación con el brazo quimioterapia [HR = 0,75 (IC del 95%: 0,59, 0,93), $p = 0,0106$]. Se observó una mejora numérica en las tasas de pCR en el brazo IMFINZI + quimioterapia [Tasa de respuesta = 37,3% (IC del 95%: 33,2, 41,6)] en comparación con el brazo quimioterapia [Tasa de respuesta = 27,5% (IC del 95%: 23,8, 31,6)]. Véase la Tabla 5, Figuras 1 y 2.

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio NIAGARA

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio NAGARA

	IMFINZI + quimioterapia (N=533)	Quimioterapia (N = 530)
EFS^a		
Número de eventos (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
Mediana de EFS (meses) (95% IC)^b	NR (NR, NR)	46,1 (32,2, NR)
HR (95% IC) ^c	0,68 (0,56, 0,82)	
Valor-p bilateral ^{d,e}	<0,0001	
EFS a 24 meses months (%) (95% IC)^b	67,8 (63,6, 71,7)	59,8 (55,4, 64,0)
pCR^f		
Número de pacientes con respuesta	199	146
Tasa de respuesta, % (95% IC) ^g	37,3 (33,2, 41,6)	27,5 (23,8, 31,6)
Odds ratio (95% IC) ^h	1,60 (1,23, 2,09)	
Valor-p bilateral ^{h,i}	0,0005	
OS^a		
Número de eventos (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Mediana de OS (meses) (95% IC)^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% IC) ^c	0,75 (0,59, 0,93)	
Valor-p bilateral ^{d,e}	0,0106	
OS 24 meses months (%) (95% IC)^b	82,2 (78,7, 85,2)	75,2 (71,3, 78,8)
La proporción de pacientes que se sometieron a cistectomía radical^a		
Número de pacientes sometidos a cistectomía radical	469	441
Tasa de cistectomía radical, % (95% IC) ^g	88,0 (84,9, 90,6)	83,2 (79,7, 86,3)
Odds ratio (95% IC) ^h	1,48 (1,05, 2,10)	
Valor-p bilateral ^{h,j}	0,0265	
Proporción de pacientes que lograron una respuesta patológica <P2 en la cistectomía (FAS)^a		
Número de pacientes que lograron < P2	265	215
Tasa de respuesta, % (95% IC) ^g	49,7 (45,4, 54,0)	40,6 (36,4, 44,9)
Odds ratio (95% IC) ^h	1,47 (1,15, 1,88)	
Valor-p bilateral ^{h,j}	0,0024	
DFS en pacientes sometidos a cistectomía radical y con exploración basal adyuvante^a		
Número de eventos (%)	78/352 (22,2)	102/337 (30,3)
Mediana de DFS (meses) (95% IC)^b	NR (NR, NR)	NR (51,3, NR)
HR (95% IC) ^c	0,69 (0,51, 0,93)	
Valor-p bilateral ^{d,j}	0,0143	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

	IMFINZI + quimioterapia (N=533)	Quimioterapia (N = 530)
PFS2 ^a		
Número de eventos PFS2 (%)	138 (25,9)	171 (32,3)
Mediana PFS2 (meses) (95% IC) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% IC) ^c	0,76 (0,61, 0,95)	
Valor-p bilateral ^{d,j}	0,0155	
MFS ^a		
Número de eventos (%)	152 (28,5)	201 (37,9)
Mediana de MFS (meses) (95% IC) ^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% IC) ^c	0,67 (0,54, 0,83)	
Valor-p bilateral ^{d,j}	0,0002	
MFS a 24 meses months (%) (95% IC) ^b	75,1 (71,0, 78,8)	65,1 (60,6, 69,3)

^a Los resultados se basan en un análisis provisional preespecificado (DCO: 29 de abril de 2024) realizado 68 meses después del inicio del estudio.

^b Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado, con el estadio tumoral [T2N0 vs. >T2N0], la función renal [adecuada vs. limitrofe] y el estado de PD-L1 [alto vs. bajo/negativo] como factores de estratificación.

^d Basado en la prueba del orden rango logarítmico estratificada, con el estadio tumoral [T2N0 vs. >T2N0], la función renal [adecuada vs. limitrofe] y el estado de PD-L1 [alto vs. bajo/negativo] como factores de estratificación.

^e El límite para declarar la significación estadística de los criterios de valoración principales de eficacia, pCR, EFS y el criterio de valoración secundario clave OS se determinó mediante un procedimiento de pruebas múltiples con una estrategia de reciclaje alfa exhaustivo. El alfa asignado a la EFS y la OS en el análisis interino se basó en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con el enfoque de O'Brien Fleming. (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, bilateral).

^f Basado en un análisis descriptivo actualizado del criterio de valoración principal. En el análisis final preespecificado de pCR (DCO: 14 de enero de 2022), se observó una mejora numérica en las tasas de pCR en el brazo de IMFINZI + quimioterapia [Tasa de respuesta = 33,8% (IC del 95%: 29,8; 38,0)] en comparación con el brazo de quimioterapia [Tasa de respuesta = 25,8% (IC del 95%: 22,2; 29,8)] [Odds ratio 1,49 (IC del 95%: 1,14; 1,96), p = 0,0038].

^g El IC se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

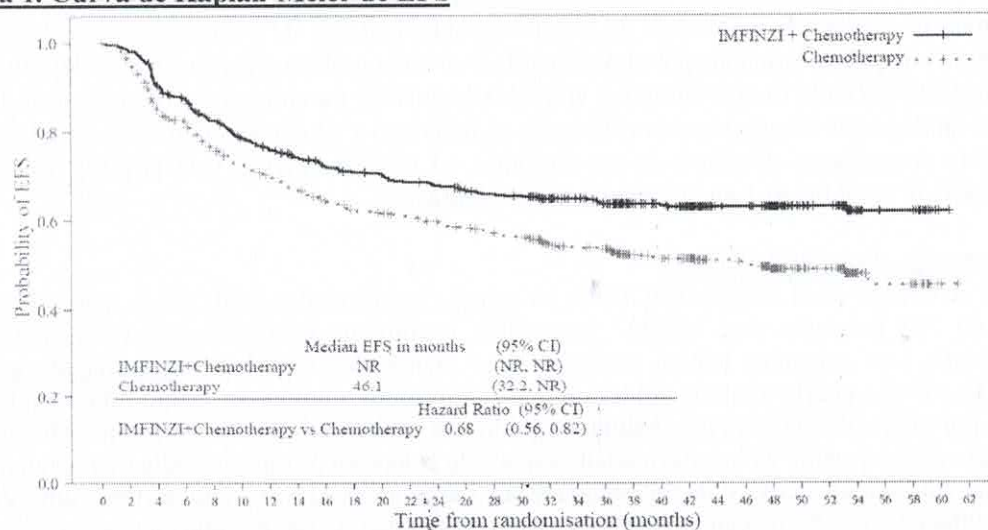
^h Se obtuvo mediante regresión logística ajustada a los factores de estratificación (función renal [adecuada vs. limitrofe], estadio tumoral [T2N0 vs. >T2N0] y estado de PD-L1 [alto vs. bajo/negativo] según IVRS).

ⁱ El valor p es nominal.

^j El valor p es nominal, ya que el criterio de valoración no se incluye en el procedimiento de pruebas múltiples.

IC = Intervalo de confianza, HR = Razón de riesgos instantáneos, NR = No alcanzado

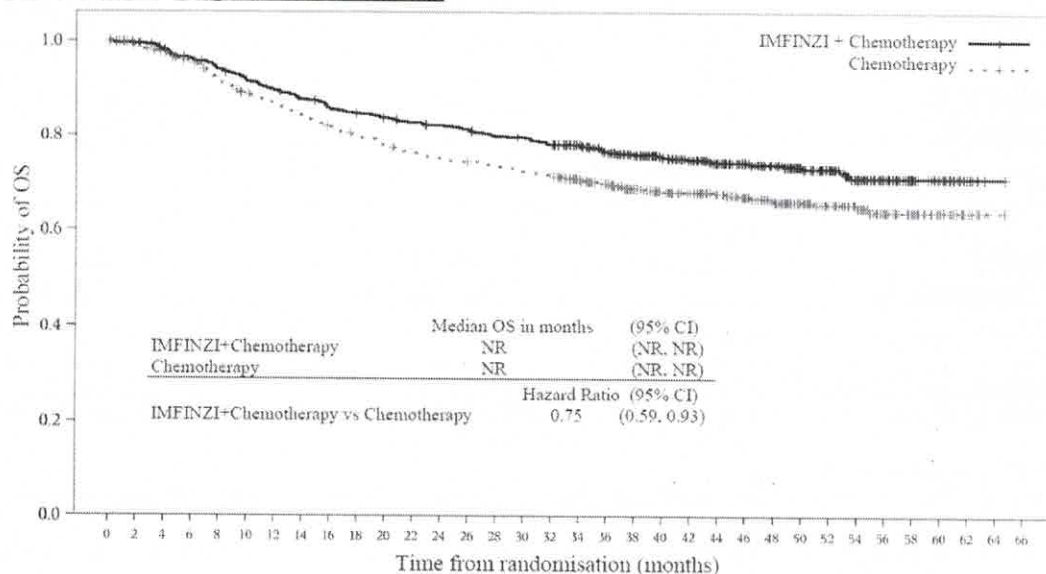
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de EFS



Number of patients at risk:

IMFINZI+Chemotherapy	531	518	475	454	424	401	396	370	356	348	344	335	330	321	315	312	292	269	255	214	202	180	144	140	115	86	81	32	20	20	1	0
Chemotherapy	530	490	457	416	361	328	313	128	913	300	296	288	261	273	264	239	228	219	214	172	159	132	129	94	69	62	24	18	16	2	0	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier del OS

Number of patients at risk:

IMFINZI+Chemotherapy	553	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	421	418	410	408	400	375	349	321	295	271	238	207	182	152	125	98	68	34	21	7	1	0
Chemotherapy	530	516	507	496	467	450	436	425	413	402	392	383	378	373	368	363	358	334	311	281	259	239	215	194	174	141	113	90	60	36	21	10	2	0

Análisis de subgrupos

Las mejoras en la EFS a favor de los pacientes del Brazo 1, en comparación con los pacientes del Brazo 2, fueron consistentes en los subgrupos preespecificados según las características demográficas y de la enfermedad al inicio. Las mejoras en la OS a favor de los pacientes del Brazo 1, en comparación con los pacientes del Brazo 2, fueron generalmente consistentes en los subgrupos preespecificados según las características demográficas y de la enfermedad al inicio.

Resultados Informados por el Paciente (PRO)

Los síntomas, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) informados por el paciente se recopilaron mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. El cuestionario debía recopilarse el día 1 de cada ciclo y realizarse antes de analizar la progresión de la enfermedad y la dosis. Al inicio, las puntuaciones de síntomas, funcionamiento o HRQoL informadas por el paciente fueron comparables entre los brazos del estudio. En general, los datos de PRO/HRQoL fueron similares entre los brazos de tratamiento a lo largo de todo el período del estudio. Los análisis del tiempo transcurrido hasta el deterioro y el cambio con respecto al inicio fueron consistentes con la ausencia de deterioro en los síntomas, el funcionamiento y la HRQoL según el cuestionario EORTC QLQ-C30 en el brazo 1 en comparación con el brazo 2.

NSCLC localmente avanzado - Estudio PACIFIC

La eficacia de IMFINZI se evaluó en el estudio PACIFIC, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en 713 pacientes con NSCLC irreseccable localmente avanzado e histológicamente o citológicamente confirmado. Los pacientes habían completado al menos dos ciclos de **quimiorradioterapia** basada en platino entre 1 y 42 días previo al inicio del tratamiento del estudio y tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. Noventa y dos por ciento de los pacientes habían recibido una dosis total de 54 a 66 Gy de radiación. El estudio excluyó pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia de quimiorradiación concurrente, pacientes con enfermedad autoinmune activa o documentada hasta 2 años antes del inicio del estudio; antecedente de inmunodeficiencia; antecedentes de reacciones adversas inmunomediadas graves; afecciones médicas que requirieron inmunosupresión sistémica, excepto la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa, infección por el virus de la hepatitis B o C o por VIH o pacientes que recibieron vacunas vivas atenuadas 30 días antes o después del inicio de IMFINZI. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir 10 mg/kg de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

IMFINZI (n= 476) o 10 mg/kg de placebo (n= 237) por perfusión intravenosa cada 2 semanas por hasta 12 meses o hasta toxicidad inaceptable o progresión confirmada de la enfermedad. La aleatorización se estratificó por sexo, edad (< 65 años vs. ≥ 65 años) y tabaquismo (fumador vs. no fumador). A los pacientes con control de la enfermedad a los 12 meses se les dio la opción de un nuevo tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. La evaluación tumoral se realizó cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas. Las características demográficas y de la enfermedad basal fueron bien balanceadas entre los brazos del estudio. Las características demográficas iniciales de la población general del estudio fueron las siguientes: hombres (70%), edad ≥ 65 años (45%), caucásicos (69%), asiáticos (27%), otros (4%), fumadores activos (16%), ex-fumador (75%) y nunca fumador (9%), ECOG PS 0 (49%), ECOG PS 1 (51%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: Estadio IIIA (53%), Estadio IIIB (45%), subgrupos histológicos escamoso (46%), no escamoso (54%), expresión de PD-L1 en TC ≥ 25% (22%), expresión PD-L1 en TC < 25% (41%). (El estado de PD-L1 fue analizado retrospectivamente en 451 pacientes con muestras disponibles tomadas antes o simultáneamente a la terapia de quimiorradiación).

Los dos criterios de valoración primarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) de IMFINZI frente a placebo. Tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DoR) y el tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia (TTDM). PFS, ORR, DoR y TTDM fueron evaluados por el comité de revisión central independiente ciego (BICR) de conformidad con RECIST 1.1.

En el análisis primario, el estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa de la OS en el brazo tratado con IMFINZI en comparación con el brazo de placebo [HR = 0,68 (IC del 95%: 0,53, 0,87), p = 0,00251]. La mediana de OS no se alcanzó en el brazo tratado con IMFINZI y fue de 28,7 meses en el brazo de placebo. El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la PFS en el brazo tratado con IMFINZI en comparación con el brazo de placebo [cociente de riesgo (HR) = 0,52 (IC del 95%: 0,42, 0,65), p < 0,0001].

La mediana de PFS fue de 16,8 meses (IC del 95%: 13,0, 18,1) en el brazo tratado con IMFINZI y de 5,6 meses (IC del 95%: 4,6, 7,8) en el brazo de placebo. En el análisis de seguimiento a 5 años, con una mediana de seguimiento de 34,2 meses, IMFINZI siguió demostrando una mejora de la OS y la PFS en comparación con el placebo. Ver tabla 6 y figuras 3 y 4.

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio PACIFIC

	Análisis primario ^a		Análisis de seguimiento a 5 años ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Número de fallecimientos (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
HR (IC del 95%)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
Valor p-bilateral	0,00251			
OS a los 24 meses (%) (IC del 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%)
valor-p	0,005			
OS a los 48 meses (%) (IC del 95%)	NA	NA	49,7% (45,0%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
OS a los 60 meses (%) (IC del 95%)	NA	NA	42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Número de acontecimientos (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Mediana de PFS (meses) (IC del 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 del 95%)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
valor de p	p < 0,0001			
PFS a los 12 meses (%) (IC del 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%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

PFS a los 18 meses (%) (IC del 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 los 60 meses (%) (IC del 95%)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2 ^c				
Número de acontecimientos (%)	217 (45,6%)	144 (60,8%)	NA	NA
Mediana de PFS2 (meses) (IC del 95%)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,58 (0,46, 0,73)		NA	
valor de p	p < 0,0001		NA	
TTDM ^d				
Número de acontecimientos (%)	182 (38,2%)	126 (53,2%)	NA	NA
Mediana de TTDM (meses) (IC del 95%)	28,3 (24,0, 34,9)	16,2 (12,5, 21,1)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,53 (0,41, 0,68)		NA	
valor de p	p < 0,0001		NA	
TFST ^e				
Número de acontecimientos (%)	267 (56,1%)	169 (71,3%)	No informado	No informado
Mediana de TFST (meses) (IC del 95%)	21,0 (16,6, 25,5)	10,4 (8,3, 12,5)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,58 (0,47, 0,72)		NA	
valor de p	p < 0,0001		NA	
ORR ^f n (%) (IC del 95%)	133 (30,0%) (25,79%, 34,53%)	38 (17,8%) (12,95%, 23,65%)	NA	NA
valor de p	p < 0,001		NA	
Respuesta completa n (%)	8 (1,8%)	1 (0,5%)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	125 (28,2%)	37 (17,4%)	NA	NA
Mediana de DoR (meses) (IC del 95%)	NR (27,4, NR)	18,4 (6,7, 24,5)	NA	NA

^a Análisis primario de OS, PFS2 y un análisis actualizado de TTDM, TFST, ORR y DoR al corte de datos del 22 de marzo de 2018. Análisis primario de PFS al corte de datos del 13 de febrero de 2017.

^b Análisis de seguimiento de OS y PFS en el corte de datos del 11 de enero de 2021.

^c PFS2 se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la segunda progresión (definida según la práctica clínica local habitual) o fallecimiento.

^d La TTDM se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera fecha de metástasis a distancia o muerte en ausencia de metástasis a distancia. Metástasis a distancia se define como cualquier lesión nueva que está fuera del campo de radiación según RECIST v1.1 o comprobada por biopsia.

^e TFST se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de inicio de la primera terapia posterior después de la interrupción del tratamiento o la muerte.

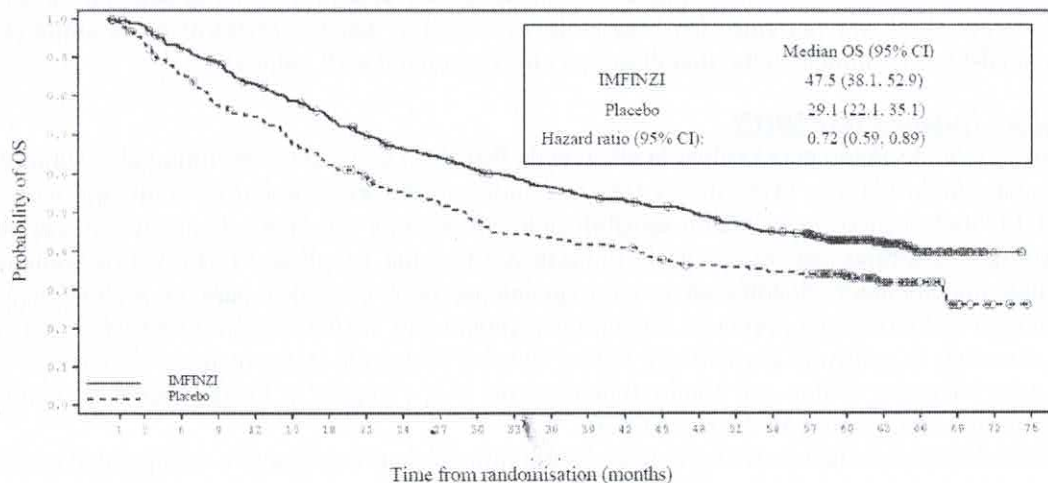
^f Basado en el subgrupo de población ITT con enfermedad medible al inicio según RECIST v1.1; IMFINZI (n = 443), Placebo (n = 213) evaluado entre 0 y 42 días después de la quimiorradiación concurrente y antes del inicio del fármaco del estudio.

NR: No Alcanzado

Las curvas de Kaplan-Meier para la OS y la PFS de análisis de seguimiento a 5 años se presentan en las figuras 3 y 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

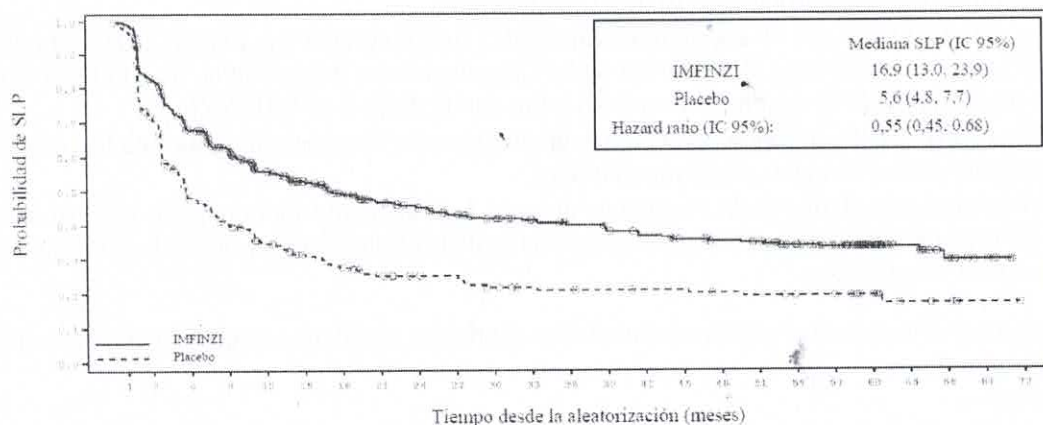
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la OS (DCO 11 Ene 2021)



Number of patients at risk

Month	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	10	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la PFS (DCO 11 Ene Jan 2021)



Número de pacientes en riesgo

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

Las mejoras en la PFS y la OS a favor de los pacientes tratados con IMFINZI comparados con los que recibieron placebo se observaron de manera sistemática en todos los subgrupos predefinidos analizados. Los análisis de sensibilidad de OS y PFS demostraron un efecto del tratamiento consistente con el observado en el análisis primario.

Resultados comunicados por el paciente

Los síntomas, la funcionalidad y HRQoL referidos por los pacientes se recopilaron mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). El LC13 y C30 se evaluaron al inicio del ensayo, cada 4 semanas durante las primeras 8 semanas y, posteriormente, cada 8 semanas hasta el final del período de tratamiento o de la interrupción del fármaco del estudio debido a toxicidad o progresión de la enfermedad. El cumplimiento fue alto y muy similar entre los brazos de tratamiento con IMFINZI y placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Al inicio del ensayo, no se observaron diferencias en los síntomas, la funcionalidad y la HRQoL comunicados por los pacientes, entre los brazos de IMFINZI y placebo. A lo largo del ensayo y hasta la semana 48, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los brazos de IMFINZI y placebo respecto a los síntomas, a la funcionalidad y a la HRQoL (evaluada como una diferencia mayor o igual a 10 puntos).

NSCLC metastásico - Estudio POSEIDON

POSEIDON fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI con o sin tremelimumab en combinación con quimioterapia basada en platino. POSEIDON fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en 1013 pacientes con NSCLC metastásico sin mutación sensibilizante del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o aberraciones tumorales genómicas de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Los pacientes con NSCLC metastásico documentado histológica o citológicamente eran elegibles para el reclutamiento. Los pacientes no recibieron quimioterapia previa ni ningún otro tratamiento sistémico para el NSCLC metastásico. Antes de la aleatorización, se confirmó el estado de PD L1 tumoral de los pacientes mediante el ensayo Ventana PD-L1 (SP263). Los pacientes tenían un estado funcional de 0 o 1 según la Organización Mundial de la Salud/Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG).

Se excluyeron del estudio a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria previa o activa documentada; metástasis cerebrales activas o no tratadas; antecedentes de inmunodeficiencia; administración de inmunosupresión sistémica en el plazo de los 14 días anteriores al inicio de IMFINZI o tremelimumab, excepto dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa o hepatitis B o C o infección por VIH; o pacientes que recibieron vacuna con virus vivos atenuados en el plazo de los 30 días anteriores o posteriores al inicio de IMFINZI o tremelimumab.

La aleatorización se estratificó por la expresión PD-L1 en células tumorales (TC) ($TC \geq 50\%$ frente a $CT < 50\%$), estadio de la enfermedad (estadio IVA frente a estadio IVB) e histología (no escamosa frente a escamosa).

Los pacientes fueron aleatorizados a una proporción de 1:1:1 para recibir:

- Brazo 1: 1500 mg de IMFINZI con 75 mg de tremelimumab y quimioterapia con platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg de IMFINZI cada 4 semanas como monoterapia. Se administró una quinta dosis de tremelimumab 75 mg en la semana 16 junto con la dosis 6 de IMFINZI.
- Brazo 2: 1500 mg de IMFINZI y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia.
- Brazo 3: Quimioterapia con platino cada 3 semanas durante 4 ciclos como monoterapia. Los pacientes podían recibir 2 ciclos adicionales (un total de 6 ciclos después de la aleatorización), según las indicaciones clínicas, a criterio del investigador.

En los 3 brazos de tratamiento, los pacientes recibieron uno de los siguientes regímenes de quimioterapia basados en histología:

- NSCLC no escamoso
 - Pemetrexed 500 mg/m² con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas, a menos que esté contraindicado por el investigador, se podía dar pemetrexed de mantenimiento.
- NSCLC escamoso
 - Gemcitabina 1.000 o 1.250 mg/m² los días 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 el día 1 cada 3 semanas
- NSCLC no escamoso y escamoso
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² los días 1, 8 y 15 con AUC 5-6 de carboplatino el día 1 cada 3 semana.

Tremelimumab se administró hasta un máximo de 5 dosis a menos que hubiera progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La terapia de mantenimiento con IMFINZI y pemetrexed basado en histología (cuando fuera aplicable) se continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de IMFINZI en monoterapia tras la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico, según lo determinado por el investigador. Los pacientes con progresión de la enfermedad durante la monoterapia con IMFINZI tuvieron la opción de recibir un nuevo tratamiento con 4 ciclos adicionales de tremelimumab junto con IMFINZI.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Las evaluaciones del tumor se realizaron en la semana 6 y la semana 12 desde la fecha de la aleatorización y, luego, cada 8 semanas hasta que se confirmó la progresión objetiva de la enfermedad. Las evaluaciones de supervivencia se realizaron cada 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los criterios de valoración primarios duales del estudio fueron PFS y OS para IMFINZI + quimioterapia con platino (Brazo 2) frente a la quimioterapia basada en platino en monoterapia (Brazo 3). Los criterios de valoración secundarios clave del estudio fueron la PFS y la OS para IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basada en platino (Brazo 1) frente a la quimioterapia basada en platino en monoterapia (Brazo 3). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la ORR y DoR. La PFS, ORR y DoR se evaluaron utilizando BICR de acuerdo con RECIST v. 1.1. En los análisis planificados de OS y PFS, con IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basada en platino (Brazo 1) frente a quimioterapia basada en platino (Brazo 3) cumplieron los límites de eficacia para los criterios de valoración de OS y PFS. Los resultados se resumen a continuación.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estuvieron en general bien equilibrados entre los brazos del estudio. Los datos demográficos basales de la población general del estudio fueron los siguientes: hombres (76,0%), edad ≥ 65 años (47,1%), blancos (55,9%), asiáticos (34,6%), negros o afroamericanos (2,0%), otros (7,6%), no hispanos o latinos (84,2%), fumadores o exfumadores (78,0%), y personas que no fumaron nunca (21,9%), OMS/ECOG PS0 (33,4%), OMS/ECOG PS1 (66,5%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: etapa IVA (50,0%), etapa IVB (49,6%), subgrupos histológicos de escamosos (36,9%), no escamosos (62,9%), expresión PD-L1 TC $\geq 50\%$ (28,8%), expresión PD-L1 TC $< 50\%$ (71,1%).

El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la OS en IMFINZI + tremelimumab + platino (Brazo 1) frente a la quimioterapia basada en platino en monoterapia (Brazo 3) [HR = 0,77 (IC del 95%: 0,650, 0,916), $p = 0,00304$]. IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basada en platino mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la PFS frente a la quimioterapia basada en platino en monoterapia (Brazo 3) [HR = 0,72 (IC del 95%: 0,600, 0,860), $p = 0,00031$]. Ver Tabla 7 y Figuras 5 y 6.

Tabla 7 - Resultados de eficacia para el estudio POSEIDON

	Brazo 1: IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basa en platino (n=338)	Brazo 3: Quimioterapia basada en platino (n=337)
OS^a		
Número de fallecimientos (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediana OS (meses) (95% IC)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95% IC)	0,77 (0,650, 0,916)	
p-valor ^b	0,00304	
OS a 12 meses (%) (95% IC)	54,8 (49,3, 60,0)	49,1 (43,6, 54,4)
OS a 24 meses (%) (95% IC)	32,9 (27,9, 37,9)	22,1 (17,8, 26,8)
OS a 36 meses (%) (95% IC)	25,3 (20,8, 30,2)	13,3 (9,8, 17,4)
PFS^a		
Número de eventos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediana PFS (meses) (95% IC)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95% IC)	0,72 (0,600, 0,860)	
p-valor ^b	0,00031	
PFS a 12 meses (%) (95% IC)	26,6 (21,7, 31,7)	13,1 (9,3, 17,6)
ORR n (%)^c	130 (38,8)	81 (24,4)
Respuesta complete n (%)	2 (0,6)	0
Respuesta Parcial n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

Odds ratio (95% IC)	2,00 (1,428, 2,807)	
p-valor	< 0,001	
Mediana DoR (meses)	9,5	5,1
95% IC	(7,2, NR)	(4,4, 6,0)

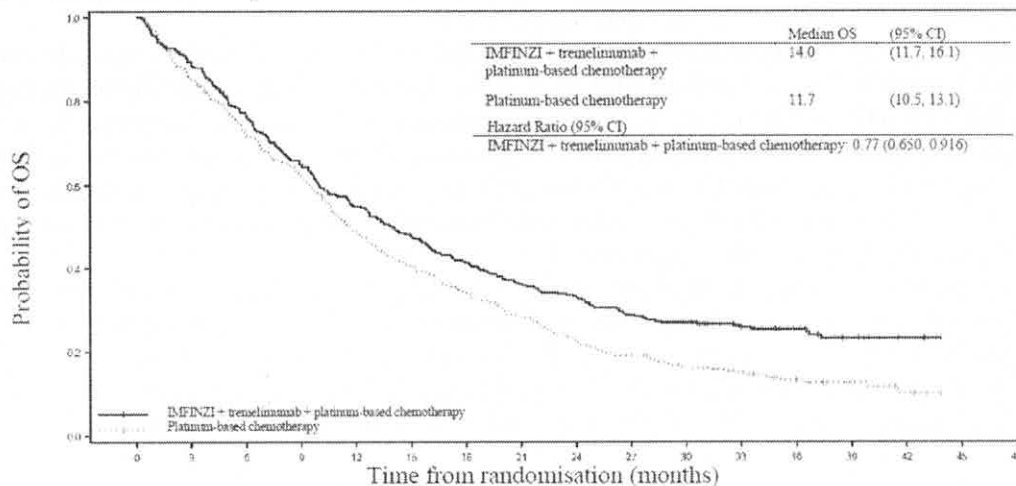
^a Los resultados de la PFS/OS se basan en análisis planificados que se produjeron 25/45 meses respectivamente después del inicio del estudio. Los límites para declarar la eficacia (PFS 0,00735, OS 0,00797 de 2 caras) fueron determinados por una función de gasto alfa de Lan-DeMets que se aproxima a un enfoque de O'Brien Fleming.

^b Valor de p bilateral basado en una prueba del rango logarítmico estratificada por PD-L1, histología y estadio de la enfermedad.

^c Respuesta objetiva confirmada.

NA = no alcanzada, IC = intervalo de confianza

Figura 5 – Curva de OS Kaplan-Meier

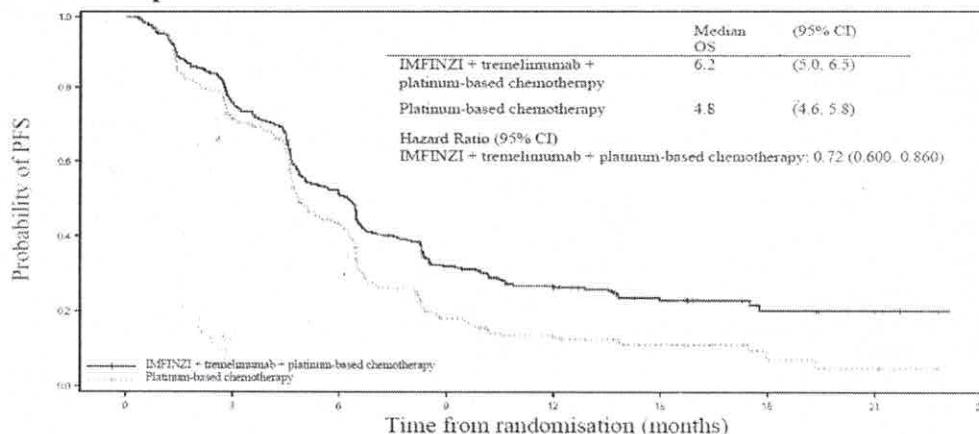


Number of patients at risk

Month

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

Figura 6 – Curva de PFS Kaplan-Meier



Number of patients at risk

Month

Month	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + platinum-based chemotherapy	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinum-based chemotherapy	337	219	121	43	23	12	3	2	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Análisis de subgrupos

Las mejoras en la OS y la PFS favorecen a los pacientes que recibieron IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basada en platino en comparación con los que recibieron quimioterapia basada en platino sola, y se observaron de forma consistente en todos los subgrupos especificados previamente en función de las características demográficas y basales, el estado de los biomarcadores, la histología, la quimioterapia planificada y las características de la enfermedad. Se observó una excepción para la OS en el subgrupo de personas que no fumaron nunca. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

Resultados Informados Por los Pacientes

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) informados por los pacientes se recopilaban utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Ambos cuestionarios se administraron hasta la segunda progresión de la enfermedad (PFS2) o la muerte (lo que ocurriera primero). Al inicio del estudio, los síntomas informados por los pacientes, funcionamiento o las puntuaciones HRQoL fueron comparables entre los brazos del estudio. El cumplimiento general de EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-L13 fue del 73,0% y del 72,8% en el brazo de T + D + SoC y del 65,0% y el 64,8% en el brazo de quimioterapia SoC.

Retraso en el tiempo hasta el deterioro (TTD) de los síntomas, el funcionamiento y el estado de salud global/QoL: D+T+SoC prolongó la mediana de la TTD en los síntomas informados por los pacientes, el funcionamiento y el estado de salud global/QoL en comparación con SoC en monoterapia (ver Tablas 8 y 9). Se observaron diferencias nominalmente significativas en la TTD a favor de T + D + SoC en comparación con SoC en monoterapia para los dominios de interés especificados previamente de estado de salud global/QoL, funcionamiento físico y disnea (EORTC QLQ-LC13) (HR que varían de 0,75 a 0,78; valores nominales de $p < 0,05$).

Tabla 8: Mediana de tiempo hasta el deterioro del estado de salud global/QoL y de la función (EORTC QLQ-C30) ^a

Dominio PRO	Estadística	D+T+SoC (N=338)	SoC (N=337)
Estado de salud global QoL ^a	n ^b	319	318
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,3	5,6
	HR ^c (95% IC)	0,78 (0,631, 0,961)	
	p-valor ^d	0,021	
Físico ^a	n ^b	323	320
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,7	5,3
	HR ^c (95% IC)	0,75 (0,610, 0,920)	
	p-valor ^d	0,006	
Cognitivo	n ^b	323	318
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,6	5,8
	HR ^c (95% IC)	0,79 (0,644, 0,975)	
	p-valor ^d	0,028	
Rol	n ^b	314	304
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	6,6	4,8
	HR ^c (95% IC)	0,81 (0,664, 0,999)	
	p-valor ^d	0,049	
Emocional	n ^b	322	315
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,5	7,5
	HR ^c (95% IC)	0,87 (0,697, 1,082)	
	p-valor ^d	0,208	
Social	n ^b	320	314
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	6,4	5,7
	HR ^c (95% IC)	0,85 (0,687, 1,045)	
	p-valor ^d	0,120	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

^a Dominios de interés PRO especificados previamente

^b Cantidad de pacientes con un estado de salud global inicial/QoL o puntuación de función ≥ 10 que se incluyeron en el análisis del tiempo hasta el deterioro

^c Una razón de riesgos < 1 favorece D+T+SoC

^d Valores de p para el tiempo hasta el deterioro basados en la prueba del rango logarítmico-estratificada que ajusta para PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ frente a PD-L1 $< 50\%$), histología (escamosa frente a no escamosa) y etapa de la enfermedad (etapa IVA frente a etapa IVB). No se ajustaron por multiplicidad.

Tabla 9: Mediana de tiempo hasta el deterioro de los síntomas (EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13) ^a

Dominio PRO	Estadística	D+T+SoC (N=338)	SoC (N=337)
Tos ^a	n ^b	302	295
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	9,7	8,8
	HR ^c (95% IC)	0,91 (0,722, 1,146)	
	p-valor ^d	0,418	
Disnea (QLQ-C30)	n ^b	310	301
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,9	6,7
	HR ^c (95% IC)	0,84 (0,678, 1,047)	
	p-valor ^d	0,123	
Disnea (QLQ-LC13) ^a	n ^b	325	316
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	5,4	3,6
	HR ^c (95% IC)	0,77 (0,635, 0,936)	
	p-valor ^d	0,009	
Dolor	n ^b	316	298
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,9	5,7
	HR ^c (95% IC)	0,70 (0,563, 0,862)	
	p-valor ^d	< 0,001	
Dolor torácico ^a	n ^b	319	309
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	10,0	8,6
	HR ^c (95% IC)	0,85 (0,681, 1,066)	
	p-valor ^d	0,163	
Dolor de brazo o hombro	n ^b	312	310
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,9	8,8
	HR ^c (95% IC)	0,93 (0,745, 1,161)	
	p-valor ^d	0,517	
Dolor de otras partes del cuerpo	n ^b	312	306
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	9,7	5,8
	HR ^c (95% IC)	0,74 (0,597, 0,921)	
	p-valor ^d	0,007	
Fatiga ^a	n ^b	317	314
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	3,7	2,8
	HR ^c (95% IC)	0,90 (0,746, 1,084)	
	p-valor ^d	0,272	
Insomnio	n ^b	311	301
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,3	5,8
	HR ^c (95% IC)	0,74 (0,598, 0,921)	
	p-valor ^d	0,007	
Disminución del apetito ^a	n ^b	308	305
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,2	7,0
	HR ^c (95% IC)	0,94 (0,754, 1,169)	
	p-valor ^d	0,570	
Constipación	n ^b	315	306
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	9,2	6,1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Dominio PRO	Estadística	D+T+SoC (N=338)	SoC (N=337)
Diarrea	HR ^c (95% IC)	0,78 (0,627, 0,972)	
	p-valor ^d	0,026	
	n ^b	324	320
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	11,0	10,8
	HR ^c (95% IC)	1,00 (0,792, 1,260)	
Nauseas/vomito	p-valor ^d	0,986	
	n ^b	322	319
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,8	5,6
	HR ^c (95% IC)	0,81 (0,655, 0,994)	
	p-valor ^d	0,045	
Hemoptisis	n ^b	325	318
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	17,8	11,4
	HR ^c (95% IC)	0,77 (0,598, 0,984)	
	p-valor ^d	0,036	

^a Dominios de interés PRO especificados previamente

^b Cantidad de pacientes con una puntuación de síntomas inicial ≤ 90 que se incluyeron en el análisis del tiempo hasta el deterioro

^c Una razón de riesgos < 1 favorece D+T+SoC

^d Valores de p para el tiempo hasta el deterioro basados en la prueba del rango logarítmico estratificada que ajusta para PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ frente a PD-L1 $< 50\%$), histología (escamosa frente a no escamosa) y etapa de la enfermedad (etapa IVA frente a etapa IVB). No se ajustaron por multiplicidad

NSCLC resecable - Estudio AEGEAN

AEGEAN fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y luego continuado como monoterapia con IMFINZI después de la cirugía, en pacientes con NSCLC resecable (estadio IIA para seleccionar Etapa IIIB [AJCC, 8.^a edición]). El estudio inscribió a pacientes no tratados previamente con NSCLC escamoso o no escamoso documentado y sin exposición previa a terapia inmunomediada, un estado funcional OMS/ECOG de 0 o 1 y al menos una lesión diana RECIST 1.1. Antes de la aleatorización, se confirmó el estado de expresión de PD-L1 del tumor en los pacientes mediante el ensayo Ventana PD-L1 (SP263).

El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa o previa documentada, o con uso de medicación inmunosupresora dentro de los 14 días de la primera dosis de durvalumab. La población de estudio para el análisis de eficacia (intención de tratar modificada [mITT]) excluyó a los pacientes con mutaciones conocidas de EGFR o reordenamientos de ALK.

La aleatorización se estratificó por estadio de la enfermedad (Estadio II frente a Estadio III) y por estado de expresión de PD-L1 (TC $< 1\%$ vs TC $\geq 1\%$).

El estudio AEGEAN aleatorizó a 802 pacientes en una proporción de 1:1 para recibir IMFINZI perioperatorio (brazo 1) o placebo (brazo 2) en combinación con quimioterapia neoadyuvante. No se permitió el cruce entre los brazos del estudio. El análisis de eficacia se realizó en 740 pacientes de la población mITT.

- Brazo 1: IMFINZI 1500 mg + quimioterapia cada 3 semanas hasta 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas hasta 12 ciclos después de la cirugía
- Brazo 2: Placebo + quimioterapia cada 3 semanas hasta 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de Placebo cada 4 semanas hasta 12 ciclos después de la cirugía.

Se realizó una evaluación del tumor RECIST 1.1 al inicio del estudio y al finalizar el período neoadyuvante (antes de la cirugía). La primera tomografía computarizada/resonancia magnética posquirúrgica del tórax y el abdomen (incluido todo el hígado y ambas glándulas suprarrenales) se obtuvo 5 semanas \pm 2 semanas después de la cirugía y antes, pero lo más cerca posible del inicio de la terapia adyuvante. Luego se realizaron evaluaciones del tumor cada 12 semanas (en relación con la fecha de la cirugía) hasta la semana 48, cada 24 semanas (en relación con la fecha de la cirugía) hasta la semana 192 (aproximadamente 4 años) y luego cada 48 semanas (en relación con la fecha de la cirugía) posteriormente hasta que RECIST 1.1 definiera EP radiológica, retirada del consentimiento o muerte.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

Se realizaron evaluaciones de supervivencia en los meses 2, 3 y 4 después de la interrupción del tratamiento y luego cada 2 meses hasta el mes 12, seguido de cada 3 meses.

Los criterios de valoración principales del estudio fueron la respuesta patológica completa (pCR) mediante una revisión patológica central ciega y la supervivencia libre de eventos (EFS) mediante una evaluación de revisión central independiente ciega (BICR). Los criterios de valoración secundarios clave fueron la respuesta patológica mayor (MPR) mediante una revisión patológica central ciega, la DFS mediante BICR y OS. Otros objetivos secundarios de eficacia incluidos fueron EFS (conjunto de análisis PD-L1-TC $\geq 1\%$), pCR (conjunto de análisis PD-L1-TC $\geq 1\%$) y resultados informados por el paciente (PRO).

En el análisis intermedio planificado de pCR, el estudio alcanzó su límite preespecificado para declarar significación estadística para pCR y MPR. Posteriormente, en el primer análisis intermedio planificado de la EFS, el estudio alcanzó su límite preespecificado para declarar significación estadística para la EFS.

Las características demográficas e iniciales de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los dos brazos del estudio (366 pacientes en el brazo 1 y 374 pacientes en el brazo 2 del conjunto mITT). Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad de la población para el análisis de eficacia (mITT) fueron los siguientes: hombres (71,6%), mujeres (28,4%), edad ≥ 65 años (51,6%), mediana de edad 65 años (rango: 30 a 88), OMS/ECOG PS 0 (68,4%), OMS/ECOG PS 1 (31,6%), Blanco (53,6%), Asiático (41,5%), negro o afroamericano (0,9%), indio americano o nativo de Alaska (1,4%), otra raza (2,6%), hispano o latino (16,1%), no hispano ni latino (83,9%), fumadores actuales o ex fumadores (85,5%), nunca fumador (14,5%), histología escamosa (48,6%) e histología no escamosa (50,7%), estadio II (28,4%), estadio III (71,6%), expresión de PD-L1 estado TC $\geq 1\%$ (66,6%), estado de expresión de PD-L1 TC $< 1\%$ (33,4%). Los datos demográficos y las características iniciales de la población mITT fueron similares a los de la población ITT, excepto por la ausencia de pacientes con mutaciones conocidas de EGFR o reordenamientos de ALK.

En la población mITT hubo 295 (80,6%) pacientes en el Brazo 1 que se sometieron a cirugía con intención curativa en comparación con 302 (80,7%) pacientes en el Brazo 2. Hubo 284 (77,6%) pacientes en el Brazo 1 que completaron una cirugía con intención curativa en comparación con 287 (76,7%) pacientes en el Brazo 2.

El estado del margen de resección dentro de la población mITT que completó la cirugía fue (brazo 1 vs brazo 2):

- R0 (sin tumor residual): 94,7% vs. 91,3%
- R1 (tumor residual microscópico): 4,2% frente a 7,7%
- R2 (tumor residual macroscópico): 0,7% frente a 0,7%

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la EFS [HR = 0,68 (IC del 95%: 0,53; 0,88), $p = 0,003902$] del brazo de IMFINZI en comparación con el brazo de placebo. El estudio también demostró una mejora estadísticamente significativa y significativa en la pCR [diferencia en proporciones, 12,96% (IC del 95%: 8,67, 17,57)] del brazo de IMFINZI en comparación con el brazo de placebo. Los datos de supervivencia general (OS) no estaban completos en el momento del análisis de la SSC. Consulte la Tabla 10 y la Figura 7.

En el análisis primario (preespecificado) de EFS (DCO: 10 de noviembre de 2022), con una madurez del 31,9% y un seguimiento medio de EFS en pacientes censurados de 11,7 meses, el estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en el brazo de IMFINZI en comparación con el brazo de placebo [HR = 0,68 (IC del 95%: 0,53, 0,88), $p = 0,003902$].

En el análisis actualizado (preespecificado) de la EFS (DCO: 10 de mayo de 2024), la mediana de seguimiento de la EFS en los pacientes censurados fue de 25,9 meses. En este análisis, la DFS no fue estadísticamente significativa; sin embargo, se observó una tendencia a una mejoría de la DFS a favor del brazo IMFINZI [HR = 0,66 (IC del 95%: 0,47, 0,92)]. No se evaluó formalmente la significación estadística de la OS; sin embargo, se observó una tendencia a una mejoría de la OS a favor del brazo IMFINZI [HR = 0,89 (IC del 95%: 0,70, 1,14)].

Tabla 10: Resultados de Eficacia para el Estudio AEGEAN (mITT)

	IMFINZI + quimioterapia (N=366)	Placebo + quimioterapia (N = 374)
EFS^{a,b,c}		
Número de eventos, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
Mediana EFS (95% IC) (meses)	NR (42,3, NR)	30 (20,6, NR)
EFS a 12 meses, % (95% IC)	73,3 (68,1, 77,7)	64,1 (58,7, 69,0)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

EFS a 24 meses, % (95% IC)	65,0 (59,4, 70,0)	54,4 (48,7, 59,6)
Cociente de riesgo (95% IC)	0,69 (0,55, 0,88)	
pCR a,c,e		
Número de pacientes con respuesta	63	16
Tasa de respuesta, % (95% IC)	17,21 (13,49, 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Diferencia en proporciones, % (95% IC)	12,96 (8,67, 17,57)	
MPR a,d,e		
Número de pacientes con respuesta	122	46
Tasa de respuesta, % (95% IC)	33,33 (28,52, 38,42)	12,30 (9,15, 16,06)
Diferencia en proporciones, % (95% IC)	21,03 (15,14, 26,93)	

^a Los resultados se basan en el análisis EFS actualizado (preespecificado) (DCO: 10 de mayo de 2024) y el análisis final de pCR/MPR (DCO: 10 de noviembre de 2022).

^b Según un análisis EFS primario (preespecificado) (DCO: 14 de noviembre de 2022) con un 31,9% de madurez de EFS, el EFS fue estadísticamente significativo ($p = 0,003902$) en comparación con un nivel de significancia del 0,9899%.

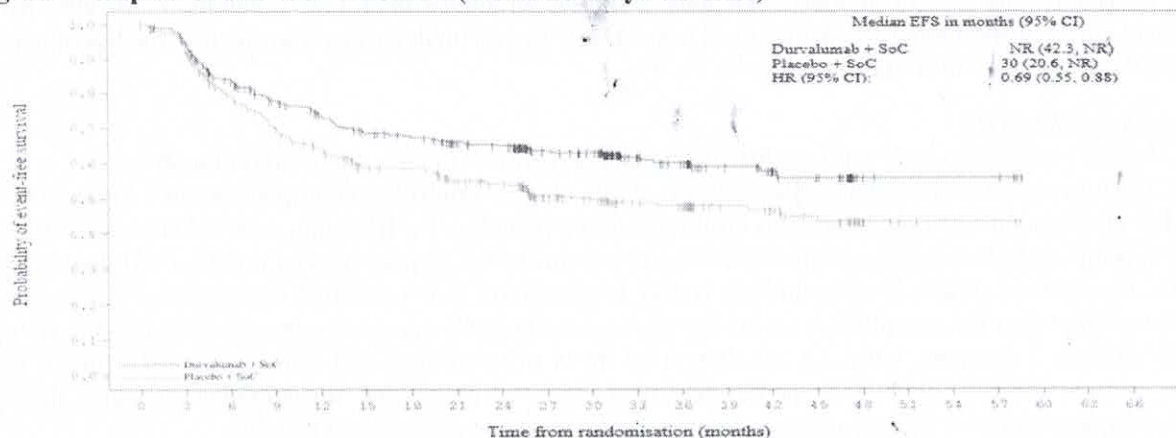
^c Con base en un análisis provisional de pCR preespecificado (DCO: 14 de enero de 2022) en $n = 402$, la tasa de pCR fue estadísticamente significativa ($p = 0,000036$) en comparación con el nivel de significancia del 0,0082%.

^d Según un análisis intermedio de MPR preespecificado (DCO: 14 de enero de 2022) en $n = 402$, la tasa de MPR fue estadísticamente significativa ($p = 0,000002$) en comparación con un nivel de significancia del 0,0082%.

^e El valor-p bilateral para pCR y MPR se calculó basado en una prueba CMH estratificada. El valor-p bilateral para EFS se calculó basándose en una prueba de rango logarítmico estratificada. Los factores de estratificación incluyen PD-L1 y el estadio de la enfermedad.

El límite para declarar significación estadística para cada uno de los criterios de valoración de eficacia se determinó mediante una función de gasto alfa de Lan-DeMets que se aproxima a un enfoque de O'Brien Fleming (EFS = 0,9899%, pCR = 0,0082%, MPR = 0,0082%, bilateral).

Figure 7: Kaplan-Meier Curve of EFS (DCO: 10 mayo de 2024)



Number of patients at risk

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

Análisis de subgrupos

La mejora en la EFS y la pCR que favorecieron a los pacientes del Brazo 1 en comparación con los pacientes del Brazo 2 se observó de manera consistente en subgrupos preespecificados según las características demográficas y basales de la enfermedad, la histología y la quimioterapia planificada.

Resultados informados por el paciente (PRO)

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HROoL) informados por los pacientes se recopilaron mediante el EORTC QLQ-C30, el EORTC QLQ-LC13 complementario y el PGIS exploratorio, EQ-5D-5L y PRO-CTCAE. Estos cuestionarios se administraron antes de la discusión sobre la progresión de la enfermedad y la dosificación y se recopilaron los meses 1, 2, 3 y 6 después de la última dosis. Las tasas de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

cumplimiento general fueron altas al inicio del tratamiento neoadyuvante (> 90%) en el brazo de IMFINZI en combinación con quimioterapia y en el brazo de placebo en combinación con quimioterapia.

En general, los datos de PRO/HRQoL fueron similares entre los brazos de tratamiento durante todo el período neoadyuvante. La proporción de pacientes con una mejora clínicamente significativa (cambio ≥ 10 puntos) en EORTC QLQ-C30 GHS/QoL fue similar durante el período neoadyuvante (informada por aproximadamente una cuarta parte de los pacientes en ambos brazos de tratamiento). Se observaron cambios clínicamente significativos (≥ 10 puntos desde el inicio) en sólo dos escalas: empeoramiento de la fatiga (EORTC QLQ-C30) en el brazo D + CTx (12,57 puntos [D + CTx] vs 8,50 puntos [placebo + CTx]) y disminución tos (EORTC QLQ-LC13) en el brazo de placebo + CTx (-9,26 puntos [D + CTx] vs -11,60 puntos [placebo + CTx]).

Durante el período adyuvante, todos los instrumentos PRO (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D/EQ-VAS, PGIS y PRO-CTCAE) se administraron al inicio del tratamiento adyuvante; el EORTC QLQ-C30 y el PRO-CTCAE se administraron cada 4 semanas, y el PGIS se administró en las semanas 20 y 44 del tratamiento adyuvante. Las tasas de cumplimiento fueron altas (> 81%) en ambos brazos al inicio del tratamiento adyuvante para todos los instrumentos PRO. En el caso de los instrumentos administrados después del inicio del tratamiento adyuvante, las tasas de cumplimiento se mantuvieron altas durante todo el período adyuvante y fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

En general, los datos de PRO/HRQoL fueron generalmente similares entre los brazos de tratamiento durante el período adyuvante. Las proporciones de pacientes con una mejoría significativa (definida como una mejoría ≥ 10 puntos) en EORTC QLQ-C30 GHS/QoL fueron similares durante el período adyuvante.

El PRO/HRQoL al inicio del tratamiento adyuvante se mantuvo o mejoró ligeramente (numéricamente) durante el período adyuvante para ambos brazos de tratamiento. La proporción de pacientes con un deterioro clínicamente significativo (definido como un empeoramiento ≥ 10 puntos) fue pequeña (en su mayoría < 20%) en GHS/QoL y dominios funcionales durante el período adyuvante y similar en ambos brazos de tratamiento, excepto para GHS/QoL en el que la proporción de pacientes en el brazo D + CTx con un deterioro significativo fue ligeramente (numéricamente) mayor que los del brazo placebo + CTx.

SCLC - Estudio ADRIATIC

ADRIATIC fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI con o sin tremelimumab.

ADRIATIC fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 730 pacientes con LS-SCLC confirmado histológicamente o citológicamente (estadios I a III según la 8ª edición del AJCC) que no habían progresado luego de la quimiorradioterapia concurrente. Los pacientes en estadio I o II debían ser médicamente inoperables, según lo determinado por el investigador. Los pacientes completaron 4 ciclos de quimiorradioterapia definitiva con platino, 60-66 Gy una vez al día (QD) durante 6 semanas o 45 Gy dos veces al día (BID) durante 3 semanas, entre 1 y 42 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio. La radioterapia craneal profiláctica (PCI) podía administrarse a criterio del investigador después de la quimiorradioterapia y entre 1 y 42 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.

Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad autoinmune activa o documentada dentro de los 5 años previos al inicio del estudio; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; antecedentes de neumonitis de grado ≥ 2 , tuberculosis activa, hepatitis B o C, o infección por VIH, y pacientes con enfermedad pulmonar intersticial activa. También se excluyó a pacientes con SCLC de histología mixta NSCLC.

La aleatorización se estratificó por estadio (I/II versus III) y recepción de PCI (sí versus no). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir:

- Brazo 1: IMFINZI 1500 mg + placebo cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas.
- Brazo 2: Placebo + un segundo placebo cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de un placebo cada 4 semanas.
- Brazo 3: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas.

Una vez que 600 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los tres brazos, los pacientes posteriores fueron asignados aleatoriamente 1:1 al brazo 1 o 2, y recibieron IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas o placebo cada 4 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, hasta una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas durante las primeras 72 semanas, luego cada 12 semanas hasta las 96 semanas y, posteriormente, cada 24 semanas.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estuvieron bien equilibrados entre los brazos de estudio. Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de los brazos IMFINZI y placebo fueron los siguientes: varones (69,1%), edad ≥ 65 años (39,2%), blancos (50,4%), negros o afroamericanos (0,8%), asiáticos (47,5%), otros (1,3%), hispanos o latinos (4,2%), fumadores actuales (22,3%), exfumadores (68,5%), nunca fumadores (9,2%), OMS/ECOG PS 0 (48,7%), OMS/ECOG PS 1 (51,3%), estadio I (3,6%), estadio II (9,1%), estadio III (87,4%).

Antes de la aleatorización, todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino (66,2% cisplatino-etopósido, 33,8% carboplatino-etopósido); el 72,1% recibió radioterapia una vez al día (el 92,4% recibió $\geq 60 \leq 66$ Gy una vez al día); el 27,9% recibió radioterapia dos veces al día (el 96,6% recibió 45 Gy dos veces al día) y el 53,8% recibió radioterapia craneal profiláctica (PCI). La respuesta a la CRT fue la siguiente: respuesta completa (12,3%), respuesta parcial (73,8%) y enfermedad estable (14,0%).

Los criterios de valoración primarios duales principales del estudio fueron la OS y la PFS con IMFINZI frente a placebo. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la ORR con IMFINZI frente a placebo. La PFS y ORR se evaluaron mediante el BICR según RECIST v1.1.

En un análisis intermedio planificado, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la OS con IMFINZI en comparación con placebo [HR = 0,73 (IC del 95%: 0,569, 0,928), $p = 0,01042$]. El estudio también demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la PFS con IMFINZI en comparación con placebo [HR = 0,76 (IC del 95%: 0,606, 0,950), $p = 0,01608$]. Véase la Tabla 11 y las Figuras 8 y 9.

Tabla 11: Resultados de Eficacia para el estudio ADRIATIC.

	Brazo 1: IMFINZI (n=264)	Brazo 2: Placebo (n=266)
OS^a		
Número de muertes (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Mediana de PFS (meses) (95% IC)^b	55,9 (37,3, NR)	33,4 (25,5, 39,9)
HR (95% IC) ^c	0,73 (0,569, 0,928)	
Valor-p ^d	0,01042	
OS a los 24 meses (%) (95% IC)^b	68,0 (61,9, 73,3)	58,5 (52,3, 64,3)
OS a los 36 meses (%) (95% IC)^b	56,5 (50,0, 62,5)	47,6 (41,3, 53,7)
PFS^c		
Número de eventos (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
Mediana de PFS (meses) (95% IC)^b	16,6 (10,2, 28,2)	9,2 (7,4, 12,9)
HR (95% IC) ^c	0,76 (0,606, 0,950)	
Valor-p ^d	0,01608	
PFS a los 18 meses (%) (95% IC)^b	48,8 (42,2, 55,0)	36,1 (29,9, 42,2)
PFS a los 24 meses (%) (95% IC)^b	46,2 (39,6, 52,5)	34,2 (28,2, 40,3)
ORR^e		
ORR^g n(%)	53/175 (30,3)	54/169 (32,0)
Respuesta completa n(%)	5 (2,9)	4 (2,4)
Respuesta parcial (%)	48 (27,4)	50 (29,6)
Odds ratio (95% IC)	-1,2 (-11,0, 8,5)	
Mediana de DoR^{b,e} (meses) (95% IC)	33,0 (22,4, NR)	27,7 (9,6, NR)
Proporción de pacientes en respuesta a los 12 meses ^{b,e} (%) (95% IC)	73,7 (59,0, 83,8)	60,3 (44,5, 72,9)
Proporción de pacientes en respuesta a los 18 meses ^{b,e} (%) (95% IC)	71,5 (56,6, 82,0)	55,2 (39,4, 68,5)

^a La mediana de la duración del seguimiento de la OS en pacientes censurados fue de 37,19 meses en el brazo IMFINZI y de 37,24 meses en el brazo placebo.

^b Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier. El IC para la mediana se obtuvo con base en el método de Brookmeyer-Crowley.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

^c El análisis de HR se realizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado y el valor p bilateral se basa en una prueba de orden rango logarítmico estratificada; ambos se ajustan por la recepción de PCI.

^d El valor p se basa en los resultados del análisis provisional planificado previamente. Con base en un límite de tipo O'Brien Fleming de la función de gasto alfa de Lan-DeMets y el número real de eventos observados, el límite para declarar la significación estadística para la OS fue de 0,01679 para un alfa general del 4,5% y para la PFS fue de 0,02805 para un alfa general del 5% (Lan and DeMets 1983).

^e Evaluado por BICR según RECIST v1.1.

^f El análisis de HR se realizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado y el valor p bilateral se basa en una prueba de rango logarítmico estratificada; ambos se ajustan según el estadio TNM y la recepción de PCI.

^g Basado en el subgrupo del conjunto de análisis completo con enfermedad medible al inicio según RECIST v1.1; IMFINZI (n=175), placebo (n=169).

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de OS para IMFINZI vs. Placebo

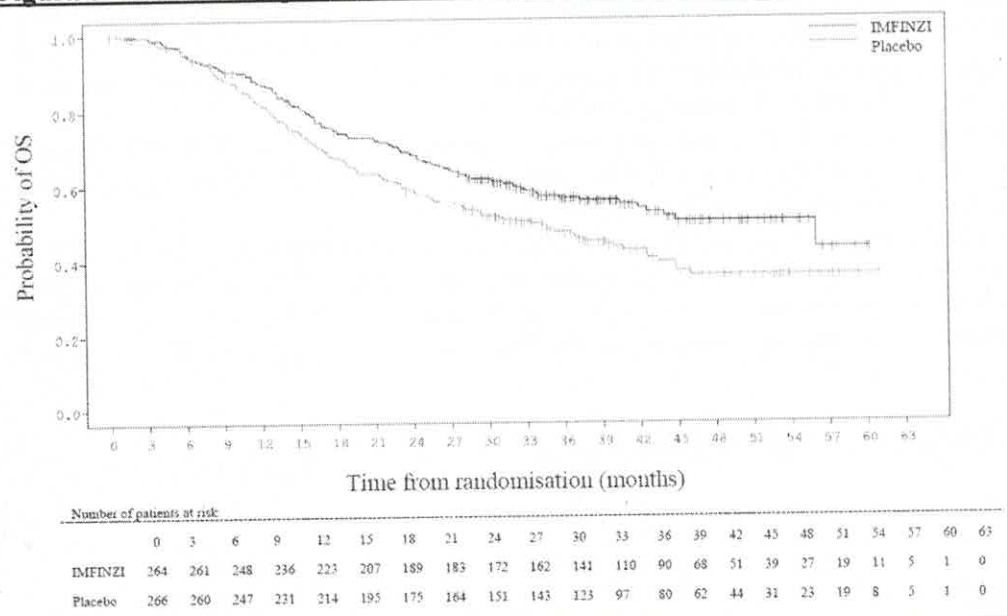
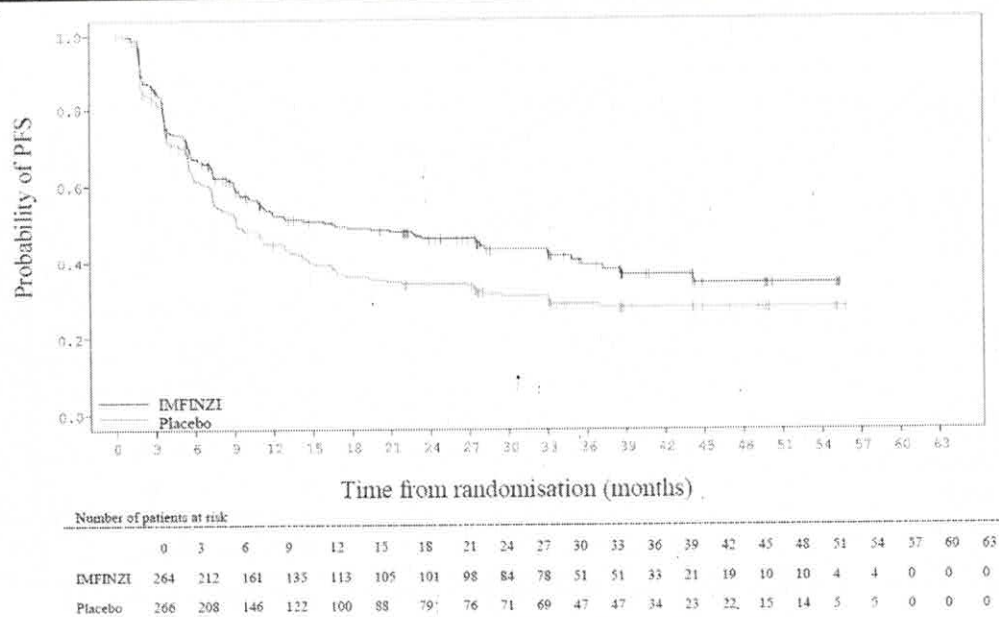


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier de PFS para IMFINZI vs. Placebo



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Las mejoras en la OS y la PFS a favor de los pacientes que recibieron IMFINZI en comparación con los que recibieron placebo fueron generalmente consistentes entre los subgrupos predefinidos analizados.

Resultados informados por los pacientes

El funcionamiento físico, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) informados por los pacientes se recopilaron mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Las puntuaciones de LC13 y C30 se evaluaron al inicio, semanalmente durante las primeras 8 semanas (solo LC13, C30 se evaluó cada 4 semanas), y posteriormente cada 4 semanas hasta la finalización del tratamiento o la interrupción del fármaco del estudio por toxicidad o progresión de la enfermedad. Al inicio, el funcionamiento físico y los síntomas informados por los pacientes fueron comparables entre los brazos de IMFINZI y placebo.

Durante todo el estudio hasta la semana 48, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los brazos IMFINZI y placebo en los síntomas, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (evaluada por una diferencia mayor o igual a 10 puntos).

SCLC - Estudio CASPIAN

CASPIAN fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI con o sin tremelimumab en combinación con etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino. CASPIAN era un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico en 805 pacientes con ES-SCLC sin tratamiento previo con un Estado de Desempeño OMS/ECOG de 0 o 1, indicados para recibir un régimen de quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea para el SCLC, con una esperanza de vida ≥ 12 semanas, al menos 1 lesión objetivo según la RECIST 1.1 y una función normal de órganos y médula ósea. Fueron elegibles los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de radioterapia de tórax, antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa, trastornos autoinmunitarios que incluyen el síndrome paraneoplásico (PNS), trastornos autoinmunitarios o inflamatorios activos o previamente documentados, uso de inmunodepresores sistémicos dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento, excepto una dosis fisiológica corticoesteroides sistémicos, tuberculosis activa o infección activa por hepatitis B o C o VIH, o pacientes que recibieron una vacuna con virus vivo atenuado dentro de los 30 días anteriores o posteriores al inicio de la administración de IMFINZI. La aleatorización se estratificó por la terapia planificada basada en platino en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir:

- Brazo 1: 1500 mg de IMFINZI + 75 mg de tremelimumab + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino.
- Brazo 2: 1500 mg de IMFINZI + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino.
- Brazo 3: Ya sea carboplatino (AUC 5 o 6 mg/mL/min) o cisplatino (75-80 mg/m²) el día 1 y etopósido (80-100 mg/m²) por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días por 4-6 ciclos.

En el caso de los pacientes asignados aleatoriamente al Brazo 1 y 2, el etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino estuvo restringido a 4 ciclos en un programa de administración cada 3 semanas posterior a la aleatorización. La monoterapia con IMFINZI continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de monoterapia con IMFINZI más allá de la progresión de la enfermedad en caso de que el paciente se encontrara clínicamente estable y según lo determinado por el investigador obtendría un beneficio clínico.

A los pacientes asignados aleatoriamente al Brazo 3 se les permitió recibir un total de hasta 6 ciclos de etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino. Después de completar la quimioterapia se permitió la administración de irradiación craneana profiláctica (PCI) solo en el Brazo 3 y a discreción del investigador.

Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales en la Semana 6 y Semana 12 desde la fecha de aleatorización, y entonces cada 8 semanas hasta la confirmación de una progresión objetiva de la enfermedad. Evaluaciones de la supervivencia se realizaron cada 2 meses luego de la discontinuación del tratamiento.

Las variables principales del estudio eran Supervivencia Total (OS) con IMFINZI + quimioterapia (Brazo 2) vs. solo quimioterapia (Brazo 3) e IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia (Brazo 1) vs. solo quimioterapia (Brazo 3). La variable secundaria clave era la supervivencia sin progresión (PFS). Otras variables secundarias fueron la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR), OS y PFS, y los Resultados reportados por el paciente (PRO). La PFS y ORR se determinaron usando las Evaluaciones del investigador de acuerdo con la RECIST v1.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

En un análisis (primario) intermedio planificado, IMFINZI + quimioterapia (Brazo 2) vs. quimioterapia (Brazo 3) cumplió con el límite de eficacia de la variable principal de OS. A continuación, se resumen los resultados.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos brazos del estudio (268 pacientes en el Brazo 2 y 269 pacientes en el Brazo 3). Los datos demográficos basales de la población total del estudio eran los siguientes: hombres (69,9%), edad ≥ 65 años (39,6%), mediana de la edad 63 años (rango: 28 a 82 años), blancos (83,8%), asiáticos (14,5%), negros o afroamericanos (0,9%), otros (0,6%), no hispanos o latinos (96,1%), fumador o exfumador (93,1%), nunca fumó (6,9%), OMS/ECOG PS 0 (35,2%), OMS/ECOG PS 1 (64,8%), Estadio IV 90,3%, 24,6% de los pacientes recibieron cisplatino y 74,1% de los pacientes recibió carboplatino. En el Brazo 3, el 56,8% de los pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia y 7,8% de los pacientes recibió PCI.

Al análisis primario el estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante en la OS con IMFINZI + quimioterapia (Brazo 2) comparado con quimioterapia sola (Brazo 3) [HR=0,73 (IC del 95%: 0,591; 0,909), $p = 0,0047$]. IMFINZI + quimioterapia demostró una mejoría en la PFS comparado con la quimioterapia sola [HR=0,78 (IC del 95%: 0,645; 0,936) valor p nominal=0,0078].

En el análisis de seguimiento a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 39,3 meses, IMFINZI + etopósido + platino (brazo 2) frente a etopósido + platino (brazo 3) continuaron demostrando una mejora sostenida en la OS. Los resultados se presentan en la Tabla 12, Figura 10 y Figura 11.

Tabla 12. Resultados de eficacia para el estudio CASPIAN

	Análisis Primario ^a		Análisis de seguimiento a largo plazo ^b	
	Brazo 2: IMFINZI + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=268)	Brazo 3: etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=269)	Brazo 2: IMFINZI + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=268)	Brazo 3: etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=269)
OS				
Número de fallecimientos (%)	155 (57,8)	181 (67,3)	221 (82,5)	248 (92,2)
Mediana de la OS (meses) (IC del 95%)	13,0 (11,5; 14,8)	10,3 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (IC del 95%) ^c	0,73 (0,591; 0,909)		0,71 (0,595; 0,858)	
valor p ^d	0,0047			
OS a los 12 meses (%) (IC del 95%)	53,7 (47,4; 59,5)	39,8 (33,7; 45,8)	52,8 (46,6; 58,5)	39,3 (33,4; 45,1)
OS a los 18 meses (%) (IC del 95%)	33,9 (26,9; 41,0)	24,7 (18,4; 31,6)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS a los 24 meses (IC del 95%)	NA	NA	22,9 (18,1; 28,2)	13,9 (10,1; 18,4)
OS a los 36 meses (IC del 95%)	NA	NA	17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Número de eventos (%)	226 (84,3)	233 (86,6)	NA	NA
Mediana de la PFS (meses) (IC del 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)	NA	NA
HR (IC del 95%) ^d	0,78 (0,645; 0,936)		NA	
valor p ^e	0,0078		NA	
PFS a los 6 meses (%) (IC del 95%)	45,4 (39,3; 51,3)	45,6 (39,3; 51,7)	NA	NA
PFS a los 12 meses (%) (IC del 95%)	17,5 (13,1; 22,5)	4,7 (2,4; 8,0)	NA	NA
ORR n (%) ^f	182 (67,9)	155 (57,6)	NA	NA
Respuesta completa n (%)	6 (2,2)	2 (0,7)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	176 (65,7)	153 (56,9)	NA	NA
Odds ratio (IC del 95%) ^g	1,56 (1,095; 2,218)			
valor p ^e	0,0136		NA	
Mediana de la DoR (meses) (IC del 95%) ^a	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)	NA	NA
DoR a los 12 meses (%) ^f	22,7	6,3	NA	NA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

^a Análisis primario de OS, PFS, ORR y DoR al corte de datos el 11 de marzo de 2019.

^b Análisis de supervivencia a largo plazo al corte de datos el 22 de marzo de 2021. No se recopilaron datos RECIST en esta DCO de seguimiento.

^c El análisis se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos estratificados, ajustando la terapia con platino planificada en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) y utilizando las pruebas de rangos del enfoque de asociación.

^d Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite tipo O'Brien Fleming con el número real de eventos observados, el límite para declarar significancia estadística es 0,0178 (Lan and DeMets 1983).

^e Valor-p nominal. PFS se incluyó en la jerarquía del Procedimiento de prueba múltiple (MTP) en el segundo nivel. No se pudo probar dentro del MTP ya que se requería que tanto el brazo 1 como el brazo 2 alcanzaran significación estadística antes de pasar a PFS. La ORR no se incluyó en el PPM.

^f Respuesta objetiva confirmada

^g El análisis se realizó mediante un modelo de regresión logística que se ajustaba a la terapia con platino planificada en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) con un IC del 95% calculado según el perfil de probabilidad.

Figura 10. Curva Kaplan-Meier de OS (DCO 22 Marzo 2021)

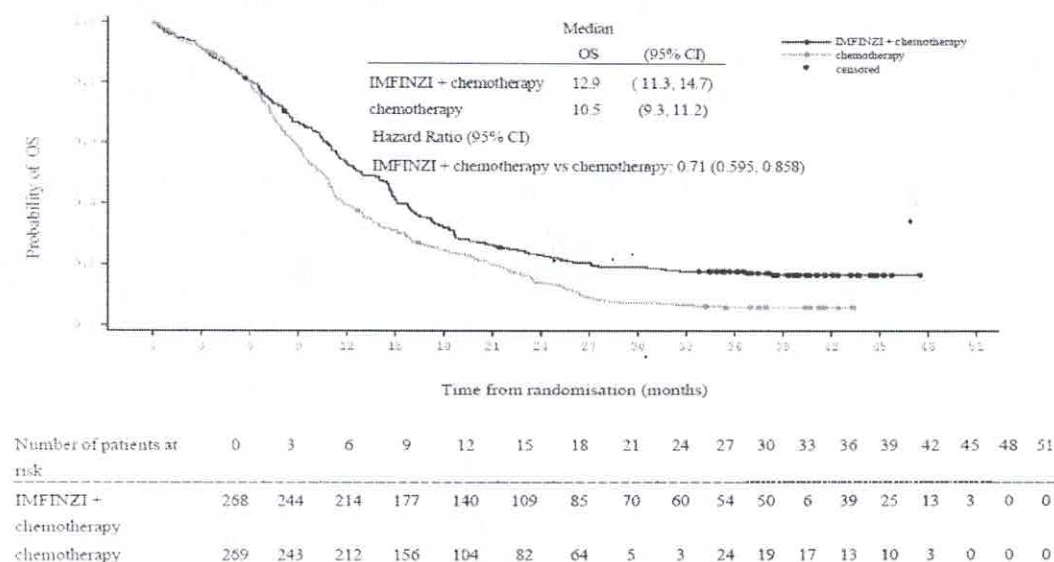
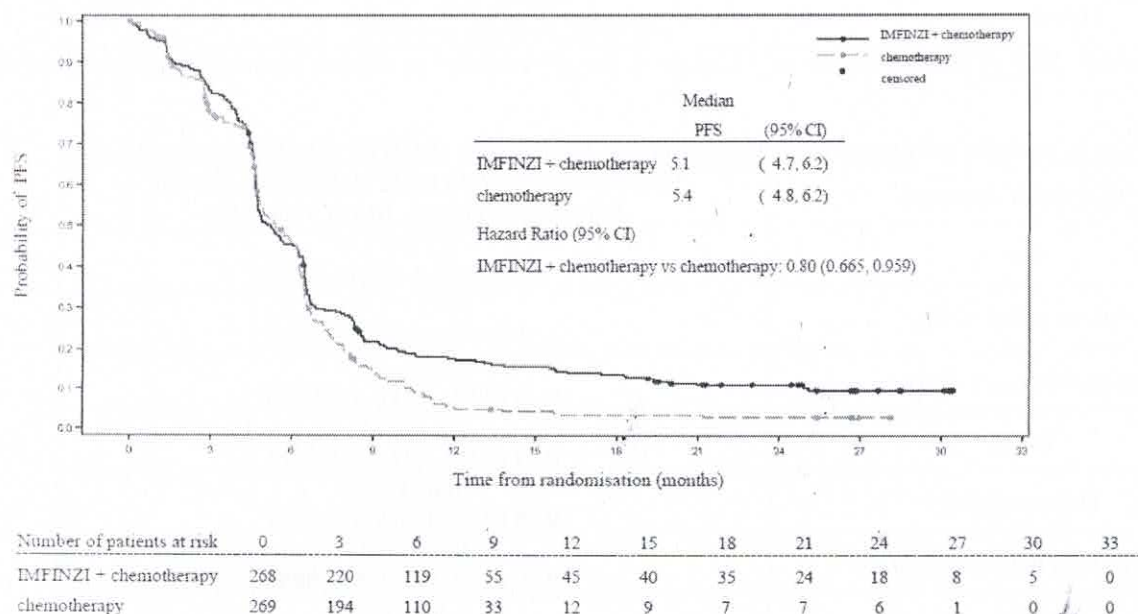


Figura 11. Curva Kaplan-Meier de PFS (DCO 27 Ene 2020)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Análisis de subgrupo

Las mejoras en la OS a favor de los pacientes que reciben IMFINZI + quimioterapia comparado con aquellos que reciben solo quimioterapia se observaron de manera constante en todos los subgrupos preespecificados basado en datos demográficos, región geográfica, uso de carboplatino o cisplatino y características de la enfermedad.

Resultados informados por el paciente

Los síntomas, la función y la HRQoL informados por los pacientes se recopilaron utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Ambos cuestionarios se administraron hasta la segunda progresión de la enfermedad (PFS2) o la muerte (lo que ocurriera primero). Al inicio del estudio, los síntomas, el funcionamiento o las puntuaciones de HRQoL informados por los pacientes fueron comparables entre los brazos del estudio. El cumplimiento fue del 60% o más durante 84 semanas en el brazo de IMFINZI + quimioterapia y 20 semanas en el brazo de quimioterapia sola.

Retraso en el tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas, el funcionamiento y el estado general de salud/QoL:

IMFINZI + quimioterapia demostró una mejoría en el retardo del tiempo hasta el deterioro en un amplio rango de síntomas reportados por el paciente, funcionamiento y estado general de salud/QoL comparado con la quimioterapia sola (ver las Tablas 13 y 14).

Tabla 13: Retraso en la mediana del tiempo hasta el deterioro del estado general de salud/QoL y funcionamiento (EORTC QLQ-C30) ^a

	Tiempo hasta el deterioro (meses) Brazo 2 (N=261) vs. Brazo 3 (N=260)
Estado general de salud/QoL	8,4 vs. 7,2 0,81 (0,63; 1,05); p=0,1166
Físico	8,5 vs. 6,5 0,75 (0,58; 0,97); p=0,0276
Cognitivo	8,4 vs. 6,0 0,61 (0,47; 0,78); p=<0,00001
Rol	7,4 vs. 5,9 0,71 (0,55; 0,90); p=0,0059
Emocional	12,9 vs. 7,3 0,61 (0,46; 0,80); p=0,0003
Social	7,6 vs. 6,2 0,70 (0,55; 0,90); p=0,0048

^a valores p para el tiempo hasta el deterioro basado en una prueba de rango logarítmico estratificada y no fueron ajustados para la multiplicidad

Tabla 14: Retraso en la mediana del tiempo hasta el deterioro de los síntomas (EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13) ^a

Escala de síntomas	Retardo en el tiempo hasta el deterioro (meses) Brazo 2 (N=261) vs. Brazo 3 (N=260)
Tos	9,3 vs. 7,7 0,78 (0,60; 1,03); p=0,0747
Disnea (QLQ- C30)	9,0 vs. 7,4 0,75 (0,57; 0,99); p=0,0406
Disnea (QLQ- LC13)	6,5 vs. 5,5 0,79 (0,63; 1,01); p=0,0578
Dolor	7,8 vs. 6,7 0,79 (0,62; 1,02); p=0,0718
Dolor torácico	10,6 vs. 7,8 0,76 (0,58; 1,00); p=0,0464
Dolor en el brazo u hombro	9,9 vs. 7,5 0,70 (0,54; 0,92); p=0,0088
Dolor en otras partes del cuerpo	7,8 vs. 6,4 0,72 (0,56; 0,92); p=0,0096

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Fatiga	5,5 vs. 4,3 0,82 (0,65; 1,03); p=0,0835
Insomnio	8,6 vs. 7,3 0,75 (0,57; 0,98); p=0,0349
Pérdida del apetito	8,3 vs. 6,6 0,70 (0,54; 0,90); p=0,0054
Estreñimiento	11,1 vs. 7,3 0,65 (0,50; 0,86); p=0,0018
Diarrea	14,6 vs. 7,7 0,59 (0,44; 0,77); p=0,0002
Náuseas/vómitos	8,4 vs. 6,6 0,80 (0,63; 1,03); p=0,0809
Hemoptisis	18,3 vs. 10,5 0,64 (0,47; 0,88); p=0,0049

^a valores p para el tiempo hasta el deterioro basado en una prueba de rango logarítmico estratificada y no fueron ajustados para la multiplicidad

Cambio respecto de la situación basal en los síntomas de cáncer pulmonar durante 12 meses (modelo mixto para mediciones repetidos):

IMFINZI + quimioterapia mejoró la pérdida del apetito mediante la demostración de una diferencia estadísticamente significativa en el cambio promedio respecto de la situación basal versus quimioterapia sola durante el período total de tiempo desde la aleatorización hasta los 12 meses (Diferencia estimada promedio -4,5; IC del 99%: -9,04; -0,04; p=0,009). Ambos brazos de tratamiento demostraron una reducción numérica de los síntomas de tos, dolor torácico, disnea y fatiga durante el mismo período de tiempo.

Los resultados reportados por el paciente deberían interpretarse en el contexto del diseño abierto del estudio.

BTC - Estudio TOPAZ-1

TOPAZ-1 fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino. TOPAZ-1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en 685 pacientes con BTC localmente avanzado o metastásico confirmado histológicamente y con un estado funcional según el ECOG de 0 o 1. Pacientes que desarrollaron enfermedad recurrente más de 6 meses después de la cirugía y / o la finalización de la terapia adyuvante. Los pacientes deben haber tenido al menos una lesión diana según RECIST v1.1 y una función adecuada de los órganos y la médula ósea.

El estudio excluyó a pacientes con carcinoma ampular activo (cáncer de la ampolla de Váter), trastornos autoinmunitarios o inflamatorios activos o documentados previamente, infección por VIH o infecciones activas, incluidas tuberculosis o hepatitis C, o pacientes con uso actual o previo de medicamentos inmunosupresores dentro de los 14 días previos a la primera dosis de IMFINZI.

La aleatorización se estratificó por estado de la enfermedad y ubicación del tumor primario.

Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir:

- Brazo 1: IMFINZI 1500 mg administrados por vía intravenosa el Día 1 + gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² (cada uno administrado los Días 1 y 8) cada 3 semanas (21 días) durante hasta 8 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas mientras se observe un beneficio clínico o hasta una toxicidad inaceptable, o
- Brazo 2: Placebo administrado por vía intravenosa el Día 1+, gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² (cada uno administrado los Días 1 y 8) cada 3 semanas (21 días) durante hasta 8 ciclos, seguido de placebo cada 4 semanas mientras se observe un beneficio clínico o hasta una toxicidad inaceptable.

Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas después de la fecha de aleatorización y luego cada 8 semanas hasta que se confirmó la progresión objetiva de la enfermedad.

El criterio de valoración principal del estudio fue la OS y el criterio de valoración secundario clave fue la PFS. Otros criterios de valoración secundarios fueron ORR, DoR y PRO. La PFS, la ORR y la DoR fueron evaluadas por el investigador de acuerdo con RECIST v1.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estuvieron bien equilibradas entre los dos brazos del estudio (341 pacientes en el Brazo 1 y 344 pacientes en el Brazo 2). Los datos demográficos iniciales de la población general del estudio fueron los siguientes: hombres (50,4%), edad <65 años (53,3%), blancos (37,2%), asiáticos (56,4%), negros o afroamericanos (2,0%), otros (4,2%), no hispanos o latinos (93,1%), ECOG PS 0 (49,1%), vs. PS 1 (50,9%), ubicación del tumor primario (enfermedad colangiocarcinoma intrahepática (55,9%), colangiocarcinoma extrahepática (19,1%) y cáncer de vesícula biliar 25,0%), estado de la enfermedad [recurrente (19,1%) frente a inicialmente irresecable (80,7%), metastásico (86,0%) frente a localmente avanzado (13,9%)].

El estudio demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la OS y la PFS en un análisis interino planificado (primario) previamente. Los resultados para la OS fueron [HR=0,80, (IC 95%: 0,66, 0,97), p=0,021] y en PFS [HR=0,75, (IC 95%: 0,63, 0,89), p=0,001]. La madurez de la OS fue del 61,9% y la madurez para la PFS fue del 83,6%. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 15 y Figura 12.

Se realizó un análisis adicional de la OS 6,5 meses después del análisis intermedio con un vencimiento de la OS del 76,9%. El efecto observado del tratamiento fue consistente con el análisis intermedio. La HR de la OS fue de 0,76 (IC del 95%: 0,64, 0,91) y la mediana de supervivencia fue de 12,9 meses (IC del 95%: 11,6, 14,1) para el brazo de IMFINZI + gemcitabina y cisplatino. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 15 y la Figura 13.

Tabla 15. Resultados de eficacia del estudio TOPAZ-1

	Análisis Primario ^a		Seguimiento de análisis ^b	
	IMFINZI + gemcitabina y cisplatino (n = 341)	Placebo + gemcitabina y cisplatino (n = 344)	IMFINZI + gemcitabina y cisplatino (n = 341)	Placebo + gemcitabina y cisplatino (n = 344)
OS				
Cantidad de muertes (%)	198 (58,1)	226 (65,7)	248 (72,7)	279 (81,1)
Mediana de OS (meses) (IC del 95%) ^c	12,8 (11,1, 14)	11,5 (10,1, 12,5)	12,9 (11,6, 14,1)	11,3 (10,1, 12,5)
HR (IC del 95%) ^b	0,80 (0,66, 0,97)		0,76 (0,64, 0,91)	
Valor-p	0,021			
OS a los 12 meses (%) (IC del 95%) ^c	54,1 (48,4, 59,4)	48 (42,4, 53,4)	54,3 (48,8, 59,4)	47,1 (41,7, 52,3)
OS a los 18 meses (%) (IC del 95%) ^c	35,1 (29,1, 41,2)	25,6 (19,9, 31,7)	34,8 (29,6, 40,0)	24,1 (19,6, 28,9)
OS a los 24 meses (%) (IC del 95%) ^c	24,9 (17,9, 32,5)	10,4 (4,7, 18,8)	23,6 (18,7, 28,9)	11,5 (7,6, 16,2)
PFS				
Cantidad de eventos (%)	276 (80,9)	297 (86,3)	NA	NA
Mediana de PFS (meses) (IC del 95%) ^c	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)	NA	NA
HR (IC del 95%) ^d	0,75 (0,63, 0,89)		NA	NA
valor de p ^{d,f}	0,001		NA	NA
PFS a los 9 meses (%) (IC del 95%) ^c	34,8 (29,6, 40,0)	24,6 (20,0, 29,5)	NA	NA
PFS a los 12 meses (%) (IC del 95%) ^c	16,0 (12,0, 20,6)	6,6 (4,1, 9,9)	NA	NA
ORR n (%) ^g	91 (26,7)	64 (18,7)	NA	NA
Respuesta completa n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)	NA	NA
Cociente de probabilidades (IC del 95%) ^h	1,60 (1,11; 2,31)		NA	NA
valor de p ^h	0,011		NA	NA
DoR ^g				
Mediana de DoR (meses) (IC del 95%) ^c	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)	NA	NA
DoR a los 9 meses (%) ^c	32,6	25,3	NA	NA
DoR a los 12 meses (%) ^c	26,1	15,0	NA	NA

^a Análisis final de OS, PFS, ORR y DoR al corte de datos el 11 de agosto de 2021.

^b Análisis de seguimiento del sistema operativo al corte de datos el 25 de febrero de 2022

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

^c Calculado con la técnica de Kaplan Meier. IC para la mediana derivada según el método de Brookmeyer Crowley.

^d El análisis de la HR se realizó usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado y el valor de p bilateral se basa en una prueba de rango logarítmico estratificado; ambos se ajustan según el estado de la enfermedad y la ubicación del tumor primario.

^e Valor p basado en los resultados del análisis intermedio (primario) planificado previamente. Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con un límite tipo O'Brien Fleming para OS y el número real de eventos observados, el límite para declarar significancia estadística fue 0.03 para un alfa general del 4,9% (Lan and DeMets 1983).

^f Valor p basado en los resultados del análisis intermedio planificado previamente. Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo Pocock y el número real de eventos observados, el límite para declarar significación estadística fue 0,0481 para un alfa general de 4,9% (Lan y DeMets 1983).

^g Respuesta objetiva confirmada por el investigador según RECIST 1.1. Basado en pacientes con enfermedad mensurable al inicio IMFINZI + gemcitabina y cisplatino (n = 341), Placebo + gemcitabina y cisplatino (n = 343).

^h El análisis se realizó usando una prueba de CMH estratificada con factores para el estado de la enfermedad y la ubicación del tumor. Valor p nominal de 2 lados.

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier de la OS (DCO: 25 Feb 2022)

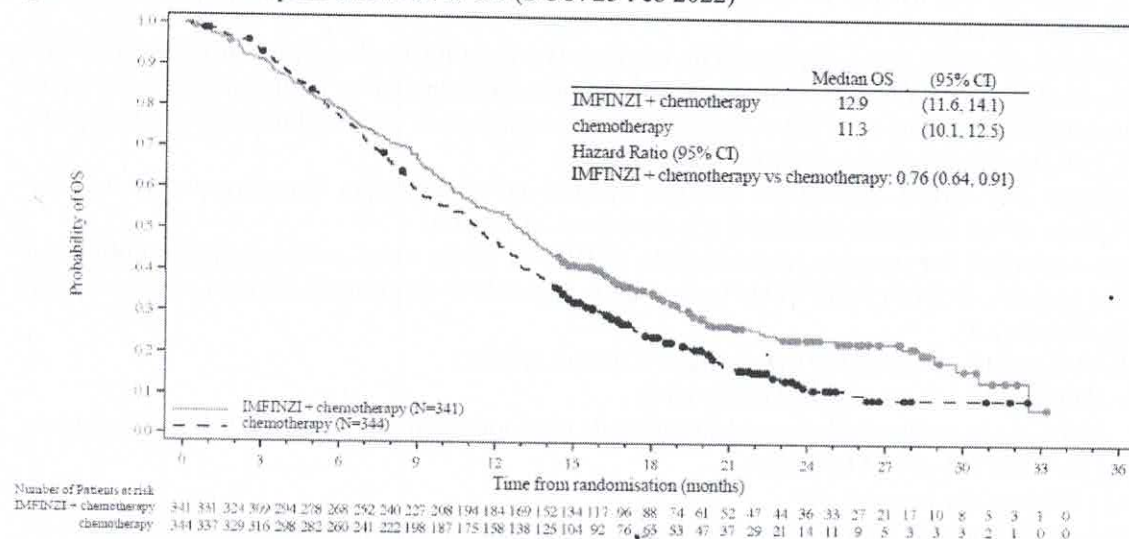
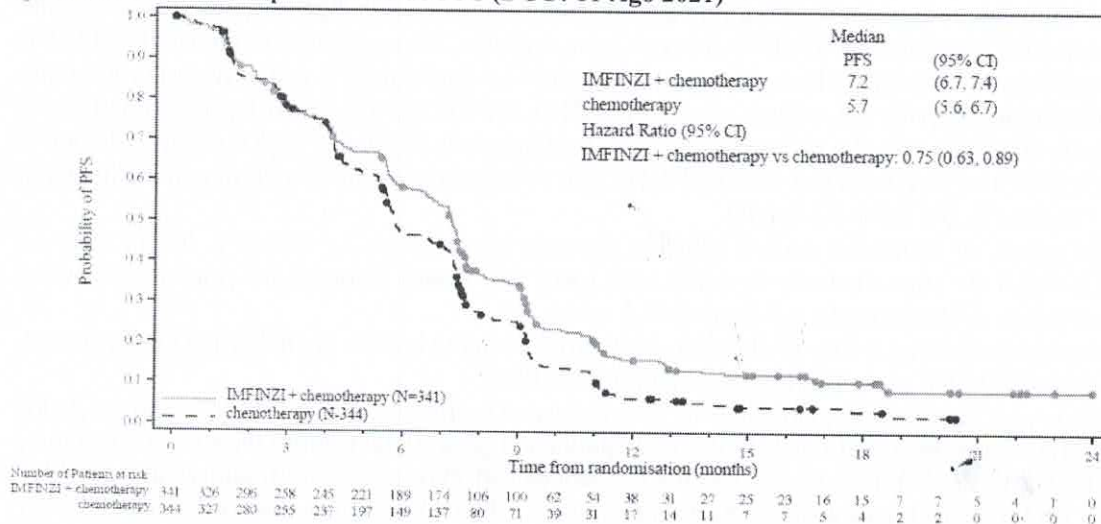


Figura 13: Curva de Kaplan-Meier de PFS (DCO: 11 Ago 2021)



Análisis de subgrupos

Las mejoras en la OS y la PFS a favor de los pacientes que recibieron IMFINZI + quimioterapia en comparación con los que recibieron placebo + quimioterapia se observaron sistemáticamente en los subgrupos preespecificados en función de los datos demográficos, la región geográfica, la ubicación del tumor primario, el estado de la enfermedad, el ECOG PS y el PD-L1 niveles de expresión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Resultados informados por el paciente

Los síntomas informados por el paciente, la función y el estado de salud global / QoL (GHS / QoL) se obtuvieron utilizando el EORTC QLQ C30 y su módulo de cáncer de vías biliares (EORTC QLQ BIL21). Al inicio, los síntomas informados por el paciente, el funcionamiento y las puntuaciones de GHS / QoL fueron comparables entre los brazos del estudio. El tiempo transcurrido hasta el deterioro y el cambio desde los análisis iniciales fueron consistentes con ningún perjuicio en los síntomas, la función y el GHS / QoL según EORTC QLQ C30 y EORTC QLQ BIL21 en el brazo de IMFINZI + quimioterapia en comparación con el brazo de placebo + quimioterapia.

HCC - Estudio HIMALAYA

La eficacia de STRIDE (combinación durvalumab más tremelimumab) se evaluó en el estudio HIMALAYA, un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico en pacientes con uHCC confirmado que no recibieron tratamiento sistémico previo para el HCC.

El estudio incluyó pacientes con BCLC en estadio C o B (no elegibles para tratamiento locorregional) y puntuación de Child-Pugh de clase A.

Se excluyeron del estudio pacientes con co-infección de hepatitis B y hepatitis C; hemorragia digestiva previa o activa documentada en el plazo de los 12 meses; ascitis que requirió intervención no farmacológica en el plazo de los 6 meses; encefalopatía hepática en el plazo de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento; trastornos autoinmunitarios o inflamatorios previos o activos documentados.

Se incluyeron pacientes con varices esofágicas, excepto aquellos con hemorragia digestiva previa o activa documentada en el plazo de los 12 meses anteriores a la entrada en el estudio.

La aleatorización se estratificó por invasión macrovascular (MVI) (sí frente a no), etiología de la enfermedad hepática (virus de la hepatitis B confirmado frente a virus de la hepatitis C confirmado frente a otros) y estado general del ECOG (0 frente a 1).

El estudio HIMALAYA asignó al azar a 1171 pacientes 1:1:1 para recibir:

- IMFINZI: 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas
- STRIDE: 300 mg de tremelimumab como dosis única de primoinfusión + 1500 mg de IMFINZI; seguido de 1500 mg de IMFINZI cada 4 semanas
- S: Sorafenib 400 mg dos veces al día

El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta toxicidad inaceptable. Los pacientes de todos los brazos podían continuar recibiendo tratamiento después de la evidencia de progresión de la enfermedad si, en opinión del investigador, se estaban beneficiando del fármaco del estudio y cumplían todos los criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento más allá de la evolución. Además, a los pacientes del brazo de STRIDE que continuaron el tratamiento más allá de la evolución se les permitió volver a recibir una dosis única adicional de 300 mg de tremelimumab después del quinto ciclo de IMFINZI. De los 182 pacientes inscritos en el brazo STRIDE que recibieron IMFINZI más allá de la progresión, la mediana de la OS fue de 19,5 meses (IC del 95%: 15,4, 23,4). De los 30 pacientes inscritos en el brazo STRIDE que volvieron a recibir tremelimumab, la mediana de la OS fue de 30,4 meses (IC del 95%: 23,4; NR).

Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y, luego, cada 12 semanas. Las evaluaciones de supervivencia se realizaron todos los meses durante los primeros 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento y, luego, cada 2 meses.

El criterio de valoración principal fue la OS. El objetivo secundario clave fue la PFS, la ORR y la DoR evaluadas por el investigador según RECIST v1.1. También se evaluaron los PRO.

Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad fueron, en general, representativos de los pacientes con uHCC. Los datos demográficos iniciales de la población general del estudio fueron los siguientes: varones (83,7%), <65 años (50,4%), raza blanca (44,6%), asiáticos (50,7%), negros o afroamericanos (1,7%), otros (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%); puntuación Child-Pugh clase A (99,5%), invasión macrovascular (25,2%), diseminación extrahepática (53,4%), etiología viral; hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), sin infección (42,2%).

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la OS con STRIDE frente a S (sorafenib) [HR = 0,78 [IC del 95%: 0,66, 0,92]; p = 0,0035]. El estudio también cumplió el objetivo secundario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

clave de no inferioridad de IMFINZI frente a S en la OS, con un límite superior del IC del 95,67% por debajo del margen de no inferioridad preestablecido de 1,08.

Véase la Tabla 16, la Figura 14 y 15.

Tabla 16. Resultados de la eficacia para el estudio HIMALAYA de STRIDE vs S e IMFINZI vs S

	STRIDE (n=393)	S (n=389)	IMFINZI (n=389)
Duración del seguimiento			
Mediana de seguimiento	33,2	32,2	32,6
Rango	(31,7–34,5)	(30,4–33,7)	(31,6–33,7)
OS			
Número de muertes (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Mediana OS (meses) (95% IC)	16,4 (14,2–19,6)	13,8 (12,3–16,1)	16,6 (14,1–19,1)
HR (95% IC)	0,78 (0,66, 0,92)		NA
p-valor ^a	0,0035		NA
HR (95% IC) ^b	NA	0,86 (0,73, 1,02)	
OS a 12 meses (%) (95% IC)	60,2 (55,2 – 64,9)	56,2 (51,0 – 61,0)	59,3 (54,2 – 64,0)
OS a 18 meses (%) (95% IC)	48,7 (43,6 – 53,5)	41,5 (36,5 – 46,4)	47,4 (42,4 – 52,3)
OS a 24 meses (%) (95% IC)	40,5 (35,6 – 45,3)	32,6 (27,9 – 37,4)	39,6 (34,8 – 44,5)
OS a 36 meses (%) (95% IC)	30,7 (25,8 – 35,7)	20,2 (15,8 – 25,1)	24,7 (20,0 – 29,8)
p-valor	0,0029		0,1926
Número de pacientes tratados hasta la progresión	182	192	188
PFS			
Número de eventos (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Mediana PFS (meses) (95% IC)	3,78 (3,68 – 5,32)	4,07 (3,75 – 5,49)	3,65 (3,19 – 3,75)
HR (95% IC)	0,90 (0,77 – 1,05)		NA
p-valor ^c	0,1625		NA
HR (95% IC)	NA	1,02 (0,88 – 1,19)	
p-valor ^c	NA	0,7736	
ORR			
ORR n (%) ^{c,d}	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Respuesta complete n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Respuesta parcial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
Odds ratio 95% IC	4,69 (2,85, 8,04)		NA
	NA	3,8 (2,3, 6,6)	
p-valor ^c	< 0,0001		NA
p-valor ^c	NA	< 0,0001	
DoR ^d			
Mediana DoR (meses)	22,3	18,4	16,8
Tamaño de la muestra (n)	79	20	66
% duración ≥ 6 meses	82,3	78,9	81,8
% duración ≥ 12 meses	65,8	63,2	57,8

^a Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados, el límite para declarar la significación estadística para STRIDE frente a S fue 0,0398 para un 4,9% de probabilidad bilateral general (Lan and DeMets 1983).

^b El valor p es para la prueba de superioridad de IMFINZI frente a S. Con base en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con un límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados, el límite para declarar la significación estadística para IMFINZI frente a S fue 0,0433 (Lan and DeMets 1983).

^c Valor nominal de p. La PFS y la ORR no se incluyeron en el procedimiento de prueba múltiple (MTP).

^d Respuesta completa confirmada.

NR = no alcanzada, IC = intervalo de confianza

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

Figure 14. Curva Kaplan-Meier de OS

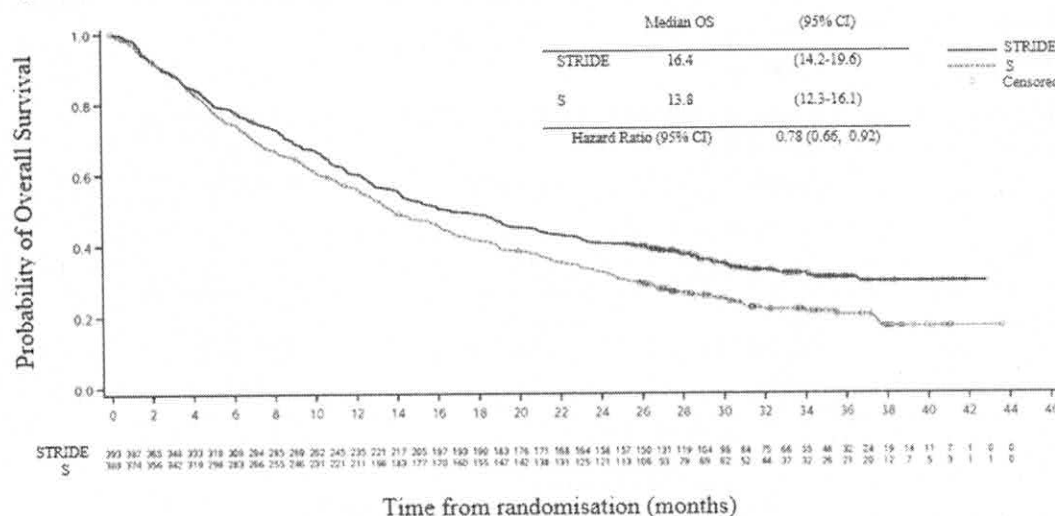
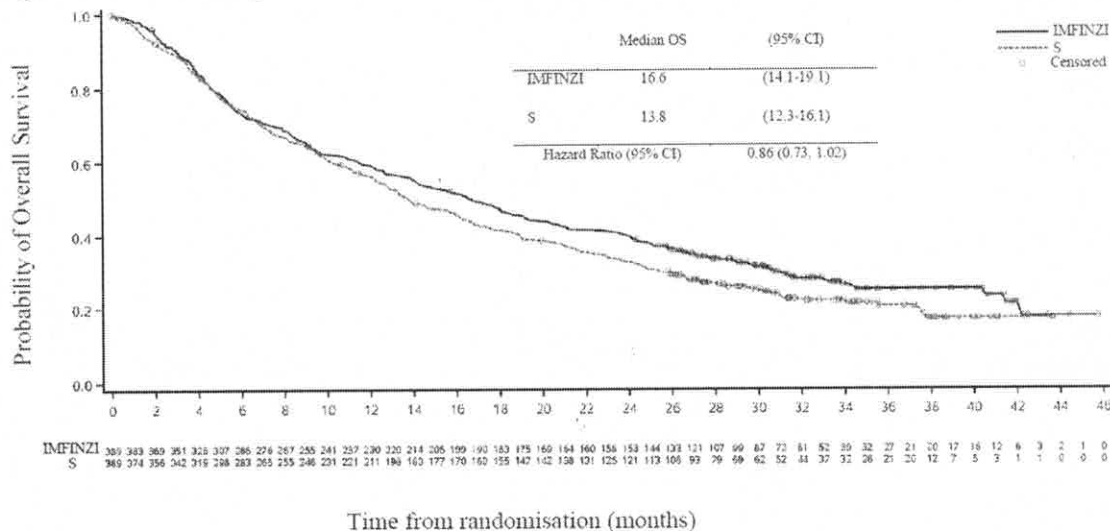


Figure 15. Curva Kaplan-Meier de OS



Resultados informados por los pacientes

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) informados por los pacientes se recopilaban utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de carcinoma hepatocelular (EORTC QLQ-HCC18). Al inicio del estudio, los síntomas informados por los pacientes, el funcionamiento o las puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud fueron comparables entre los dos brazos del estudio.

STRIDE frente a S

Retraso en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas, el funcionamiento y el estado de salud global/QoL:

STRIDE frente a S mostró una mejora clínicamente significativa al retrasar el tiempo hasta el deterioro en un amplio rango de síntomas reportados por pacientes, funciones y estado de salud global/QoL en comparación con S. Se observó un mayor tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) en el brazo de STRIDE en comparación con S para los siguientes síntomas: estado de salud global (7,5 frente a 5,7 meses, cociente de riesgos (HR) 0,76, $p = 0,0306$); funcionamiento físico (12,9 frente a 7,4 meses, HR 0,68; $p = 0,0020$), fatiga (7,4 frente a 5,4 meses, HR 0,71; $p = 0,0026$), náuseas (25,0 frente a 11,0 meses, HR 0,65; $p = 0,0033$), pérdida de apetito (12,6 frente a 6,9 meses, HR 0,59; $p < 0,0001$), dolor abdominal (16,8 frente a 8,9 meses, HR 0,61; $p = 0,0008$) e inflamación abdominal (20,9 frente a 11,1 meses, HR 0,74; $p = 0,0431$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Cambio del valor inicial en los síntomas informados por los pacientes (modelo mixto para medidas repetidas): STRIDE mejoró la función HRQoL informada por los pacientes y la diarrea al demostrar una diferencia nominal y un cambio medio clínicamente significativo desde el inicio frente a S desde la aleatorización hasta los 8 meses (diferencia media estimada a los 8 meses: -18,5 IC del 95%: -23,24, -13,84 y valor de p: <0,0001). Los resultados informados por los pacientes se deben interpretar en el contexto del diseño del estudio abierto.

HCC - Estudio 22

La seguridad y la eficacia de STRIDE se evaluó en el estudio 22, un estudio abierto, multicéntrico en 75 pacientes con uHCC sin inmunoterapia previa que habían progresado, son intolerantes o habían rechazado sorafenib. El estudio incluyó a pacientes con BCLC en estadio C o B (no elegibles para tratamiento locorregional), estado general del ECOG de 0 o 1 y puntuación de Child-Pugh clase A.

Se excluyeron del estudio a los pacientes con coinfección de hepatitis vírica B y hepatitis C; hemorragia digestiva previa o activa documentada en el plazo de los 12 meses; ascitis que requirió intervención no farmacológica en el plazo de los 6 meses; encefalopatía hepática en el plazo de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento; trastornos autoinmunitarios o inflamatorios previos o activos documentados.

El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta toxicidad inaceptable. Los pacientes que finalizaron los ciclos de dosificación asignados y se beneficiaron del fármaco del estudio según opinión del investigador y que posteriormente presentaron evidencia de progresión de la enfermedad durante la fase de monoterapia con IMFINZI podrían volver a recibir tremelimumab 300 mg.

Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas.

El objetivo principal fue la seguridad y la tolerabilidad. Los criterios de valoración secundarios claves incluyeron la OS, la ORR y la DoR. La ORR, la DoR y la PFS se basaron en las evaluaciones del investigador y el BICR según RECIST 1.1.

Los datos demográficos iniciales de la población del estudio (STRIDE) fueron los siguientes: hombres (86,7%); edad <65 años (45,3%), raza blanca (36,0%); asiáticos (58,7%); negros o afroamericanos (5,3%); otros (0%), ECOG PS 0 (61,3%), clase/puntuación de Child-Pugh A/5 (68,0%), clase/puntuación de Child-Pugh A/6 (30,7%), invasión macrovascular (21,3%); diseminación extrahepática (70,7%); etiología viral hepatitis B (36,0%), hepatitis C (28,0%), no infectada (36,0%); tratamiento sistémico previo (73,3%).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Resultados de Eficacia - Estudio 22^a

	STRIDE (n=75)	IMFINZI (n=104)
ORR		
ORR n (%) ^{b,c}	18 (24,0)	12 (11,5)
95% IC	14,9, 35,3	6,1, 19,3
DoR ^b		
Mediana DoR (meses) 95% IC)	18,4 (5,6, 24,0)	15,0 (8,5, NR)
% duración ≥ 6 meses	71,8	83,3
% duración ≥ 12 meses	64,6	56,3
OS		
Número de muertes (%)	49 (65,3)	78 (75,0)
Mediana OS (meses) (95% IC)	17,05 (10,6-22,8)	12,9 (8,7-16,8)
OS a 12 meses (%) (95% IC)	57,6 (45,5-68,0)	50,4 (40,3-59,7)
OS a 18 meses (%) (95% IC)	47,8 (35,9-58,7)	34,0 (24,9-43,3)
OS a 24 meses (%) (95% IC)	38,3 (26,9-49,6)	26,2 (17,9-35,3)

^a DCO del análisis final: 6 de noviembre de 2020.

^b Confirmado por BICR según RECIST v1.1.

^c Respuesta completa confirmada.

NR = No alcanzado, IC = Intervalo de confianza.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Cáncer de endometrio – Estudio DUO-E

DUO-E fue un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo sobre quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con IMFINZI, seguida de mantenimiento con IMFINZI con o sin olaparib en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente. En pacientes con enfermedad recurrente, la quimioterapia previa solo se permitió si se administró como tratamiento adyuvante y si habían transcurrido al menos 12 meses desde la fecha de la última dosis de quimioterapia administrada hasta la fecha de la recaída posterior. El estudio incluyó pacientes con carcinomas epiteliales de endometrio de todas las histologías, incluidos los carcinosarcomas. Se excluyó a las pacientes con sarcoma de endometrio.

La aleatorización se estratificó según el estado de reparación de desajustes (MMR) del tejido tumoral (proficiente frente a deficiente), el estado de la enfermedad (recurrente frente a recién diagnosticada) y la región geográfica (Asia frente al resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes brazos:

- Brazo 1 (Quimioterapia con platino): Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con durvalumab placebo cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron durvalumab placebo cada 4 semanas y olaparib placebo en comprimidos dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.
- Brazo 2 (Quimioterapia con platino + IMFINZI): Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1120 mg de IMFINZI cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas con comprimidos de placebo de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.
- Brazo 3 (Quimioterapia con platino + IMFINZI + olaparib): Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1120 mg de IMFINZI cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas con comprimidos de 300 mg de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes que interrumpieron cualquiera de los productos (durvalumab/placebo u olaparib/placebo) por razones distintas a la progresión de la enfermedad podrían continuar el tratamiento con el otro producto si fuera apropiado según consideraciones de toxicidad y el criterio del investigador.

El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, según RECIST v1.1. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante las primeras 18 semanas en relación con la aleatorización y cada 12 semanas a partir de entonces.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estuvieron, en general, bien equilibrados entre los tres brazos del estudio (241 pacientes en el Brazo 1, 238 pacientes en el Brazo 2 y 239 pacientes en el Brazo 3). Los datos demográficos basales fueron los siguientes: edad ≥ 65 años (47%), mediana de edad de 64 años (rango: 22 a 86 años), raza blanca (57%), asiática (30%), raza negra (5%) y otras razas (4%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: OMS/ECOG PS 0 (67%) frente a PS 1 (33%), 47% de diagnóstico reciente y 53% de enfermedad recurrente; 80% con estado tumoral pMMR y 20% con estado tumoral dMMR.

Los subtipos histológicos fueron endometriode (60%), seroso (21%), carcinosarcoma (7%), epitelial mixto (4%), células claras (3%), indiferenciado (2%), mucinoso ($<1\%$) y otros (3%).

El criterio de valoración principal fue la PFS, determinada mediante la evaluación del investigador mediante RECIST 1.1. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la OS, la PFS2, el TFST, el TDT, el TSST, la ORR y la DoR.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa de la PFS en pacientes tratados con quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib, y en pacientes tratados con quimioterapia basada en platino + IMFINZI, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (véanse la Tabla 18, Figuras 16 y 17). Los resultados de la PFS según la evaluación del BICR fueron consistentes. La mediana del tiempo de seguimiento en pacientes censurados fue de 15,4 meses en el brazo de quimioterapia con platino + IMFINZI + olaparib, de 15,4 meses en el brazo de quimioterapia con platino + IMFINZI y de 12,6 meses en el brazo de quimioterapia con platino. En

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

el momento del análisis de la PFS, los datos provisionales de OS presentaban una madurez del 28%, con eventos en 199 de 718 pacientes.

Tabla 18. Resultados de eficacia del estudio DUO-E

	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib n=239	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI n=239	Quimioterapia basada en platino n=241
PFS^a (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	126 (52,7)	139 (58,4)	173 (71,8)
Mediana ^b de PFS (meses) (95% IC)	15,1 (12,6-20,7)	10,2 (9,7-14,7)	9,6 (9,0-9,9)
HR ^c (95% IC)	0,55 (0,43-0,69)	0,71 (0,57-0,89)	NA
Valor-p ^d	< 0,0001	0,003	NA
Tasa PFS a los 12 meses (%) (95% IC)	61,5 (54,9-67,4)	48,5 (41,8-54,9)	41,1 (34,6-47,5)
Tasa PFS a los 18 meses (%) (95% IC)	46,3 (39,2-53,0)	37,8 (31,0-44,5)	21,7 (16,0-27,9)
OS (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	52 (21,8)	65 (27,3)	82 (34,0)
Mediana ^b de OS (meses) (95% IC)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	25,9 (23,9, NR)
HR ^c (95% IC)	0,59 (0,42-0,83)	0,77 (0,56-1,07)	NA
Valor-p ^{d,e}	0,003 (NS)	0,120 (NS)	NA
OS a los 12 meses (%) (95% IC)	87,7 (82,7, 91,3)	84,2 (78,9, 88,3)	79,7 (74,0, 84,3)
OS a los 18 meses (%) (95% IC)	79,4 (73,2, 84,3)	74,6 (68,0, 80,1)	69,0 (62,3, 74,8)
PFS2 (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	64 (26,8)	85 (35,7)	96 (39,8)
Mediana ^b de PFS2 (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	22,2 (18,7-NR)	19,1 (16,4-22,9)
HR (95% IC)	0,55 (0,40-0,76)	0,80 (0,59-1,07)	NA
TFST (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	105 (43,9)	128 (53,8)	160 (66,4)
Mediana ^b de TFST (meses) (95% IC)	21,4 (18,1-NR)	14,0 (11,5-19,8)	11,1 (10,2-12,7)
HR (95% IC)	0,50 (0,39-0,64)	0,72 (0,57-0,91)	NA
TDT^f (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	139 (58,2)	163 (68,5)	198 (82,2)
Mediana ^b de TDT (meses) (95% IC)	15,1 (12,5-18,6)	9,9 (8,8-11,2)	8,8 (7,6-9,7)
HR (95% IC)	0,51 (0,41-0,63)	0,74 (0,60-0,91)	NA
TSST^g (DCO: 12 abril 2023)			
Número de eventos (%)	57 (23,8)	75 (31,5)	93 (38,6)
Mediana ^b de TSST (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	23,9 (21,6-NR)
HR (95% IC)	0,57 (0,40-0,78)	0,77 (0,57-1,05)	NA
ORR (DCO: 12 Abril 2023)			
ORR ^h n (%)	117/184 (63,6)	125/202 (61,9)	109/198 (55,1)
Respuesta completa n (%)	30 (16,3)	26 (12,9)	19 (9,6)
Respuesta parcial n (%)	87 (47,3)	99 (49,0)	90 (45,5)
DoR (DCO: 12 Abril 2023)			
Mediana de DoR ^b (meses) (95% IC)	21,3 (12,9-NR)	13,1 (10,4-NR)	7,7 (7,4-10,3)

En un análisis exploratorio de PFS planificado previamente de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib en comparación con quimioterapia basada en platino + IMFINZI, el HR fue 0,78 (IC del 95%, 0,61, 0,99).

^a Evaluado por investigador

^b Calculado utilizando la técnica de Kaplan-Meier.

^c Un HR menor a 1 favorece al brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib o quimioterapia basada en platino + IMFINZI frente a la quimioterapia basada en platino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

^d Valor p calculado mediante una prueba de rango logarítmico.

^e No significativo a un nivel de significancia bilateral de 0,0006 para quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib frente a quimioterapia basada en platino y 0,0011 para el brazo de quimioterapia basada en platino + durvalumab frente a quimioterapia basada en platino.

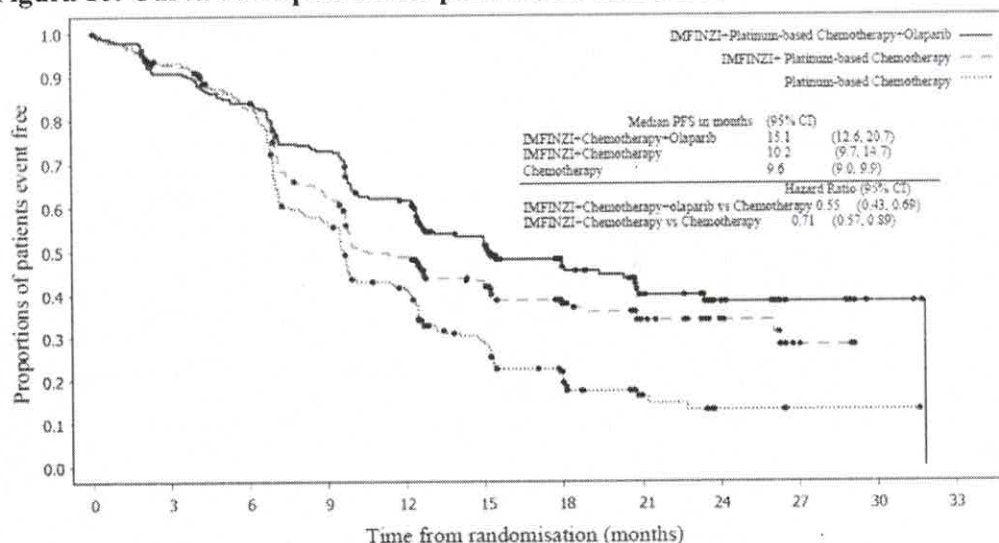
^f El TDT se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la interrupción del tratamiento o la muerte.

^g TSST se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda terapia posterior o la muerte.

^h Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

IC=Intervalo de confianza, NR=No alcanzado, NS=No significativo

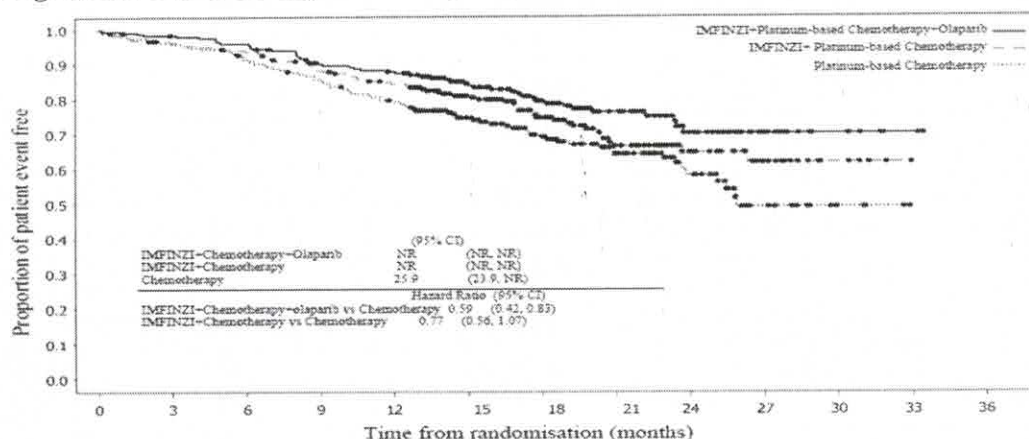
Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para la PFS en DUO-E



Number of patients at risk:

IMFINZI- Platinum-based Chemotherapy-Olaparib	239	214	198	169	139	95	51	30	16	7	3	0
IMFINZI- Platinum-based Chemotherapy	238	211	188	138	105	69	45	26	13	5	0	0
Platinum-based Chemotherapy	241	213	184	125	86	45	26	10	3	1	1	0

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para OS en DUO-E



Number of patients at risk:

IMFINZI- Platinum-based Chemotherapy-Olaparib	239	233	227	208	202	152	109	77	38	18	8	2	0
IMFINZI- Platinum-based Chemotherapy	238	227	221	205	192	147	105	64	34	17	6	0	0
Platinum-based Chemotherapy	241	229	215	201	185	136	104	69	35	15	4	0	0

Los análisis de eficacia según el estado de MMR se presentan en la Tabla 19.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Tabla 19. Análisis de subgrupos de eficacia según el estado de MMR en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente recién diagnosticado en DUO-E.

	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI	Quimioterapia basada en platino
MMR			
PFS^a (DCO: 12 Abril 2023)			
pMMR	N=191	N=192	N=192
Número de eventos (%)	108 (56,5)	124 (64,6)	148 (77,1)
Mediana^b de PFS (meses) (95% IC)	15,0 (12,4-18,0)	9,9 (9,44-12,5)	9,7 (9,2-10,1)
HR ^c (95% IC)	0,57 (0,44-0,73)	0,77 (0,60-0,97)	NA
PFS a los 12 meses (%) (95% IC)	59,4 (52,0-66,0)	44,4 (37,1-51,4)	40,8 (33,6-47,8)
PFS a los 18 meses (%) (95% IC)	42,0 (34,1-49,6)	31,3 (24,2-38,6)	20,0 (14,1-26,7)
Dmmr	N=48	N=46	N=49
Número de eventos (%)	18 (37,5)	15 (32,6)	25 (51,0)
Mediana^b de PFS (meses) (95% IC)	31,8 (12,4-NR)	NR (NR-NR)	7,0 (6,7-14,8)
HR ^c (95% IC)	0,41 (0,21-0,75)	0,42 (0,22-0,80)	NA
PFS a los 12 meses (%) (95% IC)	70,0 (54,7-81,0)	67,9 (51,1-80,0)	43,3 (27,3-58,3)
PFS a los 18 meses (%) (95% IC)	62,7 (46,9-75,0)	67,9 (51,1-80,0)	31,7 (16,7-47,9)
OS (DCO: 12 Abril 2023)			
Pmmr	N=191	N=192	N=192
Número de eventos (%)	46 (24,1)	58 (30,2)	64 (33,3)
Mediana^b de OS (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	25,9 (25,1-NR)
HR ^c (95% IC)	0,69 (0,47-1,00)	0,91 (0,64-1,30)	NA
OS a los 12 meses (%) (95% IC)	87,3 (81,7-91,3)	82,5 (76,3-87,2)	81,0 (74,6-85,9)
OS a los 18 meses (%) (95% IC)	76,9 (69,5-82,7)	71,7 (64,0-78,1)	69,9 (62,3-76,2)
Dmmr	N=48	N=46	N=49
Número de eventos (%)	6 (12,5)	7 (15,2)	18 (36,7)
Mediana^b de OS (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	23,7 (16,9-NR)
HR ^c (95% IC)	0,28 (0,10-0,68)	0,34 (0,13-0,79)	NA
OS a los 12 meses (%) (95% IC)	89,2 (76,0-95,4)	91,2 (78,2-96,6)	74,4 (59,4-84,6)
OS a los 18 meses (%) (95% IC)	89,2 (76,0-95,4)	86,1 (71,5-93,6)	65,8 (49,4-78,0)

^a Evaluado por investigador

^b Calculado utilizando la técnica de Kaplan-Meier.

^c Un HR menor a 1 favorece al brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib o quimioterapia basada en platino + IMFINZI frente a la quimioterapia basada en platino.

IC=Intervalo de confianza, NR=No alcanzado

Resultados informados por los pacientes

IMFINZI, en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de tratamiento de mantenimiento con IMFINZI en monoterapia o en combinación con olaparib, en comparación con la quimioterapia basada en platino, no tuvo efectos detrimentales sobre los síntomas de cáncer/enfermedad endometrial. Los cambios con respecto al inicio en diversos síntomas, funciones y estado de salud global/calidad de vida informados por las pacientes fueron similares entre los brazos.

Pacientes pediátricos y adolescentes

El estudio D419EC00001 fue un estudio multicéntrico, abierto, de búsqueda y expansión de dosis para evaluar la seguridad, la eficacia preliminar y la farmacocinética de IMFINZI en combinación con tremelimumab, seguido de IMFINZI en monoterapia, en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos avanzados (excepto tumores primarios del sistema nervioso central) que presentaron progresión de la enfermedad y para quienes no existe un tratamiento de referencia. El estudio incluyó a 50 pacientes pediátricos de entre 1 y 17 años, con tumores primarios clasificados como neuroblastoma, tumor sólido y sarcoma. Los pacientes recibieron IMFINZI 20 mg/kg en combinación con tremelimumab 1 mg/kg o IMFINZI 30 mg/kg en combinación con tremelimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI en monoterapia cada 4 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

En la fase de búsqueda de dosis, la terapia combinada de IMFINZI y tremelimumab fue precedida por un ciclo único de monoterapia con IMFINZI; sin embargo, 8 pacientes en esta fase interrumpieron el tratamiento antes de recibir tremelimumab.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (PK) de durvalumab se evaluó tanto para IMFINZI como un agente único en combinación con quimioterapia, en combinación con tremelimumab y en quimioterapia basada en platino, en combinación con tremelimumab y en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de IMFINZI en combinación con olaparib.

La farmacocinética de durvalumab se estudió en pacientes con tumores sólidos, y con dosis que oscilan entre 0,1 a 20 mg/kg administrados una vez cada dos, tres o cuatro semanas. La exposición PK aumentó de manera más que proporcional a la dosis (PK no lineal) a dosis < 3 mg/kg y de manera proporcional a la dosis (PK lineal) a dosis ≥ 3 mg/kg. El estado de equilibrio se logró aproximadamente a las 16 semanas. Con base en el análisis de PK poblacional que incluyó pacientes con dosis de 10 mg/kg cada dos semanas, 15 mg/kg cada 3 semanas y 20 mg/kg cada 4 semanas, la media geométrica del volumen de distribución en estado de equilibrio (Vss) fue de 5,64 L. El clearance de durvalumab (CL) disminuyó con el tiempo, lo que resultó en una media geométrica de clearance en estado de equilibrio (CLss) de 8,16 mL/h en el día 365; la disminución en CLss no se consideró clínicamente relevante. La vida media ($t_{1/2}$), basada en el CL inicial, fue de aproximadamente 18 días. No se observó una diferencia clínicamente significativa entre la PK del durvalumab como agente único, y en combinación con quimioterapia, en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino, en combinación con tremelimumab o en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de IMFINZI en combinación con Olaparib.

Poblaciones especiales

Edad (19-96 años), peso corporal (31-149 Kg), sexo, estado positivo de anticuerpos anti-medicamentos (ADA), niveles de albúmina, niveles de LDH, niveles de creatinina, PD-L1 soluble, tipo de tumor, raza, insuficiencia renal leve (clearance de creatinina (CRCL) de 60 a 89 mL/min) insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina (CRCL) de 30 a 59 mL/min), insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina $> 1,0$ a $1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST), insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $> 1,5$ a $3 \times$ ULN y cualquier AST) o el estado ECOG no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de durvalumab. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CRCL 15 a 29 mL/min) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina $> 3,0 \times$ ULN y cualquier valor de AST) en la farmacocinética de durvalumab.

Niños y adolescentes

La farmacocinética de durvalumab en combinación con tremelimumab se evaluó en un estudio de 50 pacientes pediátricos con un rango etario de 1 a 17 años, en el estudio D419EC00001. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de durvalumab en combinación con 1 mg/kg de tremelimumab o 30 mg/kg de durvalumab en combinación con 1 mg/kg de tremelimumab por vía intravenosa cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab como monoterapia cada 4 semanas. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la exposición sistémica a durvalumab en pacientes pediátricos ≥ 35 kg que reciben durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas fue similar a la exposición en adultos que reciben durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas, mientras que en pacientes pediátricos (≥ 35 kg) que reciben durvalumab 30 mg/kg cada 4 semanas, la exposición fue aproximadamente 1,5 veces mayor en comparación con la exposición en adultos que reciben durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas. En pacientes pediátricos < 35 kg que recibieron 30 mg/kg de durvalumab cada 4 semanas, la exposición sistémica fue similar a la exposición en adultos que recibieron 20 mg/kg de durvalumab cada 4 semanas.

Adultos mayores:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad).

De los 476 pacientes con NSCLC irreseccable localmente avanzado (población de eficacia primaria) tratados con IMFINZI, 215 pacientes tenían 65 años o más. No se reportaron diferencias globales clínicamente significativas en la seguridad entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

De los 401 pacientes con NSCLC resecable tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia en el estudio AEGEAN, 209 (52%) pacientes tenían 65 años o más y 49 (12%) pacientes tenían 75 años o más. No hubo diferencias generales clínicamente significativas en seguridad o efectividad entre pacientes ≥ 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 262 pacientes con LS-SCLC tratados con IMFINZI, 103 pacientes (39,3%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los más jóvenes.

De los 265 pacientes con ES-SCLC tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia, 101 pacientes (38%) tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales clínicamente significativas en la seguridad o eficacia entre los pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

De los 338 pacientes con NSCLC metastásico tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino, 147 (43%) pacientes tenían 65 años o más. No hubo diferencias generales clínicamente significativas en la seguridad o efectividad entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes.

De los 462 pacientes con uHCC tratados con STRIDE, 173 (37,4%) pacientes tenían 65 años o más, y 63 (13,6%) pacientes tenían 75 años o más. No hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad o efectividad entre los pacientes de 65 años o más, y los pacientes más jóvenes.

De los 338 pacientes con BTC tratados con IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino, 158 (46,7%) pacientes tenían 65 años o más. No hubo diferencias generales clínicamente significativas en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes.

De las 238 pacientes con cáncer de endometrio aleatorizadas para recibir quimioterapia con platino + IMFINZI, 116 (48,7%) tenían 65 años o más y 29 (12,2%) tenían 75 años o más. De las 239 pacientes con cáncer de endometrio aleatorizadas para recibir quimioterapia con platino + IMFINZI + olaparib, 104 (43,5%) tenían 65 años o más y 19 (7,9%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni la eficacia entre las pacientes de 65 años o más y las más jóvenes.

De los 533 pacientes con MIBC tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia, 275 (51,6%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes.

Estudios de interacción medicamentosa

La interacción PK medicamentosa entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó ninguna interacción PK medicamentosa clínicamente importante.

En el estudio POSEIDON se evaluó la interacción farmacocinética entre durvalumab, tremelimumab y quimioterapia basada en platino, pero no se identificó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La inmunogenicidad del IMFINZI como monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con IMFINZI en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos contra el medicamento (ADA). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el examen de ADA surgidos durante el tratamiento. En el 0,5% (12/2280) de los pacientes se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab. La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética, farmacodinámica ni sobre la seguridad.

En el estudio ADRIATIC, de los 206 pacientes tratados con IMFINZI en monoterapia y evaluables para la presencia de ADAs, 7 pacientes (3,4%) dieron positivo en la prueba de ADAs emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en el 1% (2/206) de los pacientes. La presencia de ADAs no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética ni en la seguridad.

En el estudio AEGEAN, de los 375 pacientes que fueron tratados con IMFINZI 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas después de la cirugía, y fueron evaluables para la presencia de ADA, 25 (6,7%) de los pacientes dieron positivo en los ADA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en 2 pacientes (0,5%). La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente sobre la farmacocinética o la seguridad de IMFINZI.

En el estudio CASPIAN, de los 201 pacientes que fueron tratados con 1500 mg de IMFINZI cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables para detectar la presencia de ADA, 0 pacientes (0%) dieron positivo en el examen de ADA surgidos durante el tratamiento. El efecto de los ADA surgidos durante el tratamiento sobre la farmacocinética y seguridad clínica del durvalumab no fue evaluable ya que ninguna de las muestras de los pacientes examinados dio positivo para la presencia de ADA contra durvalumab surgidas durante el tratamiento.

En el estudio TOPAZ-1, de los 240 pacientes que fueron tratados con IMFINZI 1500 mg cada 3 semanas en combinación con gemcitabina y cisplatino, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas y evaluables para la presencia de ADA, 2 (0,8%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Hubo un número insuficiente de pacientes con ADA emergentes del tratamiento o anticuerpos neutralizantes (2 pacientes cada uno) para determinar si los ADA tienen un impacto en la farmacocinética y la seguridad clínica de durvalumab.

En el estudio POSEIDON, de los 286 pacientes que recibieron tratamiento con 1500 mg de IMFINZI en combinación con tremelimumab cada 3 semanas y quimioterapia con platino y evaluables para la presencia de ADA, 29 (10,1%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en el 1% (3/286) de los pacientes. La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética o la seguridad.

En el estudio HIMALAYA, de los 294 pacientes que recibieron tratamiento con STRIDE y evaluables para la presencia de ADA, 9 (3,1%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en el 1,7% (5/294) de los pacientes. La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética o la seguridad.

En el estudio DUO-E, del número de pacientes tratados con quimioterapia basada en platino + IMFINZI (n = 198) o quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib (n = 207) y evaluables para la presencia de anticoagulantes orales (ADA), 2 (1,0%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento en el brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI y ningún paciente dio positivo para ADA emergentes del tratamiento en el brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en 1 (0,5%) paciente en el brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI y en ningún paciente en el brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib. El número de pacientes con ADA emergentes del tratamiento o anticuerpos neutralizantes fue insuficiente para determinar si los ADA tienen un impacto en la farmacocinética o la seguridad de durvalumab.

En el estudio NIAGARA, de los 453 pacientes tratados con IMFINZI 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas después de la cirugía, y evaluados para la presencia de ADA, 8 (1,8%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en 6 (1,3%) pacientes. La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética ni en la seguridad.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, incluida la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad de base.

Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra IMFINZI con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser equívoca.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico y genotóxico de durvalumab.

Toxicología reproductiva

Como se ha reportado en la literatura, la vía PD-1/PD-L1 desempeña un papel central en la preservación del embarazo al mantener la tolerancia inmune materna al feto, y en modelos de rata alogénica preñadas la disrupción de la señal PD-L1 resulta en un aumento de la pérdida fetal. En estudios de reproducción en monos *Cynomolgus*, la administración de durvalumab desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 22 veces mayores que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg de durvalumab (basada en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

el ABC) se asoció a transferencia placentaria pero no a toxicidad materna ni efectos en el desarrollo embrionario fetal, el desenlace del embarazo o el desarrollo postnatal.

Toxicología y/o farmacología animal

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros con durvalumab de hasta 3 meses de duración no reportaron ningún efecto adverso que se considerara relevante para los humanos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

~~L-histidina~~

~~L-histidina clorhidrato monohidrato~~

~~α,α dihidrato de trehalosa~~

~~Polisorbato 80~~

~~Agua para inyección~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

6.2. Incompatibilidades

Durvalumab

No se han observado incompatibilidades entre IMFINZI y cloruro de sodio 9 g/L (0,9%) o dextrosa 50 g/L (5%) en bolsas de polivinilcloruro o poliolefina intravenosa (IV).

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.5.

No administrar junto con otros medicamentos en la misma línea intravenosa.

6.3. Vida Útil

Vial sin abrir

~~3 años a 2 °C - 8 °C~~ **De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario**

Luego de la preparación de la solución para perfusión

IMFINZI no contiene preservantes. Administrar la solución para perfusión inmediatamente una vez preparada. Si la solución para perfusión no se administra inmediatamente y necesita almacenarse, siga las siguientes recomendaciones:

1. La solución preparada para perfusión, en la bolsa intravenosa, debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento posteriores a la dilución antes de su uso son responsabilidad del usuario.
2. La estabilidad microbiológica de la solución preparada para perfusión ha sido demostrada durante un máximo de 30 días entre 2° a 8°C y hasta 12 horas a temperatura de 25°C desde el momento de la preparación si es realizada en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas.

a. Precauciones especiales de almacenamiento

Vial sin abrir

Almacenar los viales bajo refrigeración a una temperatura entre 2 °C y 8 °C en el envase original para protegerlos de la luz.

No congelar.

No agitar.

Solución diluida

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la preparación de la perfusión, véase la sección 6.3.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

6.4. Naturaleza y contenido del envase

Hay dos tipos de envase disponibles de IMFINZI:

- ~~• 10 mL (un total de 500 mg de durvalumab) concentrado en un vial de vidrio tipo I con un tapón elastomérico y un sello de aluminio blanco tipo flip-off. Tamaño de envase de 1 vial.~~
- ~~• 2,4 mL (un total de 120 mg de durvalumab) concentrado en un vial de vidrio tipo I con un tapón elastomérico y un sello de aluminio gris tipo flip-off. Tamaño de envase de 1 vial.~~

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

6.5. Instrucciones de uso, manipulación y eliminaciónPreparación de la solución

IMFINZI se suministra como un vial de monodosis sin preservantes; se debe usar una técnica aséptica.

- Inspeccionar visualmente el medicamento para detectar partículas y cambios de la coloración. IMFINZI es una solución transparente a opalescente, incolora o ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución es turbia, descolorida o se observan partículas visibles. No agitar el vial.
- Extraer el volumen requerido de los viales de IMFINZI y transferirlo a una bolsa intravenosa (IV) que contenga cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% para inyección. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. La concentración final de la solución diluida debe ser entre 1 mg/mL y 15 mg/mL. No congelar o agitar la solución.
- Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas.
- No ingresar en el vial nuevamente después de retirar el medicamento; administrar únicamente una dosis por vial.
- Descartar cualquier porción sin usar que quede en el vial.

Administración

- Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 1 hora a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas y de 0,2 o 0,22 micras.
- No administrar junto con otros medicamentos en la misma línea para perfusión.

Todo medicamento sin utilizar o material de desperdicio se debe eliminar según la normativa local.

Fabricado y envasado por: AstraZeneca AB, ubicado en Gärtnavägen, Sodertälje 152 57, Suecia

Envasado secundario por: AstraZeneca AB, ubicado en Forskargatan 18, Södertälje, 151 36, Suecia y/o AstraZeneca AB, ubicado en Gärtnavägen, Sodertälje 152 57, Suecia

Importado por: AstraZeneca S.A., ubicado en Isidora Goyenechea 3477, piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A., ubicado en Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

AstraZeneca 

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- IMFINZI concentrado para solución para perfusión 120 mg/2,4 mL (Durvalumab)
- IMFINZI concentrado para solución para perfusión 500 mg/10 mL (Durvalumab)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 50 mg de IMFINZI.

Cada vial de 2,4 mL contiene 120 mg de durvalumab.

Cada vial de 10 mL contiene 500 mg de durvalumab.

IMFINZI es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1κ). Para consultar la lista completa de excipiente(s), véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución concentrada para perfusión; 50 mg/mL por vial de monodosis para administración intravenosa.

Solución estéril, sin conservantes, clara a opalescente, incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC)

~~IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino como tratamiento neoadyuvante, seguido de IMFINZI en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cistectomía radical, está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC) resecable.~~

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

IMFINZI en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, seguido de IMFINZI como monoterapia después de la cirugía, está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable (tumores ≥ 4 cm y/o ganglios positivos) y sin mutaciones conocidas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o Reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

IMFINZI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado e irresecable cuya enfermedad no ha progresado después de quimiorradioterapia con platino (CRT).

~~IMFINZI en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico sin mutaciones sensibilizantes del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o aberraciones tumorales genómicas de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK).~~

Cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)

IMFINZI está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado (LS-SCLC) cuya enfermedad no ha progresado después de la quimiorradioterapia basada en platino (CRT).

IMFINZI en combinación con etopósido y carboplatino o bien cisplatino está indicado como el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar microcítico en estadio extendido (ES-SCLC).

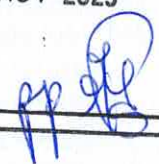
Carcinoma hepatocelular (HCC)

IMFINZI en combinación con tremelimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecables (uHCC).

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

25 NOV 2025

Firma Profesional



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

Cáncer de vías biliares (BTC)

IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vías biliares (BTC) localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de endometrio

~~IMFINZI en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de adultas con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente que son candidatas a terapia sistémica, seguido de tratamiento de mantenimiento con:~~

~~•IMFINZI en monoterapia en cáncer de endometrio con reparación de errores de emparejamiento deficiente (dMMR, por sus siglas en inglés)~~

~~•IMFINZI en combinación con olaparib en cáncer de endometrio con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR, por sus siglas en inglés).~~

4.2. Posología y modo de administración

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación, tal como se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una perfusión intravenosa durante 1 hora.

Cuando IMFINZI se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, consulte el folleto de información al profesional de los agentes terapéuticos para obtener más información.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración de la terapia
Monoterapia		
LS-SCLC	1500 mg^b cada 4 semanas.	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o máximo 24 meses.
NSCLC localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas ^{a, b}	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 meses.
Terapia combinada		
ES-SCLC	1500 mg ^c en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia.	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
NSCLC Resecable	1500 mg ^d en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas hasta por 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg en monoterapia cada 4 semanas durante hasta 12 ciclos después de la cirugía.	Fase neoadyuvante: hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable. Fase adyuvante: hasta recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 12 ciclos después de la cirugía.
NSCLC metastásico	Durante la quimioterapia basada en platino: 1500 mg^e en combinación con 75 mg de tremelimumab y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos (12 semanas). Después de la quimioterapia basada en platino: 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia y terapia de mantenimiento^f con pemetrexed en función de la histología cada 4 semanas Se debe administrar una quinta dosis de tremelimumab 75 mg^{g,h} en la semana 16 junto con la dosis 6 de IMFINZI.	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

uHCC	1500 mgⁱ en combinación con 300 mgⁱ de tremelimumab como dosis única en el Ciclo 1/Día 1, seguido de 1500 mg^b en monoterapia cada 4 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.
BTC	1500 mg ^c en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) hasta 8 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia.	Hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.
Cáncer de endometrio	1120 mg en combinación con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas (21 días) durante un mínimo de 4 y hasta 6 ciclos, seguido de 1500 mgⁱ de IMFINZI en monoterapia cada 4 semanas (pacientes dMMR) o en combinación con olaparib 300 mg dos veces al día (pacientes pMMR)	Hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.
MIBC	1500 mg ^d en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) durante 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de 1500 mg ^d cada 4 semanas como monoterapia hasta 8 ciclos después de la cirugía	Hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva (cistectomía), recurrencia, toxicidad inaceptable o un máximo de 8 ciclos después de la cirugía

^a Pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 10 mg/kg de IMFINZI cada 2 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^b Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de IMFINZI cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^c Pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso de 20 mg/kg de IMFINZI. En combinación con dosis de quimioterapia cada 3 semanas (21 días), seguido de monoterapia de 20 mg/kg cada 4 semanas hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^d Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis de IMFINZI basada en el peso de 20 mg/kg. En combinación con quimioterapia, dosis de 20 mg/kg cada 3 semanas (21 días) antes de la cirugía, seguida de monoterapia a 20 mg/kg cada 4 semanas después de la cirugía hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^e Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosificación basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de IMFINZI y de 1 mg/kg de tremelimumab hasta que el peso aumente a más de 30 kg. Los pacientes con un peso corporal de 34 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 1 mg/kg de tremelimumab hasta que el peso aumente a más de 34 kg.

^f Se considerará la administración de mantenimiento con pemetrexed en pacientes con tumores no escamosos que hayan recibido tratamiento con pemetrexed y carboplatino/eisplatino durante la fase de quimioterapia basada en platino.

^g En caso de retraso(s) de dosis, se puede administrar una quinta dosis de tremelimumab después de la semana 16, junto con IMFINZI.

^h Si los pacientes reciben menos de 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, los ciclos restantes de tremelimumab (hasta un total de 5) junto con IMFINZI deben administrarse durante la fase posterior a la quimioterapia basada en platino.

ⁱ Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg hasta que el peso aumente a más de 30 kg. Los pacientes con un peso corporal de 40 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a 4 mg/kg de tremelimumab hasta que el peso aumente a más de 40 kg.

^j Las pacientes con cáncer de endometrio con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir durante la fase de mantenimiento una dosis basada en el peso, equivalente a 20 mg/kg de IMFINZI hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis para IMFINZI. En general, suspenda IMFINZI por reacciones adversas inmunomediadas severas (Grado 3). Suspenda permanentemente IMFINZI por reacciones adversas inmunomediadas potencialmente mortales (Grado 4), reacciones inmunomediadas graves recurrentes (Grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o su equivalente por día en 12 semanas de inicio de corticosteroides.

Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario que requieren tratamiento específico se resumen en la Tabla 2. Consultar la sección 4.4 para obtener más recomendaciones de manejo e información sobre la monitorización y evaluación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento para IMFINZI

Reacciones adversas	Gravedad ^a	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada/ enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^b
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente
Hepatitis inmunomediada	ALT o AST > 3- ≤ 5 x ULN o bilirrubina total > 1,5- ≤ 3 x ULN	Suspender la dosis ^b
	ALT o AST > 5- ≤ 10 x ULN	Suspender durvalumab ^b e interrumpir permanentemente tremelimumab
	ALT o AST concurrentes > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN ^c	Interrumpir de forma permanente
	ALT o AST > 10 x ULN o bilirrubina total > 3 x ULN	
Hepatitis inmunomediada en compromiso tumoral secundario del hígado con valores basales anormales ^d	ALT o AST > 2,5- ≤ 5 x BLV y ≤ 20 x ULN	Suspender la dosis ^b
	ALT o AST > 5-7 x BLV y ≤ 20 x ULN o ALT o AST concurrentes 2,5-5 x BLV y ≤ 20 x ULN y bilirrubina total > 1,5- < 2 x ULN ^c	Suspender durvalumab ^b e interrumpir permanentemente tremelimumab
	ALT o AST > 7 x BLV OR > 20 ULN lo que primero ocurra o bilirrubina > 3 x ULN	Descontinuar permanentemente
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b
	Grado 3 para monoterapia de Imfinzi	Suspender la dosis ^b
	Grado 3 para Imfinzi + Tremelimumab	Interrumpir de forma permanente ^c
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
	Perforación intestinal de CUALQUIER grado	Interrumpir de forma permanente
Hipertiroidismo, Tiroiditis mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica
Hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Sin cambios
Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica
Diabetes mellitus tipo 1 mediado por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Sin cambios
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1,5- 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3- 6 x ULN;	Interrumpir de forma permanente
	Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	
Exantema o dermatitis mediada por el sistema inmunitario (incluyendo pénfigo vesiculoso)	Grado 2 por > 1 semana o Grado 3	Suspender la dosis ^b
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Interrumpir de forma permanente
Miositis/polimiositis /rabdomiólisis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{b,f}
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de perfusión
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente
Miastenia gravis mediadas por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente
Encefalitis mediada por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Síndrome de Guillain-Barré mediada por el sistema inmunitario	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente
Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario [§]	Grado 2 o 3	Suspender la administración ^b
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente.

^a Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior normal, BLV: valor inicial.

^b Después de la suspensión, IMFINZI puede ser reanudado dentro de las 12 semanas si la reacción adversa mejora a \leq Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día. IMFINZI debe ser permanentemente interrumpido si las reacciones adversas recurren a Grado 3, según proceda.

^c Para pacientes con causa alternativa, siga las recomendaciones para aumentos de AST o ALT sin elevaciones de bilirrubina concurrentes.

^d Si AST y ALT son inferiores o iguales al ULN al inicio del estudio en pacientes con compromiso hepático, suspenda o interrumpa permanentemente durvalumab según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.

^e Interrumpir permanentemente tremelimumab para grado 3; sin embargo, el tratamiento con durvalumab puede reanudarse una vez que el evento se haya resuelto.

^f Interrumpir de manera permanente el IMFINZI si la reacción adversa no se mejora a un nivel \leq Grado 1 dentro de 30 días o si existen signos de insuficiencia respiratoria.

[§] Incluye trombocitopenia inmunitaria, pancreatitis, artritis inmunomediada y uveítis.

Para reacciones adversas no inmunomediadas, suspenda IMFINZI para reacciones adversas de Grado 2 y 3 hasta que alcancen \leq Grado 1 o estado basal. IMFINZI debe suspenderse para las reacciones adversas de Grado 4 (con excepción de las anomalías de laboratorio de Grado 4, sobre las cuales la decisión de suspender debe basarse en signos / síntomas clínicos acompañado del criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente (véase la sección 5.2).

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles de IMFINZI en combinación con tremelimumab se describen en las secciones 4.8, 5.1, y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años) (véanse las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. IMFINZI no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (véase la sección 5.2).

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Para consultar instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.5.

IMFINZI en combinación con quimioterapia.

Para NSCLC resecable, ES-SCLC, BTC, MIBC y cáncer de endometrio, cuando IMFINZI se administra en combinación con quimioterapia, administre IMFINZI antes de la quimioterapia el mismo día.

IMFINZI en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino.

Para NSCLC metastásico, durante el ciclo 1, se administrará tremelimumab seguido de IMFINZI, comenzando aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) después de la finalización de la perfusión de tremelimumab. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

perfusión de quimioterapia con platino debe comenzar aproximadamente 1 hora (máximo 2 horas) después de la finalización de la infusión de IMFINZI. Si no hay problemas clínicamente significativos durante el ciclo 1, a criterio del médico, se pueden administrar ciclos posteriores de IMFINZI inmediatamente después de tremelimumab y el período de tiempo entre el final de la perfusión de IMFINZI y el inicio de la quimioterapia se puede reducir a 30 minutos.

IMFINZI en combinación con tremelimumab

En el caso de la uHCC, cuando se administra IMFINZI en combinación con tremelimumab, administre este último antes de IMFINZI el mismo día. IMFINZI y tremelimumab se administran como perfusiones intravenosas separadas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Consultar la sección 4.2, Tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas.

Ante sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Según la gravedad de la reacción adversa, se debe suspender o suspender permanentemente IMFINZI. Se debe iniciar tratamiento con corticosteroides o terapia endocrina. Para eventos que requieran tratamiento con corticosteroides, y tras una mejoría a \leq Grado 1, se debe iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. Una sospecha de neumonitis debe confirmarse con imágenes radiográficas, excluyendo otras etiologías infecciosas y relacionadas con la enfermedad, y debería manejarse de acuerdo con las recomendaciones dadas en la sección 4.2. Para eventos de Grado 2, se debe iniciar una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual. Para eventos de Grado 3 o 4, se debe iniciar una dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente, seguida de una disminución gradual.

Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar.

En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del tratamiento del estudio, se presentó neumonitis, y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33,9%) pacientes en el brazo tratado con IMFINZI y 58 (24,8%) en el brazo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3,4%) con IMFINZI frente a 7 (3,0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1,1%) pacientes con IMFINZI frente a 4 (1,7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el brazo tratado con IMFINZI fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el brazo con placebo.

En el estudio ADRIATIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación entre 1 y 42 días antes del inicio del tratamiento del estudio, se produjo neumonitis o neumonitis por radiación en 100 (38,2%) pacientes del brazo tratado con IMFINZI y en 80 (30,2%) del brazo placebo; incluido Grado 3 en 8 (3,1%) pacientes del brazo tratado con IMFINZI frente a 6 (2,3%) pacientes del brazo placebo, y Grado 5 en 1 (0,4%) paciente del brazo tratado con IMFINZI frente a 0 pacientes del brazo placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI. La hepatitis inmunomediada se debe manejar tal y como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual en todos los grados.

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se informaron perforación intestinal y perforación del intestino grueso en pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis/diarrea o perforación intestinal y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse en una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual para los grados 2 a 4. Consulte a un cirujano inmediatamente si se sospecha una perforación intestinal de CUALQUIER grado.

Endocrinopatías inmunomediadasHipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis mediado por el sistema inmunitario

Se ha observado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis mediado por el sistema inmunitario en pacientes que recibieron IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (ver la sección 4.8). Los pacientes deberían someterse a seguimiento en busca de pruebas anormales de función tiroidea antes periódicamente durante el tratamiento y deben ser manejados según las recomendaciones dadas en la sección 4.2. Para el hipotiroidismo inmunomediado, inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según lo indicado clínicamente para los grados 2 a 4. Para el hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediado, se puede implementar un tratamiento sintomático para los grados 2 a 4.

Insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática tal y como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual y un reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado para los grados 2 a 4.

Diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada que se puede presentar con cetoacidosis diabética en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas clínicos de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomático como se recomienda en la sección 4.2. El tratamiento con insulina se puede iniciar según esté clínicamente indicado para los grados 2 a 4.

Hipofisitis/Hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual y un reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado para los grados 2 a 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab, y se debe manejar como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual para los grados 2 a 4.

Exantema mediado por el sistema inmunitario

El exantema o dermatitis (incluido el pénfigo vesicular) mediado por el sistema inmunitario, definido como aquel que requiere del uso de corticosteroides sistémicos y sin una clara etiología alternativa, observado en pacientes que reciben IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (ver la sección 4.8). Se debería monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de exantema o dermatitis y manejarlos de acuerdo con lo recomendado en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual durante Grado 2 > 1 semana o Grado 3 y 4.

Miocarditis mediada por el sistema inmunitario

Se produjo miocarditis mediada por el sistema inmunitario, que puede ser mortal, en pacientes que recibieron IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (consulte la sección 4.8). Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis mediada por el sistema inmunitario y tratarlos como se recomienda en la sección 4.2. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual para los grados 2 a 4. Si no hay mejoría en 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, comience de inmediato una terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes.

Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario

Dado el mecanismo de acción del IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab es posible que se presenten otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario. Se debe controlar a los pacientes en busca de signos y síntomas, manejándolos de acuerdo con las recomendaciones dadas en la sección 4.2. Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario en monoterapia son: la miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis, rabdomiólisis, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia inmunitaria, pancreatitis, artritis inmunomediada, uveítis y encefalitis. (véase la sección 4.8). Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción gradual para los grados 2 a 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la perfusión graves en pacientes tratados con IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab (véase la sección 4.8). Para gravedad de Grado 1 o 2, se pueden considerar premedicación para la profilaxis de reacciones a la infusión posteriores. Para Grado 3 o 4, maneje las reacciones graves relacionadas con la infusión según el estándar institucional, las pautas de práctica clínica apropiadas y/o las pautas de la sociedad.

Precauciones específicas del tratamientoIMFINZI en combinación con olaparib

Se notificó aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) (ver Reacciones adversas) cuando se utilizó olaparib en combinación con IMFINZI en la fase de mantenimiento, tras el tratamiento con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino. Si se confirma la PRCA, se debe suspender el tratamiento con IMFINZI y olaparib.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Se notificó anemia hemolítica autoinmune (AIHA) al utilizar olaparib en combinación con IMFINZI en la fase de mantenimiento, tras el tratamiento con IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino. Si se confirma la AIHA, se debe suspender el tratamiento con IMFINZI y olaparib.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durvalumab es una inmunoglobulina y las principales rutas de eliminación del durvalumab son el catabolismo proteínico a través del sistema retículo endotelial o una eliminación mediada al objetivo, por lo tanto, no se han conducido estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción medicamentosa con durvalumab debido a que no resulta esperable que haya interacciones medicamentosas metabólicas. La interacción PK medicamentosa entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó ninguna interacción PK medicamentosa clínicamente importante. La interacción farmacocinética fármaco-fármaco entre durvalumab en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino se evaluó en el estudio POSEIDON y no se identificó ninguna interacción farmacocinética-fármaco clínicamente significativa. En el estudio HIMALAYA se evaluó la interacción farmacocinética entre durvalumab en combinación con tremelimumab y no se identificó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. Además, en el estudio DUO-E, no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre durvalumab y olaparib.

4.6. Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

En estudios de reproducción animal, la administración de durvalumab a monos *Cynomolgus* hembra preñadas desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 22 veces mayores que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg de durvalumab (con base en el ABC) se asoció a transferencia placentaria, pero no a toxicidad materna o efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal, el desenlace del embarazo o el desarrollo postnatal (véase la sección 5.3). No hay datos sobre el uso de durvalumab en mujeres embarazadas. En base a su mecanismo de acción, durvalumab tiene el potencial de afectar el mantenimiento del embarazo y puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se sabe que las IgG1 humanas atraviesan la barrera placentaria. No se recomienda el uso de durvalumab durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la administración de la última dosis.

Lactancia materna

No hay información con respecto a la presencia de durvalumab en la leche humana, la absorción y los efectos en el lactante, o los efectos en la producción de leche. La IgG humana se excreta en la leche humana. En estudios de reproducción animal, la administración de durvalumab a monos *Cynomolgus* hembra preñadas se asoció con una baja excreción de durvalumab relacionada con la dosis en la leche materna. Debido a la posibilidad del desarrollo de reacciones adversas en lactantes con durvalumab, no se recomienda a las mujeres lactantes amamantar durante el tratamiento y al menos 3 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre los posibles efectos de durvalumab en la fertilidad en humanos. En estudios de toxicología de dosis repetidas con durvalumab en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros de hasta 3 meses de duración, no se observaron efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Con base en sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que durvalumab afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, si los pacientes experimentan reacciones adversas que afecten su capacidad para concentrarse y reaccionar, se les debe aconsejar tener precaución al conducir o manejar maquinaria.

4.8. Efectos no deseados

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos agrupados de 3006 pacientes provenientes de 9 estudios con muchos tipos de tumores.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos/tos productiva (21,5%), diarrea (16,3%) y exantema (16,0%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3, enumera la incidencia de reacciones adversas en el set de datos de seguridad monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente.

Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); sin determinar (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes tratados con IMFINZI en monoterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa medicamentosa	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3 o 4	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos/Tos Productiva	Muy frecuente	646 (21,5%)	Poco frecuente	11 (0,4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3,8%)	Poco frecuente	26 (0,9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3,1%)	Poco frecuente	2 (<0,1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0,6%)	Poco frecuente	4 (0,1%)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la aspartato aminotransferasa o alanino aminotransferasa ^{a,b}	Frecuente	244 (8,1%)	Frecuente	69 (2,3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0,8%)	Poco frecuente	12 (0,4%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16,3%)	Poco frecuente	19 (0,6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12,7%)	Frecuente	53 (1,8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28 (0,9%)	Poco frecuente	10 (0,3%)
	Pancreatitis ^f	Poco frecuente	6 (0,23%)	Poco frecuente	5 (0,17%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy frecuente	305 (10,1%)	Poco frecuente	5 (0,2%)
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	137 (4,6%)		0
	Tiroiditis ⁱ	Poco frecuente	23 (0,8%)	Rara	2 (<0,1)
	Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	18 (0,6%)	Rara	3 (<0,1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
	Hipofisitis/Hipopituitarismo	Raro	2 (<0,1%)	Raro	2 (<0,1%)
	Diabetes insípida	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
	Uveítis	Raro	1 (<0,1%)		0
Trastornos oculares					
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	105 (3,5%)	Rara	3 (<0,1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1,3%)		0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	9 (0,3%)	Raro	2 (<0,1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ^k	Muy frecuente	480 (16,0%)	Poco frecuente	18 (0,6%)
	Prurito ^l	Muy frecuente	325 (10,8%)	Raro	1 (<0,1%)
	Dermatitis	Poco frecuente	22 (0,7%)	Raro	2 (<0,1%)
	Sudoración nocturna	Frecuente	47 (1,6%)	Raro	1 (<0,1%)
	Pénfigo vesiculoso ^m	Rara	3 (<0,1%)		0
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Raro	1 (<0,1%)	Raro	1 (<0,1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13,8%)	Poco frecuente	10 (0,3%)
	Edema periférico ⁿ	Frecuente	291 (9,7%)	Poco frecuente	9 (0,3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones en el tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuente	407 (13,5%)	Poco frecuente	6 (0,2%)
	Neumonía ^{a, p}	Frecuente	269 (8,9%)	Frecuente	106 (3,5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2,1%)		0
	Infecciones dentales y de tejidos blandos ^q	Frecuente	50 (1,7%)	Rara	1 (<0,1%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Influenza	Frecuente	47 (1,6%)	Rara	1 (< 0,1%)
	Mialgia	Frecuente	178 (5,9%)	Rara	2 (< 0,1%)
	Miositis ^r	Poco frecuente	6 (0,2%)	Raro	1 (< 0,1%)
	Polimiositis ^r	Sin determinar ^s		Sin determinar ^s	
	Artritis inmuno mediada	Sin determinar ^t		Sin determinar ^t	
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	Sin determinar ^t		Sin determinar ^t	
	Encefalitis	Sin determinar ^u		Sin determinar ^u	
	Síndrome Guillain-Barré ^a	Sin determinar ^t		Sin determinar ^t	
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Trombocitopenia inmunitaria ^a	Rara	2 (< 0,1%)	Rara	1 (< 0,1%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión ^v	Frecuente	49 (1,6%)	Poco frecuente	5 (0,2%)

^a Incluye un desenlace fatal.

^b Incluye un aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas y aumento de las transaminasas.

^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis mediada por el sistema inmunitario.

^d Incluye dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen y dolor en el costado.

^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.

^f Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda.

^g Incluye hipotiroidismo autoinmunitario e hipotiroidismo.

^h Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.

ⁱ Incluye tiroiditis autoinmunitaria, tiroiditis y tiroiditis subaguda.

^j Incluye nefritis autoinmunitaria, nefritis túbulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.

^k Incluye exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema máculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema pustular, eritema, eczema y exantema.

^l Incluye prurito generalizado y prurito.

^m Incluye pénfigo vesiculoso, dermatitis vesiculosa y pénfigo. La frecuencia reportada a partir de estudios completados y en curso es poco frecuente.

ⁿ Incluye edema periférico e hinchazón periférica.

^o Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección de las vías respiratorias superiores.

^p Incluye infección pulmonar, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por *Candida*, neumonía por *Legionella*, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía por *Haemophilus*, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

^q Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.

^r Incluye rabdomiólisis (como concepto médico único con miositis/polimiositis)

^s Se observó polimiositis (fatal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado en curso fuera del conjunto de datos agrupado: rara en cualquier grado, rara en Grado 3 o 4 o 5.

^t La frecuencia reportada a partir de los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos agrupados es rara.

^u La frecuencia notificada de los ensayos clínicos en curso patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos agrupados es rara e incluye dos acontecimientos de encefalitis, uno fue de Grado 5 (mortal) y otro de Grado 2.

^v Incluye reacción relacionada con la perfusión y urticaria con aparición el día de la administración o 1 día después de la administración.

La Tabla 4 enumera la incidencia de anomalías de laboratorio informadas en el conjunto combinado de datos de seguridad de IMFINZI como monoterapia.

Tabla 4. Alteraciones en las pruebas de laboratorio que empeoraron respecto del valor basal en pacientes tratados con IMFINZI como monoterapia

Anormalidades de laboratorio	n	Cualquier grado	Grado 3 o 4
Aumento de la alanina aminotransferasa	2866	813 (28,4%)	69 (2,4%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	2858	891 (31,2%)	102 (3,6%)
Aumento de la creatinina sanguínea	2804	642 (22,9%)	13 (0,5%)
Alza de TSH > ULN y ≤ ULN basal	3006	566 (18,8%)	NA
Disminución de TSH < LLN y ≥ LLN basal	3006	545 (18,1%)	NA

ULN = Sobre el Límite Normal; LLN = Bajo el Límite Normal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia en pacientes con ES-SCLC se basa en los datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN y fue concordante con IMFINZI en monoterapia y el conocido perfil de seguridad de la quimioterapia.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con NSCLC resecable se basa en datos de 401 pacientes del estudio AEGEAN (NSCLC resecable) y fue consistente con los perfiles de seguridad conocidos de IMFINZI en monoterapia y quimioterapia.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia en pacientes con BTC se basa en los datos de 338 pacientes del estudio TOPAZ-1 y coincidió con la monoterapia de IMFINZI y los perfiles de seguridad conocidos de la quimioterapia.

La seguridad de IMFINZI en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino en pacientes con NSCLC irresecable se basa en los datos de 330 pacientes del estudio POSEIDON y fue coherente con los perfiles de seguridad de IMFINZI + tremelimumab conocidos y la quimioterapia conocida.

La seguridad de STRIDE se basa en los datos de 462 pacientes del brazo de HCC (uHCC) y fue coherente con el perfil de seguridad conocido de IMFINZI + tremelimumab.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de IMFINZI en monoterapia (N=235) o en combinación con olaparib (N=238) para tratamiento en pacientes con cáncer de endometrio se basa en datos de pacientes del estudio DUO-E. El perfil de seguridad fue consistente con el de IMFINZI en monoterapia y con los perfiles de seguridad conocidos de olaparib y quimioterapia, identificándose la PRCA como asociada específicamente cuando se añade olaparib a IMFINZI en la fase de mantenimiento.

La seguridad de la monoterapia con IMFINZI en pacientes con LS-SCLC se basa en datos de 262 pacientes del estudio ADRIATIC. El perfil de seguridad fue consistente con la monoterapia con IMFINZI.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia en pacientes con MIBC se basa en datos de 530 pacientes del estudio NIAGARA y fue consistente con la monoterapia con IMFINZI y los perfiles de seguridad conocidos de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos a continuación reflejan la información para las reacciones adversas importantes con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos de seguridad agrupados en todos los tipos de tumor (n=3006) e IMFINZI en combinación con tremelimumab (75 mg cada 4 semanas) en el conjunto de datos de seguridad agrupados en todos los tipos de tumores (N=2280) y STRIDE en el brazo de HCC (n = 462).

Las directrices de manejo de estas reacciones adversas se describen en las secciones 4.2 y 4.4.

Neumonitis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó neumonitis mediada por el sistema inmunitario en 92 pacientes (3,1%), incluyendo Grado 3 en 25 pacientes (0,8%), Grado 4 en 2 pacientes (< 0,1%) y Grado 5 en 6 pacientes (0,2%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 55 días (rango: 2-785). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día), 2 pacientes recibieron también infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. IMFINZI se discontinuó en 38 pacientes. Hubo resolución en 53 pacientes. Se observó neumonitis mediada por el sistema inmunitario con mayor frecuencia en pacientes en el Estudio PACIFIC que habían completado el tratamiento con quimiorradioterapia concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparado con los otros pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo con IMFINZI y n = 234 en el brazo con placebo) que habían completado el tratamiento con quimiorradioterapia concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del tratamiento del estudio, se observó neumonitis mediada por el sistema inmunitario en 47 pacientes (9,9%) del brazo tratado con IMFINZI y 14 pacientes (6,0%) en el brazo con placebo, incluyendo eventos Grado 3 en 9 pacientes (1,9%) que recibían IMFINZI comprado con 6 pacientes (2,6%) que recibían placebo y Grado 5 en 4 pacientes (0,8%) que recibían IMFINZI comprado con 3 pacientes (1,3%) que recibían placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el brazo tratado con IMFINZI fue 46 días (rango: 2-342 días) comparado con 57 días (rango 26-253 días) en el brazo con placebo. En el brazo tratado con IMFINZI, 30 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides en dosis alta (al menos 40 mg de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

prednisona o equivalente por día) y 2 pacientes recibieron también infliximab. En el brazo tratado con placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 1 paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Se observó resolución en 29 pacientes del brazo tratado con IMFINZI comparado con 6 en el brazo con placebo.

En el estudio ADRIATIC, en pacientes con LS-SCLC (n = 262 en el brazo de IMFINZI y n=265 en el brazo de placebo), que habían completado el tratamiento con quimiorradiación entre 1 y 42 días antes del inicio del tratamiento del estudio, se presentó neumonitis inmunomediada en 31 (11,8%) pacientes del brazo tratado con IMFINZI y en 8 (3%) pacientes del brazo placebo. Esta neumonitis fue de grado 3 en 5 (1,9%) pacientes del brazo de IMFINZI frente a 1 (0,4%) paciente del brazo placebo, y de grado 5 en 1 (0,4%) paciente del brazo de IMFINZI. La mediana de tiempo hasta la aparición en el brazo tratado con IMFINZI fue de 55 días (rango: 1-375 días) frente a 65,5 días (rango: 24-124 días) en el brazo placebo. En el brazo tratado con IMFINZI, 25 pacientes recibieron corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día) y un paciente también recibió infliximab. En el brazo placebo, 7 pacientes recibieron corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). La resolución se produjo en 18 pacientes del brazo tratado con IMFINZI frente a 3 del brazo placebo.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo neumonitis inmunomediada en 86 (3,8%) pacientes, incluido el grado 3 en 30 (1,3%) pacientes, el grado 4 en 1 (< 0,1%) paciente y el grado 5 en 7 (0,3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 8-912 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 79 de los 86 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Siete pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 39 pacientes. La resolución se produjo en 51 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo neumonitis inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (0,2%) paciente y el grado 5 (mortal) en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 29 días (rango: 5-774 días). Seis pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 5 de los 6 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un paciente también recibió otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 2 pacientes. La resolución se produjo en 3 pacientes.

Hepatitis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó hepatitis mediada por el sistema inmunitario en 67 pacientes (2,2%), incluyendo Grado 3 en 35 pacientes (1,2%), Grado 4 en 6 pacientes (0,2%) y Grado 5 en 4 pacientes (0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de 67 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Tres pacientes recibieron también tratamiento con micofenolato. IMFINZI se discontinuó en 9 pacientes. Hubo resolución en 29 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se observó hepatitis inmunomediada en 80 (3,5%) pacientes, incluyendo hepatitis de grado 3 en 48 (2,1%) pacientes, hepatitis de grado 4 en 8 (0,4%) pacientes y hepatitis de grado 5 en 2 (< 0,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 36 días (rango: 1-533 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 68 de los 80 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides a dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente al día). Ocho pacientes también recibieron otros inmunosupresores. El tratamiento se suspendió en 27 pacientes. La enfermedad se resolvió en 47 pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hepatitis inmunomediada en 34 (7,4%) pacientes, incluido el grado 3 en 20 (4,3%) pacientes, el grado 4 en 1 (0,2%) paciente y el grado 5 (mortal) en 3 (0,6%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 29 días (rango: 13-313 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 32 de los 34 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Nueve pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 10 pacientes. La resolución se produjo en 13 pacientes.

Colitis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó colitis o diarrea mediada por el sistema inmunitario en 58 pacientes (1,9%), incluyendo Grado 3 en 9 pacientes (0,3%) y Grado 4 en 2 pacientes (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de 58 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un (1) paciente recibió también tratamiento con infliximab y 1 paciente recibió también tratamiento con micofenolato. IMFINZI se discontinuó en 9 pacientes. Hubo resolución en 43 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjeron colitis inmunomediada o diarrea en 167 (7,3%) pacientes, incluido el grado 3 en 76 (3,3%) pacientes y el grado 4 en 3 (0,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 3-906 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 151 de los 167 pacientes recibieron altas dosis de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Veintidós pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 54 pacientes. La resolución se produjo en 141 pacientes. Se observó perforación intestinal en pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjeron colitis inmunomediada o diarrea en 31 (6,7%) pacientes, incluido el grado 3 en 17 (3,7%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 23 días (rango: 2-479 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 28 de los 31 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cuatro pacientes también recibieron otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 5 pacientes. La resolución se produjo en 29 pacientes. No se observó perforación intestinal en los pacientes que recibieron STRIDE.

*Endocrinopatías mediadas por el sistema inmunitario**Hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario*

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario en 245 pacientes (8,2%), incluyendo Grado 3 en 4 pacientes (0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) para el hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario seguido de reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó el IMFINZI debido al hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario. El hipotiroidismo mediado por el sistema inmunitario fue precedido de hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario en 20 pacientes o por tiroiditis mediada por el sistema inmunitario en 3 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 209 (9,2%) pacientes, incluido el grado 3 en 6 (0,3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 85 días (rango: 1-624 días). Trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 13 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Doscientos cinco pacientes requirieron tratamiento endocrino. Se discontinuó el tratamiento en 3 pacientes. La resolución se produjo en 52 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado fue precedido por hipertiroidismo inmunomediado en 25 pacientes o tiroiditis inmunomediada en 2 pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 46 (10,0%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 85 días (rango: 26-763 días). Un paciente recibió dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otro tratamiento (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o beta-bloqueante). La resolución se produjo en 6 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado fue precedido por hipertiroidismo inmunomediado en 4 pacientes.

Hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario en 50 pacientes (1,7%), sin que se presentaran casos Grado 3 ni 4. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador del canal de calcio o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides sistémicos en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un (1) paciente discontinuó el IMFINZI debido al hipertiroidismo mediado por el sistema inmunitario. Hubo resolución en 39 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 62 (2,7%) pacientes, incluido el grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 33 días (rango: 4-176 días). Dieciocho pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 11 de los 18 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cincuenta y tres pacientes requirieron otro tratamiento (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o beta-bloqueante). Se discontinuó el tratamiento en 1 paciente. La resolución se produjo en 47 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 21 (4,5%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 30 días (rango: 13-60 días). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y los cuatro pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Veinte pacientes necesitaron otro tratamiento (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o beta-bloqueante). Un paciente interrumpió el tratamiento debido a hipertiroidismo. La resolución se produjo en 17 pacientes.

Tiroiditis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó tiroiditis mediada por el sistema inmunitario en 12 pacientes (0,4%), incluyendo casos Grado 3 en 2 pacientes (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticoesteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un (1) paciente discontinuó el IMFINZI debido a la tiroiditis mediada por el sistema inmunitario.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que reciben IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo tiroiditis inmunomediada en 15 (0,7%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (< 0,1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 57 días (rango: 22-141 días). Cinco pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 2 de los 5 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Trece pacientes necesitaron otro tratamiento, incluido el tratamiento de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueante de los canales de calcio o betabloqueante. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a tiroiditis inmunomediada. La resolución se produjo en 5 pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo tiroiditis inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 56 días (rango: 7-84 días). Dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 2 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes necesitaron otros tratamientos, como terapia hormonal sustitutiva, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, antagonistas del calcio o betabloqueantes. Se observó resolución en 2 pacientes.

Insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario en 14 pacientes (0,5%), incluyendo casos Grado 3 en 3 pacientes (< 0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 146 días (rango: 20-547 días). Los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Ningún paciente discontinuó el IMFINZI debido a la insuficiencia suprarrenal mediada por el sistema inmunitario. Hubo mejoría en 3 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 33 (1,4%) pacientes, incluido el grado 3 en 16 (0,7%) pacientes y el grado 4 en 1 (< 0,1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 105 días (rango: 20-428 días). Treinta y dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 10 de los 32 pacientes recibieron altas dosis de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Siete pacientes requirieron tratamiento endocrino. Se discontinuó el tratamiento en 1 paciente. La resolución se produjo en 11 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 6 (1,3%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (0,2%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 64 días (rango: 43-504 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 6 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). La resolución se produjo en 2 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI se observó diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario Grado 3 en 1 paciente (< 0,1%), el tiempo de inicio fue de 43 días. Este paciente necesitó terapia con insulina a largo plazo e IMFINZI se suspendió permanentemente debido a la diabetes mellitus tipo 1 mediada por el sistema inmunitario.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo diabetes tipo 1 inmunomediada en 6 (0,3%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (< 0,1%) paciente y el grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 58 días (rango: 7-220 días). Todos los pacientes requirieron insulina. Se discontinuó el tratamiento en 1 paciente. La resolución se produjo en 1 paciente.

Grupo de HCC

En pacientes que recibieron STRIDE, no se observó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada.

Hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI se observó hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario en 2 pacientes (< 0,1%), ambos casos Grado 3. El tiempo de aparición para los eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 1 paciente discontinuó el uso de IMFINZI debido a la hipofisitis/hipopituitarismo mediado por el sistema inmunitario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 16 (0,7%) pacientes, incluido el grado 3 en 8 (0,4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 123 días (rango: 63-388 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 16 pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cuatro pacientes también requirieron tratamiento endocrino. Se discontinuó el tratamiento en 2 pacientes. La resolución se produjo en 7 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 5 (1,1%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los eventos fue de 149 días (rango: 27-242 días). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 4 pacientes recibió altas dosis de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Tres pacientes también requirieron tratamiento endocrino. La resolución se produjo en 2 pacientes.

Nefritis mediada por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó nefritis mediada por el sistema inmunitario en 14 pacientes (0,5%), incluyendo casos Grado 3 en 2 pacientes (<0,1%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) y 1 paciente recibió también micofenolato. IMFINZI se discontinuó en 5 pacientes. Hubo resolución en 8 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo nefritis inmunomediada en 9 (0,4%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (<0,1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 79 días (rango: 39-183 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 7 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Se discontinuó el tratamiento en 3 pacientes. La resolución se produjo en 5 pacientes.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjo nefritis inmunomediada en 4 (0,9%) pacientes, incluido el grado 3 en 2 (0,4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 53 días (rango: 26-242 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 3 de los 4 recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Se discontinuó el tratamiento en 2 pacientes. La resolución se produjo en 3 pacientes.

Exantema mediado por el sistema inmunitario

En pacientes que reciben monoterapia con IMFINZI se observó exantema o dermatitis (incluido pénfigo vesiculoso) mediado por el sistema inmunitario en 50 pacientes (1,7%), incluyendo casos Grado 3 en 12 pacientes (0,4%). La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinticuatro de los 50 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). IMFINZI se discontinuó en 3 pacientes. Hubo resolución en 31 pacientes.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjeron erupciones o dermatitis inmunomediadas (incluido el pénfigoide) en 112 (4,9%) pacientes, incluido el grado 3 en 17 (0,7%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 35 días (rango: 1-778 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 57 de los 112 pacientes recibieron altas dosis de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Se discontinuó el tratamiento en 10 pacientes. La resolución se produjo en 65 pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjeron erupciones o dermatitis inmunomediadas (incluido el penfigoide) en 26 (5,6%) pacientes, que incluyeron grado 3 en 9 (1,9%) pacientes y grado 4 en 1 (0,2%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 25 días (rango: 2-933 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 14 de los 26 pacientes recibieron dosis altas de tratamiento con corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunosupresores. Se discontinuó el tratamiento en 3 pacientes. La resolución se produjo en 19 pacientes.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En pacientes que recibieron monoterapia con IMFINZI se observaron reacciones relacionadas con la perfusión en 49 pacientes (1,6%), incluyendo casos Grado 3 en 5 pacientes (0,2%). No hubo eventos de Grado 4 o 5.

Grupo pantumoral de IMFINZI + tremelimumab

En los pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 45 pacientes (2,0%), incluido el grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. No hubo eventos de grado 4 o 5.

Grupo de HCC

En los pacientes que recibieron STRIDE, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 7 (1,5%) pacientes.

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad de IMFINZI en combinación con tremelimumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se observaron nuevas señales de seguridad en un estudio clínico que evaluó a 50 pacientes pediátricos (< 18 años), en relación con los perfiles de seguridad conocidos de IMFINZI y tremelimumab en adultos. De los 50 pacientes enrolados en el estudio, 42 recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab y 8 recibieron IMFINZI como monoterapia (ver sección 5.1).

Informe de efectos secundarios

Si usted recibe información acerca de eventos adversos, incluyendo posibles efectos secundarios no mencionados en este folleto, favor informar directamente a través del correo electrónico: farmacovigilancia@astrazeneca.com o farmacovigilancia@astrazeneca.com

4.9. Sobredosis

No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis con durvalumab, y los síntomas de sobredosis no se han establecido. En caso de sobredosis, los médicos deben tomar medidas generales de apoyo y deben tratar los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas***Mecanismo de acción*

La expresión de la proteína ligando-1 (PD-L1) de muerte celular programada es una respuesta inmune adaptativa que ayuda a los tumores a evadir su detección y eliminación por el sistema inmune. PD-L1 se puede inducir por señales inflamatorias (p.ej., IFN-gamma) y se puede expresar tanto en células tumorales como en células inmunes asociadas a tumores en el microambiente tumoral. PD-L1 bloquea la función y la activación de los linfocitos T a través de la interacción con PD-1 y CD80 (B7.1). Al unirse a sus receptores, PD-L1 reduce la actividad citotóxica, la proliferación y la producción de citocinas de los linfocitos T citotóxicos.

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) de alta afinidad, completamente humano, que bloquea selectivamente la interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1) mientras deja intacta la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

interacción PD-1/PD-L2. Durvalumab no induce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). El bloqueo selectivo de las interacciones PD-L1/PD-1 y PD-L1/CD80 mejora las respuestas inmunes antitumorales. Estas respuestas antitumorales pueden dar como resultado la eliminación del tumor.

En estudios preclínicos, el bloqueo de PD-L1 produjo un aumento de la activación de los linfocitos T y una disminución del tamaño tumoral.

La combinación de durvalumab, un inhibidor de PD-L1, y tremelimumab, un inhibidor CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico), funciona para mejorar la activación y función de linfocitos T antitumorales en múltiples etapas de la respuesta inmunitaria, maximizando la inmunidad antitumoral.

Eficacia y seguridad clínica

Se evaluaron dosis de Durvalumab de 10 mg/kg cada 2 semanas, 1120 mg cada 3 semanas o 1500 mg cada 4 semanas en estudios clínicos de MIBC, HCC, BTC, NSCLC, ES-NSCLC y cáncer de endometrio. Según el modelo y la simulación de la exposición, las relaciones entre exposición y seguridad y las comparaciones de los datos de exposición y eficacia, no se prevén diferencias clínicamente significativas en la eficacia y seguridad entre las dosis de Durvalumab de 10 mg/kg cada 2 semanas, 1120 mg cada 3 semanas o 1500 mg cada 4 semanas.

Cáncer de vejiga con invasión muscular (MIBC) - Estudio NIAGARA

NIAGARA fue un estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI neoadyuvante en combinación con gemcitabina y cisplatino seguido de monoterapia adyuvante con IMFINZI en pacientes con MIBC. El estudio asignó al azar a 1063 pacientes que eran candidatos a cistectomía radical y que no habían recibido quimioterapia sistémica previa o inmunoterapia para el tratamiento del MIBC. El estudio excluyó a pacientes con histología no urotelial pura, cualquier histología de células pequeñas y cáncer primario no vesical (es decir, uréter, uretra o pelvis renal) del urotelio, enfermedad autoinmune activa o documentada previamente, tuberculosis activa o infección por hepatitis B o C o VIH, o uso de medicación inmunosupresora dentro de los 14 días posteriores a la primera dosis de durvalumab, excepto corticosteroides sistémicos cuando se usan en dosis fisiológicas o como premedicación.

La aleatorización se estratificó por estadio clínico del tumor T2N0 vs. > T2N0 (incluidos T2N1, T3 y T4a), función renal (función renal adecuada: clearance de creatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min vs. función renal límite: CrCl ≥ 40 mL/min a < 60 mL/min) y nivel de expresión de PD-L1 (alto vs. bajo/negativo).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir IMFINZI perioperatorio con quimioterapia neoadyuvante (Brazo 1) o quimioterapia neoadyuvante sola (Brazo 2):

- Brazo 1 (IMFINZI + quimioterapia): IMFINZI 1500 mg + gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 70 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas durante hasta 8 ciclos después de la cirugía (cistectomía radical), o
- Brazo 2 (Quimioterapia): gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 70 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de la cirugía, sin tratamiento postoperatorio.

Los pacientes con función renal límite recibieron una dosis dividida de cisplatino de 35 mg/m² los días 1 y 8 de cada ciclo.

Se realizó una evaluación tumoral RECIST 1.1 al inicio y al finalizar la terapia neoadyuvante (antes de la cirugía). Después de la cirugía, se realizaron evaluaciones tumorales RECIST 1.1 cada 12 semanas durante los primeros 24 meses, luego cada 24 semanas durante 36 meses y, posteriormente, cada 52 semanas hasta la progresión, la finalización del estudio o el fallecimiento.

Los criterios de valoración principales fueron la respuesta patológica completa (pCR) mediante una revisión anatomopatológica central enmascarada y la supervivencia libre de eventos (EFS), que incluyó una evaluación mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR). El criterio de valoración secundario clave fue la supervivencia global (OS). Otros criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron <P2 según la revisión anatomopatológica local, la proporción de pacientes sometidos a cistectomía radical, la supervivencia libre de metástasis (MFS), la EFS a los 24 meses, la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda progresión con el tratamiento posterior (PFS2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estaban generalmente bien balanceadas entre los 533 pacientes en el Brazo 1 y los 530 pacientes en el Brazo 2. Los datos demográficos basales fueron los siguientes: hombres (81,8%), edad <65 años (46,9%), blancos (67%), asiáticos (27,9%), negros o afroamericanos (0,9%), otros (0,8%), hispanos o latinos (8,0%) y ECOG PS 0 (78,4%) frente a PS 1 (21,6%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: Estadio tumoral T2N0 (40,3%) y > T2N0a (59,7%), ganglios linfáticos regionales N0 (94,5%) y N1 (5,5%), función renal adecuada (81,1%) y función renal limítrofe (18,9%), y estado de expresión de PD-L1 alto (73,1%) y bajo/negativo (26,9%). Los subtipos histológicos incluyeron carcinoma urotelial (84,5%), carcinoma urotelial con diferenciación escamosa (8,2%), carcinoma urotelial con histología variante (5,0%) y carcinoma urotelial con diferenciación glandular (2,4%).

En un análisis intermedio preespecificado, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la EFS en el brazo IMFINZI + quimioterapia en comparación con el brazo quimioterapia [HR = 0,68 (IC del 95%: 0,56, 0,82), $p = <0,0001$]. El estudio también demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la OS en el brazo IMFINZI + quimioterapia en comparación con el brazo quimioterapia [HR = 0,75 (IC del 95%: 0,59, 0,93), $p = 0,0106$]. Se observó una mejora numérica en las tasas de pCR en el brazo IMFINZI + quimioterapia [Tasa de respuesta = 37,3% (IC del 95%: 33,2, 41,6)] en comparación con el brazo quimioterapia [Tasa de respuesta = 27,5% (IC del 95%: 23,8, 31,6)]. Véase la Tabla 5, Figuras 1 y 2.

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio NIAGARA

	IMFINZI + quimioterapia (N=533)	Quimioterapia (N = 530)
EFS^a		
Número de eventos (%)	187 (35,1)	246 (46,4)
Mediana de EFS (meses) (95% IC)^b	NR (NR, NR)	46,1 (32,2, NR)
HR (95% IC) ^c	0,68 (0,56, 0,82)	
Valor-p bilateral ^{d,e}	<0,0001	
EFS a 24 meses months (%) (95% IC)^b	67,8 (63,6, 71,7)	59,8 (55,4, 64,0)
pCR^f		
Número de pacientes con respuesta	199	146
Tasa de respuesta, % (95% IC) ^g	37,3 (33,2, 41,6)	27,5 (23,8, 31,6)
Odds ratio (95% IC) ^h	1,60 (1,23, 2,09)	
Valor-p bilateral ^{h,i}	0,0005	
OS^a		
Número de eventos (%)	136 (25,5)	169 (31,9)
Mediana de OS (meses) (95% IC)^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% IC) ^c	0,75 (0,59, 0,93)	
Valor-p bilateral ^{d,e}	0,0106	
OS 24 meses months (%) (95% IC)^b	82,2 (78,7, 85,2)	75,2 (71,3, 78,8)
La proporción de pacientes que se sometieron a cistectomía radical^a		
Número de pacientes sometidos a cistectomía radical	469	441
Tasa de cistectomía radical, % (95% IC) ^g	88,0 (84,9, 90,6)	83,2 (79,7, 86,3)
Odds ratio (95% IC) ^h	1,48 (1,05, 2,10)	
Valor-p bilateral ^{h,j}	0,0265	
Proporción de pacientes que lograron una respuesta patológica <P2 en la cistectomía (FAS)^a		
Número de pacientes que lograron < P2	265	215
Tasa de respuesta, % (95% IC) ^g	49,7 (45,4, 54,0)	40,6 (36,4, 44,9)
Odds ratio (95% IC) ^h	1,47 (1,15, 1,88)	
Valor-p bilateral ^{h,j}	0,0024	
DFS en pacientes sometidos a cistectomía radical y con exploración basal adyuvante^a		
Número de eventos (%)	78/352 (22,2)	102/337 (30,3)
Mediana de DFS (meses) (95% IC)^b	NR (NR, NR)	NR (51,3, NR)
HR (95% IC) ^c	0,69 (0,51, 0,93)	
Valor-p bilateral ^{d,j}	0,0143	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

	IMFINZI + quimioterapia (N=533)	Quimioterapia (N = 530)
PFS2^a		
Número de eventos PFS2 (%)	138 (25,9)	171 (32,3)
Mediana PFS2 (meses) (95% IC)^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% IC) ^c	0,76 (0,61, 0,95)	
Valor-p bilateral ^{d,j}	0,0155	
MFS^a		
Número de eventos (%)	152 (28,5)	201 (37,9)
Mediana de MFS (meses) (95% IC)^b	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95% IC) ^c	0,67 (0,54, 0,83)	
Valor-p bilateral ^{d,j}	0,0002	
MFS a 24 meses months (%) (95% IC)^b	75,1 (71,0, 78,8)	65,1 (60,6, 69,3)

^a Los resultados se basan en un análisis provisional preespecificado (DCO: 29 de abril de 2024) realizado 68 meses después del inicio del estudio.

^b Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier.

^c Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado, con el estadio tumoral [T2N0 vs. >T2N0], la función renal [adecuada vs. limitrofe] y el estado de PD-L1 [alto vs. bajo/negativo] como factores de estratificación.

^d Basado en la prueba del orden rango logarítmico estratificada, con el estadio tumoral [T2N0 vs. >T2N0], la función renal [adecuada vs. limitrofe] y el estado de PD-L1 [alto vs. bajo/negativo] como factores de estratificación.

^e El límite para declarar la significación estadística de los criterios de valoración principales de eficacia, pCR, EFS y el criterio de valoración secundario clave OS se determinó mediante un procedimiento de pruebas múltiples con una estrategia de reciclaje alfa exhaustivo. El alfa asignado a la EFS y la OS en el análisis interino se basó en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con el enfoque de O'Brien Fleming. (pCR = 0,001, EFS = 0,0412, OS = 0,0154, bilateral).

^f Basado en un análisis descriptivo actualizado del criterio de valoración principal. En el análisis final preespecificado de pCR (DCO: 14 de enero de 2022), se observó una mejora numérica en las tasas de pCR en el brazo de IMFINZI + quimioterapia [Tasa de respuesta = 33,8% (IC del 95%: 29,8; 38,0)] en comparación con el brazo de quimioterapia [Tasa de respuesta = 25,8% (IC del 95%: 22,2; 29,8)] [Odds ratio 1,49 (IC del 95%: 1,14; 1,96), p = 0,0038].

^g El IC se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

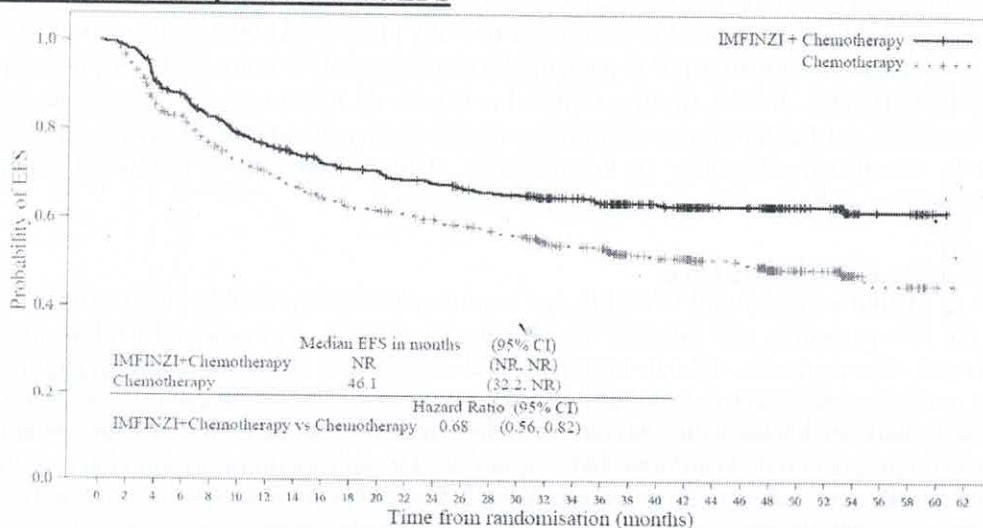
^h Se obtuvo mediante regresión logística ajustada a los factores de estratificación (función renal [adecuada vs. limitrofe], estadio tumoral [T2N0 vs. >T2N0] y estado de PD-L1 [alto vs. bajo/negativo] según IVRS).

ⁱ El valor p es nominal.

^j El valor p es nominal, ya que el criterio de valoración no se incluye en el procedimiento de pruebas múltiples.

IC = Intervalo de confianza, HR = Razón de riesgos instantáneos, NR = No alcanzado

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de EFS



Number of patients at risk:

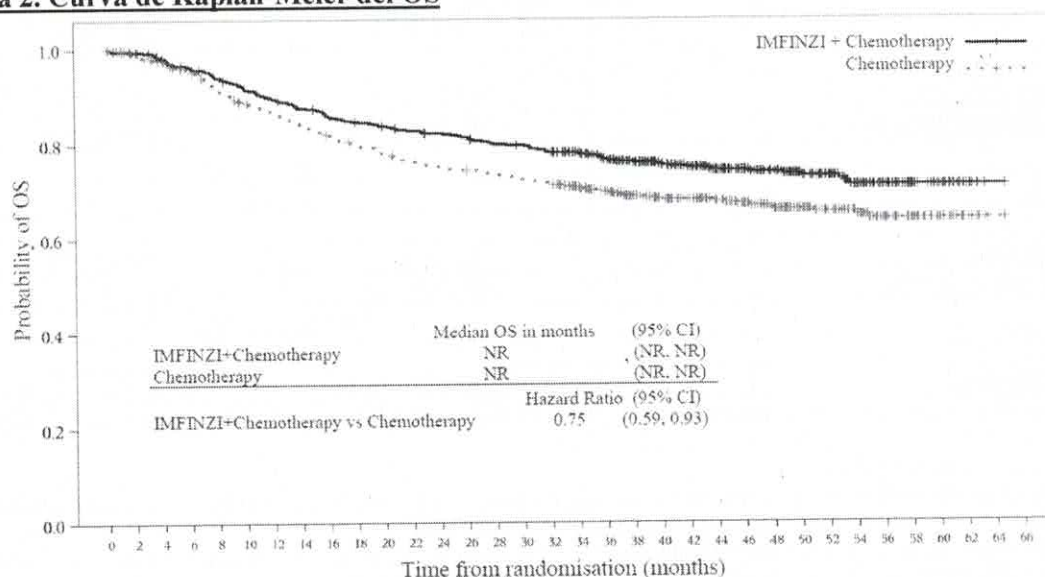
IMFINZI+Chemotherapy	533	519	475	454	424	401	396	370	356	348	344	335	320	321	315	312	303	289	275	274	262	252	240	227	219	172	159	132	94	69	62	24	16	10	2	0
Chemotherapy	530	498	477	416	381	358	343	328	313	300	296	288	281	271	264	259	225	216	214	227	172	159	132	94	69	62	24	16	10	2	0					

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier del OS



Number of patients at risk:

IMFINZI+Chemotherapy	533	528	517	505	492	478	468	457	446	440	434	428	421	418	410	408	400	375	369	321	295	271	238	207	182	152	125	96	68	34	21	9	1	0
Chemotherapy	530	516	507	490	467	450	438	425	413	402	392	383	376	373	368	363	358	334	311	281	259	239	219	194	174	141	113	90	60	38	21	10	2	0

Análisis de subgrupos

Las mejoras en la EFS a favor de los pacientes del Brazo 1, en comparación con los pacientes del Brazo 2, fueron consistentes en los subgrupos preespecificados según las características demográficas y de la enfermedad al inicio. Las mejoras en la OS a favor de los pacientes del Brazo 1, en comparación con los pacientes del Brazo 2, fueron generalmente consistentes en los subgrupos preespecificados según las características demográficas y de la enfermedad al inicio.

Resultados Informados por el Paciente (PRO)

Los síntomas, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) informados por el paciente se recopilaron mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. El cuestionario debía recopilarse el día 1 de cada ciclo y realizarse antes de analizar la progresión de la enfermedad y la dosis. Al inicio, las puntuaciones de síntomas, funcionamiento o HRQoL informadas por el paciente fueron comparables entre los brazos del estudio. En general, los datos de PRO/HRQoL fueron similares entre los brazos de tratamiento a lo largo de todo el período del estudio. Los análisis del tiempo transcurrido hasta el deterioro y el cambio con respecto al inicio fueron consistentes con la ausencia de deterioro en los síntomas, el funcionamiento y la HRQoL según el cuestionario EORTC QLQ-C30 en el brazo 1 en comparación con el brazo 2.

NSCLC localmente avanzado - Estudio PACIFIC

La eficacia de IMFINZI se evaluó en el estudio PACIFIC, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en 713 pacientes con NSCLC irreseccable localmente avanzado e histológicamente o citológicamente confirmado. Los pacientes habían completado al menos dos ciclos de **quimiorradioterapia** basada en platino entre 1 y 42 días previo al inicio del tratamiento del estudio y tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. Noventa y dos por ciento de los pacientes habían recibido una dosis total de 54 a 66 Gy de radiación. El estudio excluyó pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia de quimiorradiación concurrente, pacientes con enfermedad autoinmune activa o documentada hasta 2 años antes del inicio del estudio; antecedente de inmunodeficiencia; antecedentes de reacciones adversas inmunomediadas graves; afecciones médicas que requirieron inmunosupresión sistémica, excepto la dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa, infección por el virus de la hepatitis B o C o por VIH o pacientes que recibieron vacunas vivas atenuadas 30 días antes o después del inicio de IMFINZI. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir 10 mg/kg de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

IMFINZI (n= 476) o 10 mg/kg de placebo (n= 237) por perfusión intravenosa cada 2 semanas por hasta 12 meses o hasta toxicidad inaceptable o progresión confirmada de la enfermedad. La aleatorización se estratificó por sexo, edad (< 65 años vs. ≥ 65 años) y tabaquismo (fumador vs. no fumador). A los pacientes con control de la enfermedad a los 12 meses se les dio la opción de un nuevo tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. La evaluación tumoral se realizó cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas. Las características demográficas y de la enfermedad basal fueron bien balanceadas entre los brazos del estudio. Las características demográficas iniciales de la población general del estudio fueron las siguientes: hombres (70%), edad ≥ 65 años (45%), caucásicos (69%), asiáticos (27%), otros (4%), fumadores activos (16%), ex-fumador (75%) y nunca fumador (9%), ECOG PS 0 (49%), ECOG PS 1 (51%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: Estadio IIIA (53%), Estadio IIIB (45%), subgrupos histológicos escamoso (46%), no escamoso (54%), expresión de PD-L1 en TC ≥ 25% (22%), expresión PD-L1 en TC < 25% (41%). (El estado de PD-L1 fue analizado retrospectivamente en 451 pacientes con muestras disponibles tomadas antes o simultáneamente a la terapia de quimiorradiación).

Los dos criterios de valoración primarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) de IMFINZI frente a placebo. Tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DoR) y el tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia (TTDM). PFS, ORR, DoR y TTDM fueron evaluados por el comité de revisión central independiente ciego (BICR) de conformidad con RECIST 1.1.

En el análisis primario, el estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa de la OS en el brazo tratado con IMFINZI en comparación con el brazo de placebo [HR = 0,68 (IC del 95%: 0,53, 0,87), p = 0,00251]. La mediana de OS no se alcanzó en el brazo tratado con IMFINZI y fue de 28,7 meses en el brazo de placebo. El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la PFS en el brazo tratado con IMFINZI en comparación con el brazo de placebo [cociente de riesgo (HR) = 0,52 (IC del 95%: 0,42, 0,65), p < 0,0001].

La mediana de PFS fue de 16,8 meses (IC del 95%: 13,0, 18,1) en el brazo tratado con IMFINZI y de 5,6 meses (IC del 95%: 4,6, 7,8) en el brazo de placebo. En el análisis de seguimiento a 5 años, con una mediana de seguimiento de 34,2 meses, IMFINZI siguió demostrando una mejora de la OS y la PFS en comparación con el placebo. Ver tabla 6 y figuras 3 y 4.

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio PACIFIC

	Análisis primario ^a		Análisis de seguimiento a 5 años ^b	
	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)	IMFINZI (n = 476)	Placebo (n = 237)
OS				
Número de fallecimientos (%)	183 (38,4%)	116 (48,9%)	264 (55,5%)	155 (65,4%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NR (34,7, NR)	28,7 (22,9, NR)	47,5 (38,1, 52,9)	29,1 (22,1, 35,1)
HR (IC del 95%)	0,68 (0,53; 0,87)		0,72 (0,59; 0,89)	
Valor p-bilateral	0,00251			
OS a los 24 meses (%) (IC del 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%)
valor-p	0,005			
OS a los 48 meses (%) (IC del 95%)	NA	NA	49,7% (45,0%, 54,2%)	36,3% (30,1%, 42,6%)
OS a los 60 meses (%) (IC del 95%)	NA	NA	42,9% (38,2%, 47,4%)	33,4% (27,3%, 39,6%)
PFS				
Número de acontecimientos (%)	214 (45,0%)	157 (66,2%)	268 (56,3%)	175 (73,8%)
Mediana de PFS (meses) (IC del 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 del 95%)	0,52 (0,42; 0,65)		0,55 (0,45; 0,68)	
valor de p	p < 0,0001			
PFS a los 12 meses (%) (IC del 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%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

PFS a los 18 meses (%) (IC del 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 los 60 meses (%) (IC del 95%)			33,1% (28,0%, 38,2%)	19,0% (13,6%, 25,2%)
PFS2 ^c				
Número de acontecimientos (%)	217 (45,6%)	144 (60,8%)	NA	NA
Mediana de PFS2 (meses) (IC del 95%)	28,3 (25,1, 34,7)	17,1 (14,5, 20,7)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,58 (0,46, 0,73)		NA	
valor de p	p < 0,0001		NA	
TTDM ^d				
Número de acontecimientos (%)	182 (38,2%)	126 (53,2%)	NA	NA
Mediana de TTDM (meses) (IC del 95%)	28,3 (24,0, 34,9)	16,2 (12,5, 21,1)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,53 (0,41, 0,68)		NA	
valor de p	p < 0,0001		NA	
TFST ^e				
Número de acontecimientos (%)	267 (56,1%)	169 (71,3%)	No informado	No informado
Mediana de TFST (meses) (IC del 95%)	21,0 (16,6, 25,5)	10,4 (8,3, 12,5)	NA	NA
HR (IC del 95%)	0,58 (0,47, 0,72)		NA	
valor de p	p < 0,0001		NA	
ORR ^f n (%) (IC del 95%)	133 (30,0%) (25,79%, 34,53%)	38 (17,8%) (12,95%, 23,65%)	NA	NA
valor de p	p < 0,001		NA	
Respuesta completa n (%)	8 (1,8%)	1 (0,5%)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	125 (28,2%)	37 (17,4%)	NA	NA
Mediana de DoR (meses) (IC del 95%)	NR (27,4, NR)	18,4 (6,7, 24,5)	NA	NA

^a Análisis primario de OS, PFS2 y un análisis actualizado de TTDM, TFST, ORR y DoR al corte de datos del 22 de marzo de 2018. Análisis primario de PFS al corte de datos del 13 de febrero de 2017.

^b Análisis de seguimiento de OS y PFS en el corte de datos del 11 de enero de 2021.

^c PFS2 se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la segunda progresión (definida según la práctica clínica local habitual) o fallecimiento.

^d La TTDM se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera fecha de metástasis a distancia o muerte en ausencia de metástasis a distancia. Metástasis a distancia se define como cualquier lesión nueva que está fuera del campo de radiación según RECIST v1.1 o comprobada por biopsia.

^e TFST se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de inicio de la primera terapia posterior después de la interrupción del tratamiento o la muerte.

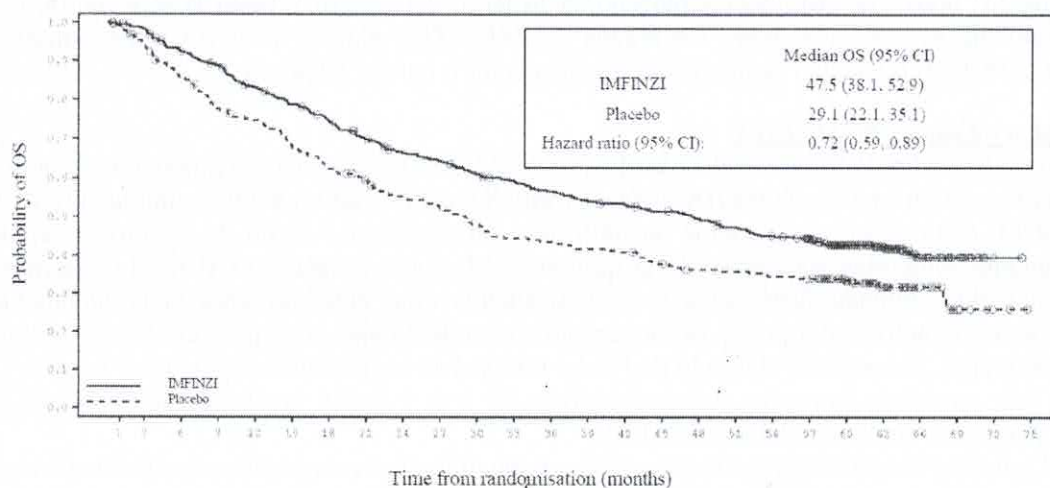
^f Basado en el subgrupo de población ITT con enfermedad medible al inicio según RECIST v1.1; IMFINZI (n = 443). Placebo (n = 213) evaluado entre 0 y 42 días después de la quimiorradiación concurrente y antes del inicio del fármaco del estudio.

NR: No Alcanzado

Las curvas de Kaplan-Meier para la OS y la PFS de análisis de seguimiento a 5 años se presentan en las figuras 3 y 4.

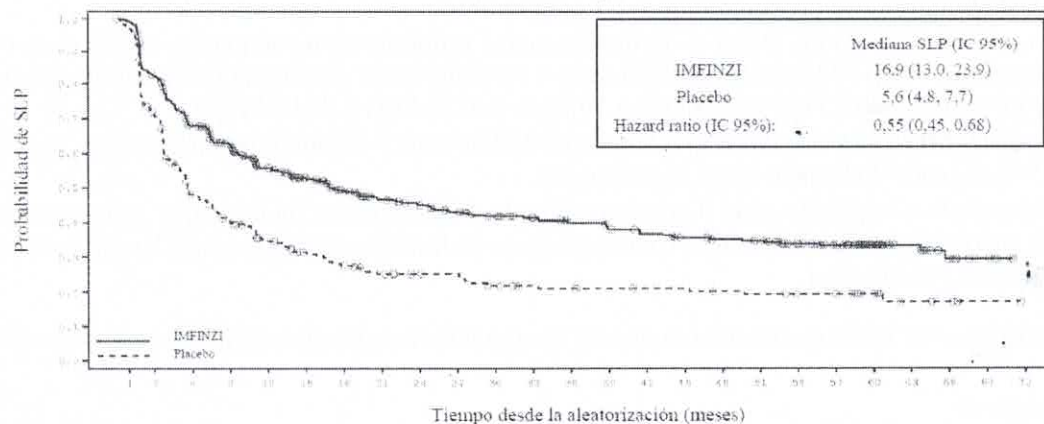
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la OS (DCO 11 Ene 2021)



Number of patients at risk																												
Month	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	125	116	10	99	97	93	91	83	78	77	74	72	56	33	16	7	2	0		

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la PFS (DCO 11 Ene Jan 2021)



Número de pacientes en riesgo																											
Mes	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	78
IMFINZI	476	377	304	267	210	190	165	147	137	128	119	110	103	97	92	85	81	78	67	57	34	22	11	5	0	0	0
Placebo	237	264	305	357	408	465	514	561	607	653	700	747	794	841	888	935	982	1029	1076	1123	1170	1217	1264	1311	1358	1405	1452

Las mejoras en la PFS y la OS a favor de los pacientes tratados con IMFINZI comparados con los que recibieron placebo se observaron de manera sistemática en todos los subgrupos predefinidos analizados. Los análisis de sensibilidad de OS y PFS demostraron un efecto del tratamiento consistente con el observado en el análisis primario.

Resultados comunicados por el paciente

Los síntomas, la funcionalidad y HRQoL referidos por los pacientes se recopilaban mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). El LC13 y C30 se evaluaron al inicio del ensayo, cada 4 semanas durante las primeras 8 semanas y, posteriormente, cada 8 semanas hasta el final del período de tratamiento o de la interrupción del fármaco del estudio debido a toxicidad o progresión de la enfermedad. El cumplimiento fue alto y muy similar entre los brazos de tratamiento con IMFINZI y placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Al inicio del ensayo, no se observaron diferencias en los síntomas, la funcionalidad y la HRQoL comunicados por los pacientes, entre los brazos de IMFINZI y placebo. A lo largo del ensayo y hasta la semana 48, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los brazos de IMFINZI y placebo respecto a los síntomas, a la funcionalidad y a la HRQoL (evaluada como una diferencia mayor o igual a 10 puntos).

NSCLC metastásico - Estudio POSEIDON

POSEIDON fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI con o sin tremelimumab en combinación con quimioterapia basada en platino. POSEIDON fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en 1013 pacientes con NSCLC metastásico sin mutación sensibilizante del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o aberraciones tumorales genómicas de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Los pacientes con NSCLC metastásico documentado histológica o citológicamente eran elegibles para el reclutamiento. Los pacientes no recibieron quimioterapia previa ni ningún otro tratamiento sistémico para el NSCLC metastásico. Antes de la aleatorización, se confirmó el estado de PD-L1 tumoral de los pacientes mediante el ensayo Ventana PD-L1 (SP263). Los pacientes tenían un estado funcional de 0 o 1 según la Organización Mundial de la Salud/Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG).

Se excluyeron del estudio a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria previa o activa documentada; metástasis cerebrales activas o no tratadas; antecedentes de inmunodeficiencia; administración de inmunosupresión sistémica en el plazo de los 14 días anteriores al inicio de IMFINZI o tremelimumab, excepto dosis fisiológica de corticosteroides sistémicos; tuberculosis activa o hepatitis B o C o infección por VIH; o pacientes que recibieron vacuna con virus vivos atenuados en el plazo de los 30 días anteriores o posteriores al inicio de IMFINZI o tremelimumab.

La aleatorización se estratificó por la expresión PD-L1 en células tumorales (TC) (TC \geq 50% frente a CT <50%), estadio de la enfermedad (estadio IVA frente a estadio IVB) e histología (no escamosa frente a escamosa).

Los pacientes fueron aleatorizados a una proporción de 1:1:1 para recibir:

- Brazo 1: 1500 mg de IMFINZI con 75 mg de tremelimumab y quimioterapia con platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de 1500 mg de IMFINZI cada 4 semanas como monoterapia. Se administró una quinta dosis de tremelimumab 75 mg en la semana 16 junto con la dosis 6 de IMFINZI.
- Brazo 2: 1500 mg de IMFINZI y quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia.
- Brazo 3: Quimioterapia con platino cada 3 semanas durante 4 ciclos como monoterapia. Los pacientes podían recibir 2 ciclos adicionales (un total de 6 ciclos después de la aleatorización), según las indicaciones clínicas, a criterio del investigador.

En los 3 brazos de tratamiento, los pacientes recibieron uno de los siguientes regímenes de quimioterapia basados en histología:

- NSCLC no escamoso
 - Pemetrexed 500 mg/m² con carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas, a menos que esté contraindicado por el investigador, se podía dar pemetrexed de mantenimiento.
- NSCLC escamoso
 - Gemcitabina 1.000 o 1.250 mg/m² los días 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 el día 1 cada 3 semanas
- NSCLC no escamoso y escamoso
 - Nab-paclitaxel 100 mg/m² los días 1, 8 y 15 con AUC 5-6 de carboplatino el día 1 cada 3 semana.

Tremelimumab se administró hasta un máximo de 5 dosis a menos que hubiera progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La terapia de mantenimiento con IMFINZI y pemetrexed basado en histología (cuando fuera aplicable) se continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de IMFINZI en monoterapia tras la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y obtenía un beneficio clínico, según lo determinado por el investigador. Los pacientes con progresión de la enfermedad durante la monoterapia con IMFINZI tuvieron la opción de recibir un nuevo tratamiento con 4 ciclos adicionales de tremelimumab junto con IMFINZI.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Las evaluaciones del tumor se realizaron en la semana 6 y la semana 12 desde la fecha de la aleatorización y, luego, cada 8 semanas hasta que se confirmó la progresión objetiva de la enfermedad. Las evaluaciones de supervivencia se realizaron cada 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los criterios de valoración primarios duales del estudio fueron PFS y OS para IMFINZI + quimioterapia con platino (Brazo 2) frente a la quimioterapia basada en platino en monoterapia (Brazo 3). Los criterios de valoración secundarios clave del estudio fueron la PFS y la OS para IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basada en platino (Brazo 1) frente a la quimioterapia basada en platino en monoterapia (Brazo 3). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la ORR y DoR. La PFS, ORR y DoR se evaluaron utilizando BICR de acuerdo con RECIST v. 1.1. En los análisis planificados de OS y PFS, con IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basada en platino (Brazo 1) frente a quimioterapia basada en platino (Brazo 3) cumplieron los límites de eficacia para los criterios de valoración de OS y PFS. Los resultados se resumen a continuación.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estuvieron en general bien equilibrados entre los brazos del estudio. Los datos demográficos basales de la población general del estudio fueron los siguientes: hombres (76,0%), edad ≥ 65 años (47,1%), blancos (55,9%), asiáticos (34,6%), negros o afroamericanos (2,0%), otros (7,6%), no hispanos o latinos (84,2%), fumadores o exfumadores (78,0%), y personas que no fumaron nunca (21,9%), OMS/ECOG PS0 (33,4%), OMS/ECOG PS1 (66,5%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: etapa IVA (50,0%), etapa IVB (49,6%), subgrupos histológicos de escamosos (36,9%), no escamosos (62,9%), expresión PD-L1 TC $\geq 50\%$ (28,8%), expresión PD-L1 TC $< 50\%$ (71,1%).

El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la OS en IMFINZI + tremelimumab + platino (Brazo 1) frente a la quimioterapia basada en platino en monoterapia (Brazo 3) [HR = 0,77 (IC del 95%: 0,650, 0,916), $p = 0,00304$]. IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basada en platino mostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la PFS frente a la quimioterapia basada en platino en monoterapia (Brazo 3) [HR = 0,72 (IC del 95%: 0,600, 0,860), $p = 0,00031$]. Ver Tabla 7 y Figuras 5 y 6.

Tabla 7 - Resultados de eficacia para el estudio POSEIDON

	Brazo 1: IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basa en platino (n=338)	Brazo 3: Quimioterapia basada en platino (n=337)
OS ^a		
Número de fallecimientos (%)	251 (74,3)	285 (84,6)
Mediana OS (meses) (95% IC)	14,0 (11,7, 16,1)	11,7 (10,5, 13,1)
HR (95% IC)	0,77 (0,650, 0,916)	
p-valor ^b	0,00304	
OS a 12 meses (%) (95% IC)	54,8 (49,3, 60,0)	49,1 (43,6, 54,4)
OS a 24 meses (%) (95% IC)	32,9 (27,9, 37,9)	22,1 (17,8, 26,8)
OS a 36 meses (%) (95% IC)	25,3 (20,8, 30,2)	13,3 (9,8, 17,4)
PFS ^a		
Número de eventos (%)	238 (70,4)	258 (76,6)
Mediana PFS (meses) (95% IC)	6,2 (5,0, 6,5)	4,8 (4,6, 5,8)
HR (95% IC)	0,72 (0,600, 0,860)	
p-valor ^b	0,00031	
PFS a 12 meses (%) (95% IC)	26,6 (21,7, 31,7)	13,1 (9,3, 17,6)
ORR n (%) ^c	130 (38,8)	81 (24,4)
Respuesta complete n (%)	2 (0,6)	0
Respuesta Parcial n (%)	128 (38,2)	81 (24,4)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Odds ratio (95% IC)	2,00 (1,428, 2,807)	
p-valor	< 0,001	
Mediana DoR (meses)	9,5	5,1
(95% IC)	(7,2, NR)	(4,4, 6,0)

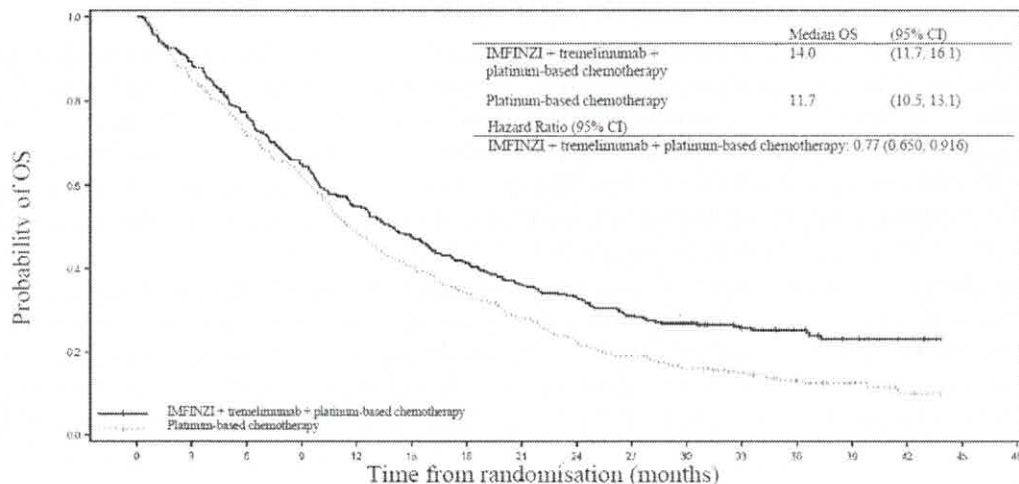
^a Los resultados de la PFS/OS se basan en análisis planificados que se produjeron 25/45 meses respectivamente después del inicio del estudio. Los límites para declarar la eficacia (PFS 0,00735, OS 0,00797 de 2 caras) fueron determinados por una función de gasto alfa de Lan-DeMets que se aproxima a un enfoque de O'Brien Fleming.

^b Valor de p bilateral basado en una prueba del rango logarítmico estratificada por PD-L1, histología y estadio de la enfermedad.

^c Respuesta objetiva confirmada.

NA = no alcanzada, IC = intervalo de confianza

Figura 5 – Curva de OS Kaplan-Meier

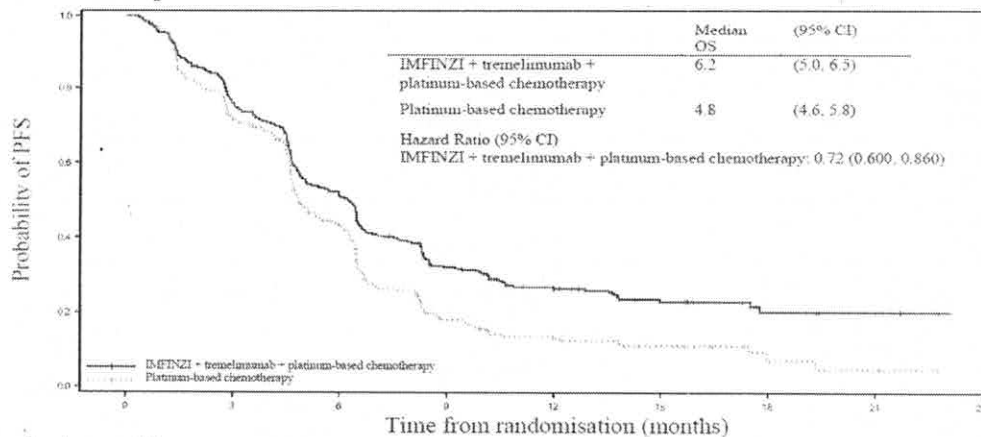


Number of patients at risk

Month

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

Figura 6 – Curva de PFS Kaplan-Meier



Number of patients at risk

Month

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
IMFINZI + tremelimumab + platinum-based chemotherapy	338	243	161	94	56	32	13	5	0
Platinum-based chemotherapy	337	219	121	43	23	12	3	2	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Análisis de subgrupos

Las mejoras en la OS y la PFS favorecen a los pacientes que recibieron IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia basada en platino en comparación con los que recibieron quimioterapia basada en platino sola, y se observaron de forma consistente en todos los subgrupos especificados previamente en función de las características demográficas y basales, el estado de los biomarcadores, la histología, la quimioterapia planificada y las características de la enfermedad. Se observó una excepción para la OS en el subgrupo de personas que no fumaron nunca. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

Resultados Informados Por los Pacientes

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) informados por los pacientes se recopilaron utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Ambos cuestionarios se administraron hasta la segunda progresión de la enfermedad (PFS2) o la muerte (lo que ocurriera primero). Al inicio del estudio, los síntomas informados por los pacientes, funcionamiento o las puntuaciones HRQoL fueron comparables entre los brazos del estudio. El cumplimiento general de EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-L13 fue del 73,0% y del 72,8% en el brazo de T + D + SoC y del 65,0% y el 64,8% en el brazo de quimioterapia SoC.

Retraso en el tiempo hasta el deterioro (TTD) de los síntomas, el funcionamiento y el estado de salud global/QoL: D+T+SoC prolongó la mediana de la TTD en los síntomas informados por los pacientes, el funcionamiento y el estado de salud global/QoL en comparación con SoC en monoterapia (ver Tablas 8 y 9). Se observaron diferencias nominalmente significativas en la TTD a favor de T + D + SoC en comparación con SoC en monoterapia para los dominios de interés especificados previamente de estado de salud global/QoL, funcionamiento físico y disnea (EORTC QLQ-LC13) (HR que varían de 0,75 a 0,78; valores nominales de $p < 0,05$).

Tabla 8: Mediana de tiempo hasta el deterioro del estado de salud global/QoL y de la función (EORTC QLQ-C30) ^a

Dominio PRO	Estadística	D+T+SoC (N=338)	SoC (N=337)
Estado de salud global QoL ^a	n ^b	319	318
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,3	5,6
	HR ^c (95% IC)	0,78 (0,631, 0,961)	
	p-valor ^d	0,021	
Físico ^a	n ^b	323	320
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,7	5,3
	HR ^c (95% IC)	0,75 (0,610, 0,920)	
	p-valor ^d	0,006	
Cognitivo	n ^b	323	318
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,6	5,8
	HR ^c (95% IC)	0,79 (0,644, 0,975)	
	p-valor ^d	0,028	
Rol	n ^b	314	304
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	6,6	4,8
	HR ^c (95% IC)	0,81 (0,664, 0,999)	
	p-valor ^d	0,049	
Emocional	n ^b	322	315
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,5	7,5
	HR ^c (95% IC)	0,87 (0,697, 1,082)	
	p-valor ^d	0,208	
Social	n ^b	320	314
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	6,4	5,7
	HR ^c (95% IC)	0,85 (0,687, 1,045)	
	p-valor ^d	0,120	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

^a Dominios de interés PRO especificados previamente

^b Cantidad de pacientes con un estado de salud global inicial/QoL o puntuación de función ≥ 10 que se incluyeron en el análisis del tiempo hasta el deterioro

^c Una razón de riesgos < 1 favorece D+T+SoC

^d Valores de p para el tiempo hasta el deterioro basados en la prueba del rango logarítmico-estratificada que ajusta para PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ frente a PDL1 $< 50\%$), histología (escamosa frente a no escamosa) y etapa de la enfermedad (etapa IVA frente a etapa IVB). No se ajustaron por multiplicidad.

Tabla 9: Mediana de tiempo hasta el deterioro de los síntomas (EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13) ^a

Dominio PRO	Estadística	D+T+SoC (N=338)	SoC (N=337)
Tos ^a	n ^b	302	295
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	9,7	8,8
	HR ^c (95% IC)	0,91 (0,722, 1,146)	
	p-valor ^d	0,418	
Disnea (QLQ-C30)	n ^b	310	301
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,9	6,7
	HR ^c (95% IC)	0,84 (0,678, 1,047)	
	p-valor ^d	0,123	
Disnea (QLQ-LC13) ^a	n ^b	325	316
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	5,4	3,6
	HR ^c (95% IC)	0,77 (0,635, 0,936)	
	p-valor ^d	0,009	
Dolor	n ^b	316	298
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,9	5,7
	HR ^c (95% IC)	0,70 (0,563, 0,862)	
	p-valor ^d	$< 0,001$	
Dolor torácico ^a	n ^b	319	309
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	10,0	8,6
	HR ^c (95% IC)	0,85 (0,681, 1,066)	
	p-valor ^d	0,163	
Dolor de brazo o hombro	n ^b	312	310
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,9	8,8
	HR ^c (95% IC)	0,93 (0,745, 1,161)	
	p-valor ^d	0,517	
Dolor de otras partes del cuerpo	n ^b	312	306
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	9,7	5,8
	HR ^c (95% IC)	0,74 (0,597, 0,921)	
	p-valor ^d	0,007	
Fatiga ^a	n ^b	317	314
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	3,7	2,8
	HR ^c (95% IC)	0,90 (0,746, 1,084)	
	p-valor ^d	0,272	
Insomnio	n ^b	311	301
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	8,3	5,8
	HR ^c (95% IC)	0,74 (0,598, 0,921)	
	p-valor ^d	0,007	
Disminución del apetito ^a	n ^b	308	305
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,2	7,0
	HR ^c (95% IC)	0,94 (0,754, 1,169)	
	p-valor ^d	0,570	
Constipación	n ^b	315	306
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	9,2	6,1

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Dominio PRO	Estadística	D+T+SoC (N=338)	SoC (N=337)
Diarrea	HR ^c (95% IC)	0,78 (0,627, 0,972)	
	p-valor ^d	0,026	
	n ^b	324	320
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	11,0	10,8
	HR ^c (95% IC)	1,00 (0,792, 1,260)	
Nauseas/vomito	p-valor ^d	0,986	
	n ^b	322	319
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	7,8	5,6
	HR ^c (95% IC)	0,81 (0,655, 0,994)	
	p-valor ^d	0,045	
Hemoptisis	n ^b	325	318
	Mediana del tiempo hasta el deterioro (meses)	17,8	11,4
	HR ^c (95% IC)	0,77 (0,598, 0,984)	
	p-valor ^d	0,036	

^a Dominios de interés PRO especificados previamente

^b Cantidad de pacientes con una puntuación de síntomas inicial ≤90 que se incluyeron en el análisis del tiempo hasta el deterioro

^c Una razón de riesgos <1 favorece D+T+SoC

^d Valores de p para el tiempo hasta el deterioro basados en la prueba del rango logarítmico estratificada que ajusta para PD-L1 (PD-L1 ≥50% frente a PD-L1 <50%), histología (escamosa frente a no escamosa) y etapa de la enfermedad (etapa IVA frente a etapa IVB). No se ajustaron por multiplicidad

NSCLC resecable - Estudio AEGEAN

AEGEAN fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y luego continuado como monoterapia con IMFINZI después de la cirugía, en pacientes con NSCLC resecable (estadio IIA para seleccionar Etapa IIIB [AJCC, 8.^a edición]). El estudio inscribió a pacientes no tratados previamente con NSCLC escamoso o no escamoso documentado y sin exposición previa a terapia inmunomediada, un estado funcional OMS/ECOG de 0 o 1 y al menos una lesión diana RECIST 1.1. Antes de la aleatorización, se confirmó el estado de expresión de PD-L1 del tumor en los pacientes mediante el ensayo Ventana PD-L1 (SP263).

El estudio excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa o previa documentada, o con uso de medicación inmunosupresora dentro de los 14 días de la primera dosis de durvalumab. La población de estudio para el análisis de eficacia (intención de tratar modificada [mITT]) excluyó a los pacientes con mutaciones conocidas de EGFR o reordenamientos de ALK.

La aleatorización se estratificó por estadio de la enfermedad (Estadio II frente a Estadio III) y por estado de expresión de PD-L1 (TC <1% vs TC ≥1%).

El estudio AEGEAN aleatorizó a 802 pacientes en una proporción de 1:1 para recibir IMFINZI perioperatorio (brazo 1) o placebo (brazo 2) en combinación con quimioterapia neoadyuvante. No se permitió el cruce entre los brazos del estudio. El análisis de eficacia se realizó en 740 pacientes de la población mITT.

- Brazo 1: IMFINZI 1500 mg + quimioterapia cada 3 semanas hasta 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas hasta 12 ciclos después de la cirugía
- Brazo 2: Placebo + quimioterapia cada 3 semanas hasta 4 ciclos antes de la cirugía, seguido de Placebo cada 4 semanas hasta 12 ciclos después de la cirugía.

Se realizó una evaluación del tumor RECIST 1.1 al inicio del estudio y al finalizar el período neoadyuvante (antes de la cirugía). La primera tomografía computarizada/resonancia magnética posquirúrgica del tórax y el abdomen (incluido todo el hígado y ambas glándulas suprarrenales) se obtuvo 5 semanas ± 2 semanas después de la cirugía y antes, pero lo más cerca posible del inicio de la terapia adyuvante. Luego se realizaron evaluaciones del tumor cada 12 semanas (en relación con la fecha de la cirugía) hasta la semana 48, cada 24 semanas (en relación con la fecha de la cirugía) hasta la semana 192 (aproximadamente 4 años) y luego cada 48 semanas (en relación con la fecha de la cirugía) posteriormente hasta que RECIST 1.1 definiera EP radiológica, retirada del consentimiento o muerte.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Se realizaron evaluaciones de supervivencia en los meses 2, 3 y 4 después de la interrupción del tratamiento y luego cada 2 meses hasta el mes 12, seguido de cada 3 meses.

Los criterios de valoración principales del estudio fueron la respuesta patológica completa (pCR) mediante una revisión patológica central ciega y la supervivencia libre de eventos (EFS) mediante una evaluación de revisión central independiente ciega (BICR). Los criterios de valoración secundarios clave fueron la respuesta patológica mayor (MPR) mediante una revisión patológica central ciega, la DFS mediante BICR y OS. Otros objetivos secundarios de eficacia incluidos fueron EFS (conjunto de análisis PD-L1-TC $\geq 1\%$), pCR (conjunto de análisis PD-L1-TC $\geq 1\%$) y resultados informados por el paciente (PRO).

En el análisis intermedio planificado de pCR, el estudio alcanzó su límite preespecificado para declarar significación estadística para pCR y MPR. Posteriormente, en el primer análisis intermedio planificado de la EFS, el estudio alcanzó su límite preespecificado para declarar significación estadística para la EFS.

Las características demográficas e iniciales de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los dos brazos del estudio (366 pacientes en el brazo 1 y 374 pacientes en el brazo 2 del conjunto mITT). Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad de la población para el análisis de eficacia (mITT) fueron los siguientes: hombres (71,6%), mujeres (28,4%), edad ≥ 65 años (51,6%), mediana de edad 65 años (rango: 30 a 88), OMS/ECOG PS 0 (68,4%), OMS/ECOG PS 1 (31,6), Blanco (53,6%), Asiático (41,5%), negro o afroamericano (0,9%), indio americano o nativo de Alaska (1,4%), otra raza (2,6%), hispano o latino (16,1%), no hispano ni latino (83,9%), fumadores actuales o ex fumadores (85,5%), nunca fumador (14,5%), histología escamosa (48,6%) e histología no escamosa (50,7%), estadio II (28,4%), estadio III (71,6%), expresión de PD-L1 estado TC $\geq 1\%$ (66,6%), estado de expresión de PD-L1 TC $< 1\%$ (33,4%). Los datos demográficos y las características iniciales de la población mITT fueron similares a los de la población ITT, excepto por la ausencia de pacientes con mutaciones conocidas de EGFR o reordenamientos de ALK.

En la población mITT hubo 295 (80,6%) pacientes en el Brazo 1 que se sometieron a cirugía con intención curativa en comparación con 302 (80,7%) pacientes en el Brazo 2. Hubo 284 (77,6%) pacientes en el Brazo 1 que completaron una cirugía con intención curativa en comparación con 287 (76,7%) pacientes en el Brazo 2.

El estado del margen de resección dentro de la población mITT que completó la cirugía fue (brazo 1 vs brazo 2):

- R0 (sin tumor residual): 94,7% vs. 91,3%
- R1 (tumor residual microscópico): 4,2% frente a 7,7%
- R2 (tumor residual macroscópico): 0,7% frente a 0,7%

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la EFS [HR = 0,68 (IC del 95%: 0,53; 0,88), $p = 0,003902$] del brazo de IMFINZI en comparación con el brazo de placebo. El estudio también demostró una mejora estadísticamente significativa y significativa en la pCR [diferencia en proporciones, 12,96% (IC del 95%: 8,67, 17,57)] del brazo de IMFINZI en comparación con el brazo de placebo. Los datos de supervivencia general (OS) no estaban completos en el momento del análisis de la SSC. Consulte la Tabla 10 y la Figura 7.

En el análisis primario (preespecificado) de EFS (DCO: 10 de noviembre de 2022), con una madurez del 31,9% y un seguimiento medio de EFS en pacientes censurados de 11,7 meses, el estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en el brazo de IMFINZI en comparación con el brazo de placebo [HR = 0,68 (IC del 95%: 0,53, 0,88), $p = 0,003902$].

En el análisis actualizado (preespecificado) de la EFS (DCO: 10 de mayo de 2024), la mediana de seguimiento de la EFS en los pacientes censurados fue de 25,9 meses. En este análisis, la DFS no fue estadísticamente significativa; sin embargo, se observó una tendencia a una mejoría de la DFS a favor del brazo IMFINZI [HR = 0,66 (IC del 95%: 0,47, 0,92)]. No se evaluó formalmente la significación estadística de la OS; sin embargo, se observó una tendencia a una mejoría de la OS a favor del brazo IMFINZI [HR = 0,89 (IC del 95%: 0,70, 1,14)].

Tabla 10: Resultados de Eficacia para el Estudio AEGEAN (mITT)

	IMFINZI + quimioterapia (N=366)	Placebo + quimioterapia (N = 374)
EFS ^{a,b,c}		
Número de eventos, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
Mediana EFS (95% IC) (meses)	NR (42,3, NR)	30 (20,6, NR)
EFS a 12 meses, % (95% IC)	73,3 (68,1, 77,7)	64,1 (58,7, 69,0)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

EFS a 24 meses, % (95% IC)	65,0 (59,4, 70,0)	54,4 (48,7, 59,6)
Cociente de riesgo (95% IC)	0,69 (0,55, 0,88)	
pCR ^{a,c,e}		
Número de pacientes con respuesta	63	16
Tasa de respuesta, % (95% IC)	17,21 (13,49, 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Diferencia en proporciones, % (95% IC)	12,96 (8,67, 17,57)	
MPR ^{a,d,e}		
Número de pacientes con respuesta	122	46
Tasa de respuesta, % (95% IC)	33,33 (28,52, 38,42)	12,30 (9,15, 16,06)
Diferencia en proporciones, % (95% IC)	21,03 (15,14, 26,93)	

^a Los resultados se basan en el análisis EFS actualizado (preespecificado) (DCO: 10 de mayo de 2024) y el análisis final de pCR/MPR (DCO: 10 de noviembre de 2022).

^b Según un análisis EFS primario (preespecificado) (DCO: 14 de noviembre de 2022) con un 31,9% de madurez de EFS, el EFS fue estadísticamente significativo ($p = 0,003902$) en comparación con un nivel de significancia del 0,9899%.

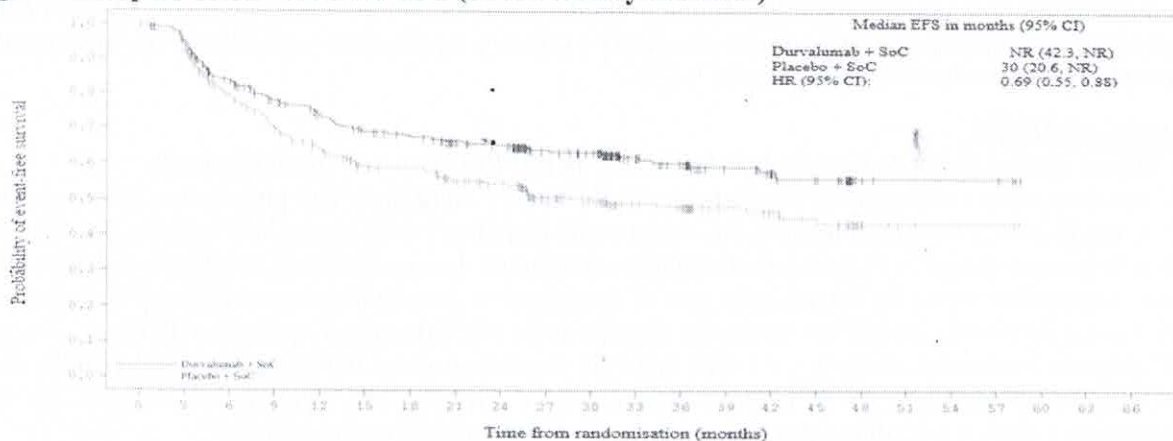
^c Con base en un análisis provisional de pCR preespecificado (DCO: 14 de enero de 2022) en $n = 402$, la tasa de pCR fue estadísticamente significativa ($p = 0,000036$) en comparación con el nivel de significancia del 0,0082%.

^d Según un análisis intermedio de MPR preespecificado (DCO: 14 de enero de 2022) en $n = 402$, la tasa de MPR fue estadísticamente significativa ($p = 0,000002$) en comparación con un nivel de significancia del 0,0082%.

^e El valor-p bilateral para pCR y MPR se calculó basado en una prueba CMH estratificada. El valor-p bilateral para EFS se calculó basándose en una prueba de rango logarítmico estratificada. Los factores de estratificación incluyen PD-L1 y el estadio de la enfermedad.

El límite para declarar significación estadística para cada uno de los criterios de valoración de eficacia se determinó mediante una función de gasto alfa de Lan-DeMets que se aproxima a un enfoque de O'Brien Fleming (EFS = 0,9899%, pCR = 0,0082%, MPR = 0,0082%, bilateral).

Figure 7: Kaplan-Meier Curve of EFS (DCO: 10 mayo de 2024)



Number of patients at risk

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

Análisis de subgrupos

La mejora en la EFS y la pCR que favorecieron a los pacientes del Brazo 1 en comparación con los pacientes del Brazo 2 se observó de manera consistente en subgrupos preespecificados según las características demográficas y basales de la enfermedad, la histología y la quimioterapia planificada.

Resultados informados por el paciente (PRO)

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HROoL) informados por los pacientes se recopilaron mediante el EORTC QLQ-C30, el EORTC QLQ-LC13 complementario y el PGIS exploratorio, EQ-5D-5L y PRO-CTCAE. Estos cuestionarios se administraron antes de la discusión sobre la progresión de la enfermedad y la dosificación y se recopilaron los meses 1, 2, 3 y 6 después de la última dosis. Las tasas de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

cumplimiento general fueron altas al inicio del tratamiento neoadyuvante (> 90%) en el brazo de IMFINZI en combinación con quimioterapia y en el brazo de placebo en combinación con quimioterapia.

En general, los datos de PRO/HRQoL fueron similares entre los brazos de tratamiento durante todo el período neoadyuvante. La proporción de pacientes con una mejora clínicamente significativa (cambio ≥ 10 puntos) en EORTC QLQ-C30 GHS/QoL fue similar durante el período neoadyuvante (informada por aproximadamente una cuarta parte de los pacientes en ambos brazos de tratamiento). Se observaron cambios clínicamente significativos (≥ 10 puntos desde el inicio) en sólo dos escalas: empeoramiento de la fatiga (EORTC QLQ-C30) en el brazo D + CTx (12,57 puntos [D + CTx] vs 8,50 puntos [placebo + CTx]) y disminución tos (EORTC QLQ-LC13) en el brazo de placebo + CTx (-9,26 puntos [D + CTx] vs -11,60 puntos [placebo + CTx]).

Durante el período adyuvante, todos los instrumentos PRO (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D/EQ-VAS, PGIS y PRO-CTCAE) se administraron al inicio del tratamiento adyuvante; el EORTC QLQ-C30 y el PRO-CTCAE se administraron cada 4 semanas, y el PGIS se administró en las semanas 20 y 44 del tratamiento adyuvante. Las tasas de cumplimiento fueron altas (> 81%) en ambos brazos al inicio del tratamiento adyuvante para todos los instrumentos PRO. En el caso de los instrumentos administrados después del inicio del tratamiento adyuvante, las tasas de cumplimiento se mantuvieron altas durante todo el período adyuvante y fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

En general, los datos de PRO/HRQoL fueron generalmente similares entre los brazos de tratamiento durante el período adyuvante. Las proporciones de pacientes con una mejoría significativa (definida como una mejoría ≥ 10 puntos) en EORTC QLQ-C30 GHS/QoL fueron similares durante el período adyuvante.

El PRO/HRQoL al inicio del tratamiento adyuvante se mantuvo o mejoró ligeramente (numéricamente) durante el período adyuvante para ambos brazos de tratamiento. La proporción de pacientes con un deterioro clínicamente significativo (definido como un empeoramiento ≥ 10 puntos) fue pequeña (en su mayoría < 20%) en GHS/QoL y dominios funcionales durante el período adyuvante y similar en ambos brazos de tratamiento, excepto para GHS/QoL en el que la proporción de pacientes en el brazo D + CTx con un deterioro significativo fue ligeramente (numéricamente) mayor que los del brazo placebo + CTx.

SCLC - Estudio ADRIATIC

ADRIATIC fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI con o sin tremelimumab.

ADRIATIC fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 730 pacientes con LS-SCLC confirmado histológicamente o citológicamente (estadios I a III según la 8ª edición del AJCC) que no habían progresado luego de la quimiorradioterapia concurrente. Los pacientes en estadio I o II debían ser médicamente inoperables, según lo determinado por el investigador. Los pacientes completaron 4 ciclos de quimiorradioterapia definitiva con platino, 60-66 Gy una vez al día (QD) durante 6 semanas o 45 Gy dos veces al día (BID) durante 3 semanas, entre 1 y 42 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio. La radioterapia craneal profiláctica (PCI) podía administrarse a criterio del investigador después de la quimiorradioterapia y entre 1 y 42 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.

Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad autoinmune activa o documentada dentro de los 5 años previos al inicio del estudio; antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa; antecedentes de neumonitis de grado ≥ 2 , tuberculosis activa, hepatitis B o C, o infección por VIH, y pacientes con enfermedad pulmonar intersticial activa. También se excluyó a pacientes con SCLC de histología mixta NSCLC.

La aleatorización se estratificó por estadio (I/II versus III) y recepción de PCI (sí versus no). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir:

- Brazo 1: IMFINZI 1500 mg + placebo cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas.
- Brazo 2: Placebo + un segundo placebo cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de un placebo cada 4 semanas.
- Brazo 3: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas.

Una vez que 600 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los tres brazos, los pacientes posteriores fueron asignados aleatoriamente 1:1 al brazo 1 o 2, y recibieron IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas o placebo cada 4 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, hasta una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas durante las primeras 72 semanas, luego cada 12 semanas hasta las 96 semanas y, posteriormente, cada 24 semanas.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estuvieron bien equilibrados entre los brazos de estudio. Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad de los brazos IMFINZI y placebo fueron los siguientes: varones (69,1%), edad ≥ 65 años (39,2%), blancos (50,4%), negros o afroamericanos (0,8%), asiáticos (47,5%), otros (1,3%), hispanos o latinos (4,2%), fumadores actuales (22,3%), exfumadores (68,5%), nunca fumadores (9,2%), OMS/ECOG PS 0 (48,7%), OMS/ECOG PS 1 (51,3%), estadio I (3,6%), estadio II (9,1%), estadio III (87,4%).

Antes de la aleatorización, todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino (66,2% cisplatino-etopósido, 33,8% carboplatino-etopósido); el 72,1% recibió radioterapia una vez al día (el 92,4% recibió ≥ 60 - ≤ 66 Gy una vez al día); el 27,9% recibió radioterapia dos veces al día (el 96,6% recibió 45 Gy dos veces al día) y el 53,8% recibió radioterapia craneal profiláctica (PCI). La respuesta a la CRT fue la siguiente: respuesta completa (12,3%), respuesta parcial (73,8%) y enfermedad estable (14,0%).

Los criterios de valoración primarios duales principales del estudio fueron la OS y la PFS con IMFINZI frente a placebo. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la ORR con IMFINZI frente a placebo. La PFS y ORR se evaluaron mediante el BICR según RECIST v1.1.

En un análisis intermedio planificado, el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la OS con IMFINZI en comparación con placebo [HR = 0,73 (IC del 95%: 0,569, 0,928), $p = 0,01042$]. El estudio también demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la PFS con IMFINZI en comparación con placebo [HR = 0,76 (IC del 95%: 0,606, 0,950), $p = 0,01608$]. Véase la Tabla 11 y las Figuras 8 y 9.

Tabla 11: Resultados de Eficacia para el estudio ADRIATIC.

	Brazo 1: IMFINZI (n=264)	Brazo 2: Placebo (n=266)
OS^a		
Número de muertes (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
Mediana de PFS (meses) (95% IC)^b	55,9 (37,3, NR)	33,4 (25,5, 39,9)
HR (95% IC) ^c	0,73 (0,569, 0,928)	
Valor-p ^d	0,01042	
OS a los 24 meses (%) (95% IC)^b	68,0 (61,9, 73,3)	58,5 (52,3, 64,3)
OS a los 36 meses (%) (95% IC)^b	56,5 (50,0, 62,5)	47,6 (41,3, 53,7)
PFS^c		
Número de eventos (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
Mediana de PFS (meses) (95% IC)^b	16,6 (10,2, 28,2)	9,2 (7,4, 12,9)
HR (95% IC) ^c	0,76 (0,606, 0,950)	
Valor-p ^d	0,01608	
PFS a los 18 meses (%) (95% IC)^b	48,8 (42,2, 55,0)	36,1 (29,9, 42,2)
PFS a los 24 meses (%) (95% IC)^b	46,2 (39,6, 52,5)	34,2 (28,2, 40,3)
ORR^c		
ORR^g n(%)	53/175 (30,3)	54/169 (32,0)
Respuesta completa n(%)	5 (2,9)	4 (2,4)
Respuesta parcial (%)	48 (27,4)	50 (29,6)
Odds ratio (95% IC)	-1,2 (-11,0, 8,5)	
Mediana de DoR^{b,e} (meses) (95% IC)	33,0 (22,4, NR)	27,7 (9,6, NR)
Proporción de pacientes en respuesta a los 12 meses ^{b,e} (%) (95% IC)	73,7 (59,0, 83,8)	60,3 (44,5, 72,9)
Proporción de pacientes en respuesta a los 18 meses ^{b,e} (%) (95% IC)	71,5 (56,6, 82,0)	55,2 (39,4, 68,5)

^a La mediana de la duración del seguimiento de la OS en pacientes censurados fue de 37,19 meses en el brazo IMFINZI y de 37,24 meses en el brazo placebo.

^b Calculado mediante la técnica de Kaplan-Meier. El IC para la mediana se obtuvo con base en el método de Brookmeyer-Crowley.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

^c El análisis de HR se realizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado y el valor p bilateral se basa en una prueba de orden rango logarítmico estratificada; ambos se ajustan por la recepción de PCI.

^d El valor p se basa en los resultados del análisis provisional planificado previamente. Con base en un límite de tipo O'Brien Fleming de la función de gasto alfa de Lan-DeMets y el número real de eventos observados, el límite para declarar la significación estadística para la OS fue de 0,01679 para un alfa general del 4,5% y para la PFS fue de 0,02805 para un alfa general del 5% (Lan and DeMets 1983).

^e Evaluado por BICR según RECIST v1.1.

^f El análisis de HR se realizó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado y el valor p bilateral se basa en una prueba de rango logarítmico estratificada; ambos se ajustan según el estadio TNM y la recepción de PCI.

^g Basado en el subgrupo del conjunto de análisis completo con enfermedad medible al inicio según RECIST v1.1: IMFINZI (n=175), placebo (n=169).

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de OS para IMFINZI vs. Placebo

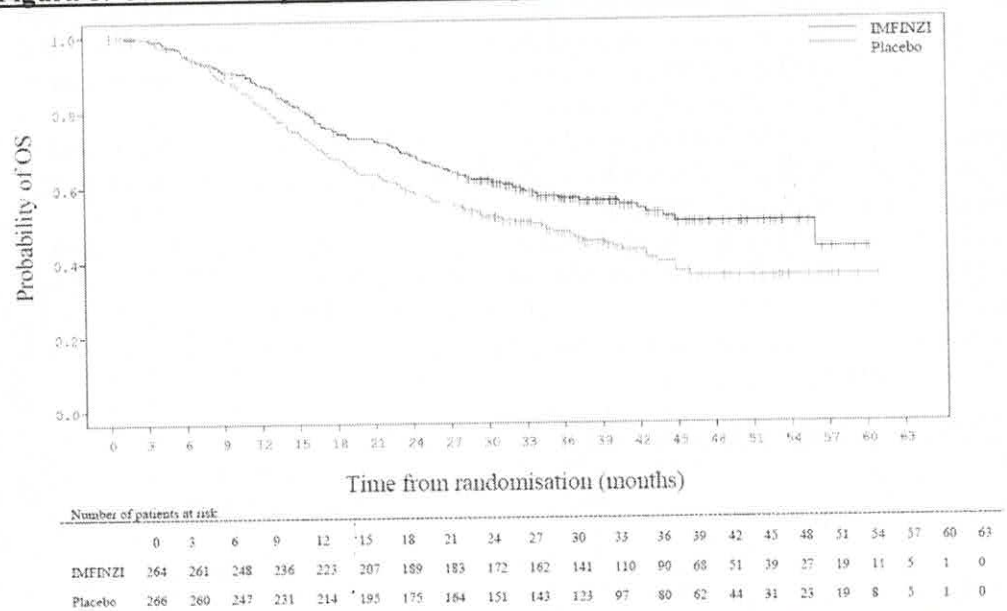
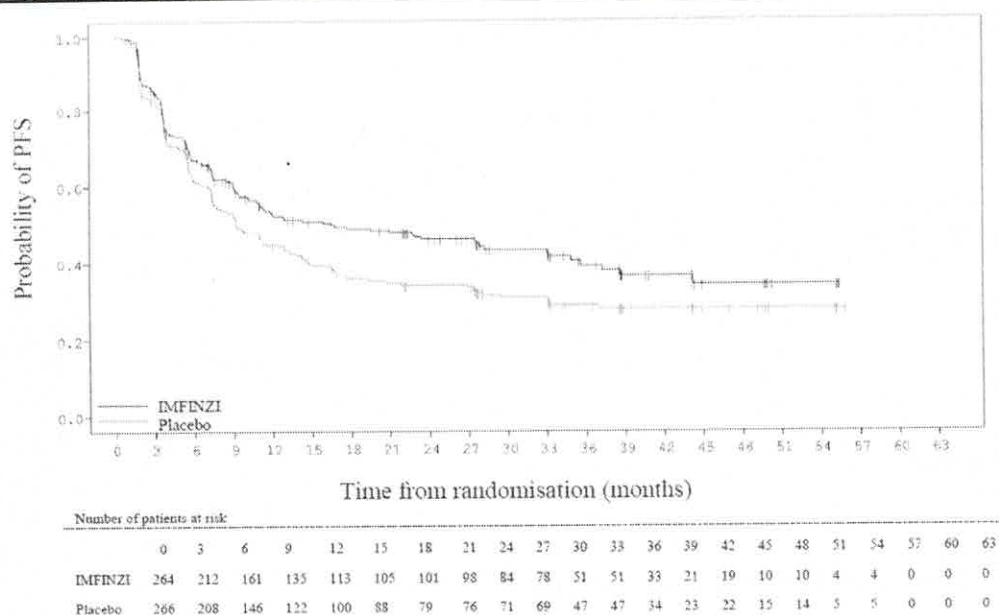


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier de PFS para IMFINZI vs. Placebo



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Las mejoras en la OS y la PFS a favor de los pacientes que recibieron IMFINZI en comparación con los que recibieron placebo fueron generalmente consistentes entre los subgrupos predefinidos analizados.

Resultados informados por los pacientes

El funcionamiento físico, los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) informados por los pacientes se recopilaron mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Las puntuaciones de LC13 y C30 se evaluaron al inicio, semanalmente durante las primeras 8 semanas (solo LC13, C30 se evaluó cada 4 semanas), y posteriormente cada 4 semanas hasta la finalización del tratamiento o la interrupción del fármaco del estudio por toxicidad o progresión de la enfermedad. Al inicio, el funcionamiento físico y los síntomas informados por los pacientes fueron comparables entre los brazos de IMFINZI y placebo.

Durante todo el estudio hasta la semana 48, no hubo diferencias clínicamente significativas entre los brazos IMFINZI y placebo en los síntomas, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud (evaluada por una diferencia mayor o igual a 10 puntos).

SCLC - Estudio CASPIAN

CASPIAN fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI con o sin tremelimumab en combinación con etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino. CASPIAN era un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico en 805 pacientes con ES-SCLC sin tratamiento previo con un Estado de Desempeño OMS/ECOG de 0 o 1, indicados para recibir un régimen de quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea para el SCLC, con una esperanza de vida ≥ 12 semanas, al menos 1 lesión objetivo según la RECIST 1.1 y una función normal de órganos y médula ósea. Fueron elegibles los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de radioterapia de tórax, antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa, trastornos autoinmunitarios que incluyen el síndrome paraneoplásico (PNS), trastornos autoinmunitarios o inflamatorios activos o previamente documentados, uso de inmunodepresores sistémicos dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento, excepto una dosis fisiológica corticoesteroides sistémicos, tuberculosis activa o infección activa por hepatitis B o C o VIH, o pacientes que recibieron una vacuna con virus vivo atenuado dentro de los 30 días anteriores o posteriores al inicio de la administración de IMFINZI. La aleatorización se estratificó por la terapia planificada basada en platino en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir:

- Brazo 1: 1500 mg de IMFINZI + 75 mg de tremelimumab + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino.
- Brazo 2: 1500 mg de IMFINZI + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino.
- Brazo 3: Ya sea carboplatino (AUC 5 o 6 mg/mL/min) o cisplatino (75-80 mg/m²) el día 1 y etopósido (80-100 mg/m²) por vía intravenosa los días 1, 2 y 3 de cada ciclo de 21 días por 4-6 ciclos.

En el caso de los pacientes asignados aleatoriamente al Brazo 1 y 2, el etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino estuvo restringido a 4 ciclos en un programa de administración cada 3 semanas posterior a la aleatorización. La monoterapia con IMFINZI continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitió la administración de monoterapia con IMFINZI más allá de la progresión de la enfermedad en caso de que el paciente se encontrara clínicamente estable y según lo determinado por el investigador obtendría un beneficio clínico.

A los pacientes asignados aleatoriamente al Brazo 3 se les permitió recibir un total de hasta 6 ciclos de etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino. Después de completar la quimioterapia se permitió la administración de irradiación craneana profiláctica (PCI) solo en el Brazo 3 y a discreción del investigador.

Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales en la Semana 6 y Semana 12 desde la fecha de aleatorización, y entonces cada 8 semanas hasta la confirmación de una progresión objetiva de la enfermedad. Evaluaciones de la supervivencia se realizaron cada 2 meses luego de la discontinuación del tratamiento.

Las variables principales del estudio eran Supervivencia Total (OS) con IMFINZI + quimioterapia (Brazo 2) vs. solo quimioterapia (Brazo 3) e IMFINZI + tremelimumab + quimioterapia (Brazo 1) vs. solo quimioterapia (Brazo 3). La variable secundaria clave era la supervivencia sin progresión (PFS). Otras variables secundarias fueron la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR), OS y PFS, y los Resultados reportados por el paciente (PRO). La PFS y ORR se determinaron usando las Evaluaciones del investigador de acuerdo con la RECIST v1.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

En un análisis (primario) intermedio planificado, IMFINZI + quimioterapia (Brazo 2) vs. quimioterapia (Brazo 3) cumplió con el límite de eficacia de la variable principal de OS. A continuación, se resumen los resultados. Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos brazos del estudio (268 pacientes en el Brazo 2 y 269 pacientes en el Brazo 3). Los datos demográficos basales de la población total del estudio eran los siguientes: hombres (69,9%), edad ≥ 65 años (39,6%), mediana de la edad 63 años (rango: 28 a 82 años), blancos (83,8%), asiáticos (14,5%), negros o afroamericanos (0,9%), otros (0,6%), no hispanos o latinos (96,1%), fumador o exfumador (93,1%), nunca fumó (6,9%), OMS/ECOG PS 0 (35,2%), OMS/ECOG PS 1 (64,8%), Estadío IV 90,3%, 24,6% de los pacientes recibieron cisplatino y 74,1% de los pacientes recibió carboplatino. En el Brazo 3, el 56,8% de los pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia y 7,8% de los pacientes recibió PCI.

Al análisis primario el estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante en la OS con IMFINZI + quimioterapia (Brazo 2) comparado con quimioterapia sola (Brazo 3) [HR=0,73 (IC del 95%: 0,591; 0,909), $p = 0,0047$]. IMFINZI + quimioterapia demostró una mejoría en la PFS comparado con la quimioterapia sola [HR=0,78 (IC del 95%: 0,645; 0,936) valor p nominal=0,0078].

En el análisis de seguimiento a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 39,3 meses, IMFINZI + etopósido + platino (brazo 2) frente a etopósido + platino (brazo 3) continuaron demostrando una mejora sostenida en la OS. Los resultados se presentan en la Tabla 12, Figura 10 y Figura 11.

Tabla 12. Resultados de eficacia para el estudio CASPIAN

	Análisis Primario ^a		Análisis de seguimiento a largo plazo ^b	
	Brazo 2: IMFINZI + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=268)	Brazo 3: etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=269)	Brazo 2: IMFINZI + etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=268)	Brazo 3: etopósido y ya sea carboplatino o cisplatino (n=269)
OS				
Número de fallecimientos (%)	155 (57,8)	181 (67,3)	221 (82,5)	248 (92,2)
Mediana de la OS (meses) (IC del 95%)	13,0 (11,5; 14,8)	10,3 (9,3; 11,2)	12,9 (11,3; 14,7)	10,5 (9,3; 11,2)
HR (IC del 95%) ^c	0,73 (0,591; 0,909)		0,71 (0,595; 0,858)	
valor p ^d	0,0047			
OS a los 12 meses (%) (IC del 95%)	53,7 (47,4; 59,5)	39,8 (33,7; 45,8)	52,8 (46,6; 58,5)	39,3 (33,4; 45,1)
OS a los 18 meses (%) (IC del 95%)	33,9 (26,9; 41,0)	24,7 (18,4; 31,6)	32,0 (26,5; 37,7)	24,8 (19,7; 30,1)
OS a los 24 meses (IC del 95%)	NA	NA	22,9 (18,1; 28,2)	13,9 (10,1; 18,4)
OS a los 36 meses (IC del 95%)	NA	NA	17,6 (13,3; 22,4)	5,8 (3,4; 9,1)
PFS				
Número de eventos (%)	226 (84,3)	233 (86,6)	NA	NA
Mediana de la PFS (meses) (IC del 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)	NA	NA
HR (IC del 95%) ^d	0,78 (0,645; 0,936)		NA	
valor p ^e	0,0078		NA	
PFS a los 6 meses (%) (IC del 95%)	45,4 (39,3; 51,3)	45,6 (39,3; 51,7)	NA	NA
PFS a los 12 meses (%) (IC del 95%)	17,5 (13,1; 22,5)	4,7 (2,4; 8,0)	NA	NA
ORR n (%) ^f	182 (67,9)	155 (57,6)	NA	NA
Respuesta completa n (%)	6 (2,2)	2 (0,7)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	176 (65,7)	153 (56,9)	NA	NA
Odds ratio (IC del 95%) ^g	1,56 (1,095; 2,218)		NA	
valor p ^e	0,0136		NA	
Mediana de la DoR (meses) (IC del 95%) ^a	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)	NA	NA
DoR a los 12 meses (%) ^f	22,7	6,3	NA	NA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

^a Análisis primario de OS, PFS, ORR y DoR al corte de datos el 11 de marzo de 2019.

^b Análisis de supervivencia a largo plazo al corte de datos el 22 de marzo de 2021. No se recopilaron datos RECIST en esta DCO de seguimiento.

^c El análisis se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos estratificados, ajustando la terapia con platino planificada en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) y utilizando las pruebas de rangos del enfoque de asociación.

^d Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite tipo O'Brien Fleming con el número real de eventos observados, el límite para declarar significancia estadística es 0,0178 (Lan and DeMets 1983).

^e Valor-p nominal. PFS se incluyó en la jerarquía del Procedimiento de prueba múltiple (MTP) en el segundo nivel. No se pudo probar dentro del MTP ya que se requería que tanto el brazo 1 como el brazo 2 alcanzaran significación estadística antes de pasar a PFS. La ORR no se incluyó en el PPM.

^f Respuesta objetiva confirmada

^g El análisis se realizó mediante un modelo de regresión logística que se ajustaba a la terapia con platino planificada en el ciclo 1 (carboplatino o cisplatino) con un IC del 95% calculado según el perfil de probabilidad.

Figura 10. Curva Kaplan-Meier de OS (DCO 22 Marzo 2021)

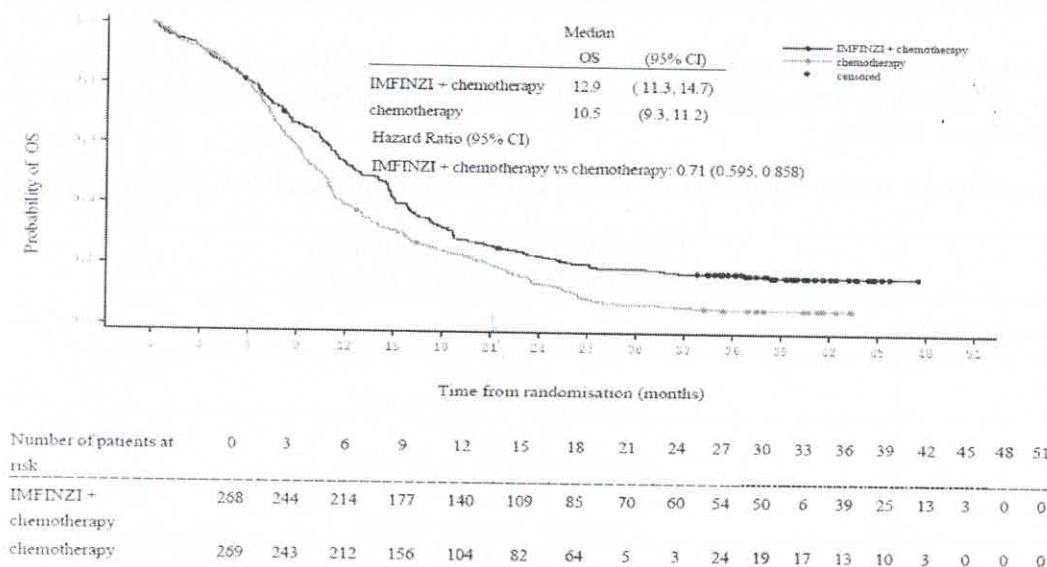
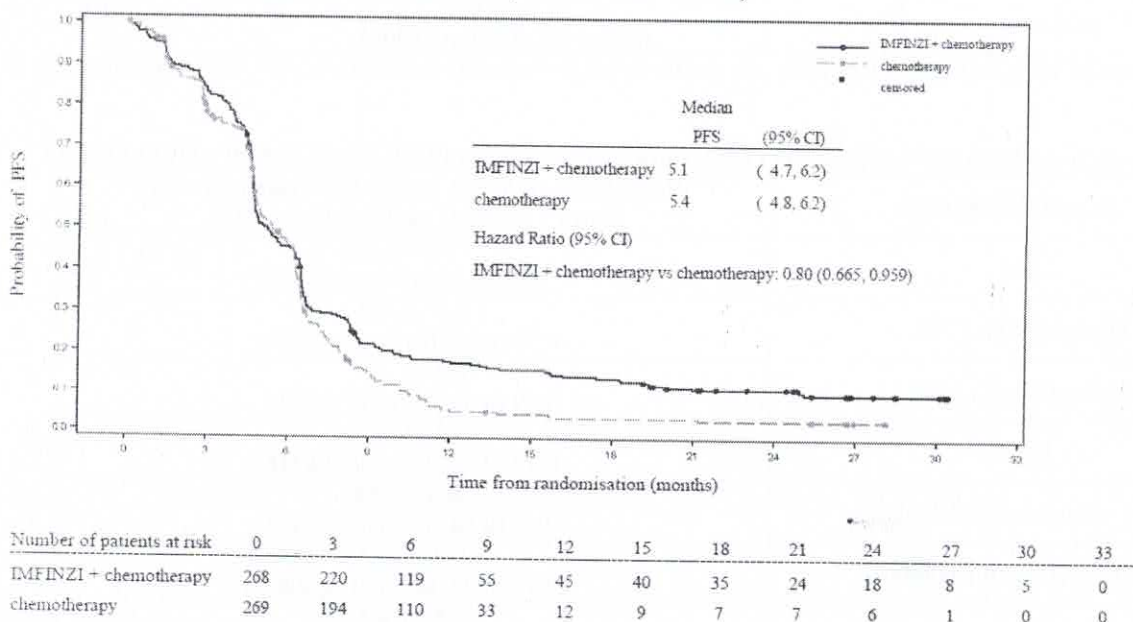


Figura 11. Curva Kaplan-Meier de PFS (DCO 27 Ene 2020)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Análisis de subgrupo

Las mejorías en la OS a favor de los pacientes que reciben IMFINZI + quimioterapia comparado con aquellos que reciben solo quimioterapia se observaron de manera constante en todos los subgrupos preespecificados basado en datos demográficos, región geográfica, uso de carboplatino o cisplatino y características de la enfermedad.

Resultados informados por el paciente

Los síntomas, la función y la HRQoL informados por los pacientes se recopilaron utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13). Ambos cuestionarios se administraron hasta la segunda progresión de la enfermedad (PFS2) o la muerte (lo que ocurriera primero). Al inicio del estudio, los síntomas, el funcionamiento o las puntuaciones de HRQoL informados por los pacientes fueron comparables entre los brazos del estudio. El cumplimiento fue del 60% o más durante 84 semanas en el brazo de IMFINZI + quimioterapia y 20 semanas en el brazo de quimioterapia sola.

Retraso en el tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas, el funcionamiento y el estado general de salud/QoL:

IMFINZI + quimioterapia demostró una mejoría en el retardo del tiempo hasta el deterioro en un amplio rango de síntomas reportados por el paciente, funcionamiento y estado general de salud/QoL comparado con la quimioterapia sola (ver las Tablas 13 y 14).

Tabla 13: Retraso en la mediana del tiempo hasta el deterioro del estado general de salud/QoL y funcionamiento (EORTC QLQ-C30) ^a

	Tiempo hasta el deterioro (meses) Brazo 2 (N=261) vs. Brazo 3 (N=260)
Estado general de salud/QoL	8,4 vs. 7,2 0,81 (0,63; 1,05); p=0,1166
Físico	8,5 vs. 6,5 0,75 (0,58; 0,97); p=0,0276
Cognitivo	8,4 vs. 6,0 0,61 (0,47; 0,78); p=<0,00001
Rol	7,4 vs. 5,9 0,71 (0,55; 0,90); p=0,0059
Emocional	12,9 vs. 7,3 0,61 (0,46; 0,80); p=0,0003
Social	7,6 vs. 6,2 0,70 (0,55; 0,90); p=0,0048

^a valores p para el tiempo hasta el deterioro basado en una prueba de rango logarítmico estratificada y no fueron ajustados para la multiplicidad

Tabla 14: Retraso en la mediana del tiempo hasta el deterioro de los síntomas (EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13) ^a

Escala de síntomas	Retardo en el tiempo hasta el deterioro (meses) Brazo 2 (N=261) vs. Brazo 3 (N=260)
Tos	9,3 vs. 7,7 0,78 (0,60; 1,03); p=0,0747
Disnea (QLQ- C30)	9,0 vs. 7,4 0,75 (0,57; 0,99); p=0,0406
Disnea (QLQ- LC13)	6,5 vs. 5,5 0,79 (0,63; 1,01); p=0,0578
Dolor	7,8 vs. 6,7 0,79 (0,62; 1,02); p=0,0718
Dolor torácico	10,6 vs. 7,8 0,76 (0,58; 1,00); p=0,0464
Dolor en el brazo u hombro	9,9 vs. 7,5 0,70 (0,54; 0,92); p=0,0088
Dolor en otras partes del cuerpo	7,8 vs. 6,4 0,72 (0,56; 0,92); p=0,0096

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Fatiga	5,5 vs. 4,3 0,82 (0,65; 1,03); p=0,0835
Insomnio	8,6 vs. 7,3 0,75 (0,57; 0,98); p=0,0349
Pérdida del apetito	8,3 vs. 6,6 0,70 (0,54; 0,90); p=0,0054
Estreñimiento	11,1 vs. 7,3 0,65 (0,50; 0,86); p=0,0018
Diarrea	14,6 vs. 7,7 0,59 (0,44; 0,77); p=0,0002
Náuseas/vómitos	8,4 vs. 6,6 0,80 (0,63; 1,03); p=0,0809
Hemoptisis	18,3 vs. 10,5 0,64 (0,47; 0,88); p=0,0049

^a valores p para el tiempo hasta el deterioro basado en una prueba de rango logarítmico estratificada y no fueron ajustados para la multiplicidad

Cambio respecto de la situación basal en los síntomas de cáncer pulmonar durante 12 meses (modelo mixto para mediciones repetidos):

IMFINZI + quimioterapia mejoró la pérdida del apetito mediante la demostración de una diferencia estadísticamente significativa en el cambio promedio respecto de la situación basal versus quimioterapia sola durante el período total de tiempo desde la aleatorización hasta los 12 meses (Diferencia estimada promedio -4,5; IC del 99%: -9,04; -0,04; p=0,009). Ambos brazos de tratamiento demostraron una reducción numérica de los síntomas de tos, dolor torácico, disnea y fatiga durante el mismo período de tiempo.

Los resultados reportados por el paciente deberían interpretarse en el contexto del diseño abierto del estudio.

BTC - Estudio TOPAZ-1

TOPAZ-1 fue un estudio diseñado para evaluar la eficacia de IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino. TOPAZ-1 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en 685 pacientes con BTC localmente avanzado o metastásico confirmado histológicamente y con un estado funcional según el ECOG de 0 o 1. Pacientes que desarrollaron enfermedad recurrente más de 6 meses después de la cirugía y / o la finalización de la terapia adyuvante. Los pacientes deben haber tenido al menos una lesión diana según RECIST v1.1 y una función adecuada de los órganos y la médula ósea.

El estudio excluyó a pacientes con carcinoma ampular activo (cáncer de la ampolla de Váter), trastornos autoinmunitarios o inflamatorios activos o documentados previamente, infección por VIH o infecciones activas, incluidas tuberculosis o hepatitis C, o pacientes con uso actual o previo de medicamentos inmunosupresores dentro de los 14 días previos a la primera dosis de IMFINZI.

La aleatorización se estratificó por estado de la enfermedad y ubicación del tumor primario.

Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir:

- Brazo 1: IMFINZI 1500 mg administrados por vía intravenosa el Día 1 + gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² (cada uno administrado los Días 1 y 8) cada 3 semanas (21 días) durante hasta 8 ciclos, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas mientras se observe un beneficio clínico o hasta una toxicidad inaceptable, o
- Brazo 2: Placebo administrado por vía intravenosa el Día 1+, gemcitabina 1000 mg/m² y cisplatino 25 mg/m² (cada uno administrado los Días 1 y 8) cada 3 semanas (21 días) durante hasta 8 ciclos, seguido de placebo cada 4 semanas mientras se observe un beneficio clínico o hasta una toxicidad inaceptable.

Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas después de la fecha de aleatorización y luego cada 8 semanas hasta que se confirmó la progresión objetiva de la enfermedad.

El criterio de valoración principal del estudio fue la OS y el criterio de valoración secundario clave fue la PFS. Otros criterios de valoración secundarios fueron ORR, DoR y PRO. La PFS, la ORR y la DoR fueron evaluadas por el investigador de acuerdo con RECIST v1.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estuvieron bien equilibradas entre los dos brazos del estudio (341 pacientes en el Brazo 1 y 344 pacientes en el Brazo 2). Los datos demográficos iniciales de la población general del estudio fueron los siguientes: hombres (50,4%), edad <65 años (53,3%), blancos (37,2%), asiáticos (56,4%), negros o afroamericanos (2,0%), otros (4,2%), no hispanos o latinos (93,1%), ECOG PS 0 (49,1%), vs. PS 1 (50,9%), ubicación del tumor primario (enfermedad colangiocarcinoma intrahepática (55,9%), colangiocarcinoma extrahepática (19,1%) y cáncer de vesícula biliar 25,0%), estado de la enfermedad [recurrente (19,1%) frente a inicialmente irreseccable (80,7%), metastásico (86,0%) frente a localmente avanzado (13,9%)]. El estudio demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la OS y la PFS en un análisis interino planificado (primario) previamente. Los resultados para la OS fueron [HR=0,80, (IC 95%: 0,66, 0,97), p=0,021] y en PFS [HR=0,75, (IC 95%: 0,63, 0,89), p=0,001]. La madurez de la OS fue del 61,9% y la madurez para la PFS fue del 83,6%. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 15 y Figura 12.

Se realizó un análisis adicional de la OS 6,5 meses después del análisis intermedio con un vencimiento de la OS del 76,9%. El efecto observado del tratamiento fue consistente con el análisis intermedio. La HR de la OS fue de 0,76 (IC del 95%: 0,64, 0,91) y la mediana de supervivencia fue de 12,9 meses (IC del 95%: 11,6, 14,1) para el brazo de IMFINZI + gemcitabina y cisplatino. Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 15 y la Figura 13.

Tabla 15. Resultados de eficacia del estudio TOPAZ-1

	Análisis Primario ^a		Seguimiento de análisis ^b	
	IMFINZI + gemcitabina y cisplatino (n = 341)	Placebo + gemcitabina y cisplatino (n = 344)	IMFINZI + gemcitabina y cisplatino (n = 341)	Placebo + gemcitabina y cisplatino (n = 344)
OS				
Cantidad de muertes (%)	198 (58,1)	226 (65,7)	248 (72,7)	279 (81,1)
Mediana de OS (meses) (IC del 95%) ^c	12,8 (11,1, 14)	11,5 (10,1, 12,5)	12,9 (11,6, 14,1)	11,3 (10,1, 12,5)
HR (IC del 95%) ^b	0,80 (0,66, 0,97)		0,76 (0,64, 0,91)	
Valor-p	0,021			
OS a los 12 meses (%) (IC del 95%) ^c	54,1 (48,4, 59,4)	48 (42,4, 53,4)	54,3 (48,8, 59,4)	47,1 (41,7, 52,3)
OS a los 18 meses (%) (IC del 95%) ^c	35,1 (29,1, 41,2)	25,6 (19,9, 31,7)	34,8 (29,6, 40,0)	24,1 (19,6, 28,9)
OS a los 24 meses (%) (IC del 95%) ^c	24,9 (17,9, 32,5)	10,4 (4,7,18,8)	23,6 (18,7, 28,9)	11,5 (7,6, 16,2)
PFS				
Cantidad de eventos (%)	276 (80,9)	297 (86,3)	NA	NA
Mediana de PFS (meses) (IC del 95%) ^c	7,2 (6,7, 7,4)	5,7 (5,6, 6,7)	NA	NA
HR (IC del 95%) ^d	0,75 (0,63; 0,89)		NA	NA
valor de p ^{d,f}	0,001		NA	NA
PFS a los 9 meses (%) (IC del 95%) ^c	34,8 (29,6, 40,0)	24,6 (20,0, 29,5)	NA	NA
PFS a los 12 meses (%) (IC del 95%) ^c	16,0 (12,0, 20,6)	6,6 (4,1, 9,9)	NA	NA
ORR n (%) ^g	91 (26,7)	64 (18,7)	NA	NA
Respuesta completa n (%)	7 (2,1)	2 (0,6)	NA	NA
Respuesta parcial n (%)	84 (24,6)	62 (18,1)	NA	NA
Cociente de probabilidades (IC del 95%) ^h	1,60 (1,11; 2,31)		NA	NA
valor de p ^h	0,011		NA	NA
DoR ^g				
Mediana de DoR (meses) (IC del 95%) ^c	6,4 (5,9, 8,1)	6,2 (4,4, 7,3)	NA	NA
DoR a los 9 meses (%) ^c	32,6	25,3	NA	NA
DoR a los 12 meses (%) ^c	26,1	15,0	NA	NA

^a Análisis final de OS, PFS, ORR y DoR al corte de datos el 11 de agosto de 2021.

^b Análisis de seguimiento del sistema operativo al corte de datos el 25 de febrero de 2022

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

120 mg/2,4 mL

- ^c Calculado con la técnica de Kaplan Meier. IC para la mediana derivada según el método de Brookmeyer Crowley.
- ^d El análisis de la HR se realizó usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado y el valor de p bilateral se basa en una prueba de rango logarítmico estratificado; ambos se ajustan según el estado de la enfermedad y la ubicación del tumor primario.
- ^e Valor p basado en los resultados del análisis intermedio (primario) planificado previamente. Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con un límite tipo O'Brien Fleming para OS y el número real de eventos observados, el límite para declarar significancia estadística fue 0.03 para un alfa general del 4.9% (Lan and DeMets 1983).
- ^f Valor p basado en los resultados del análisis intermedio planificado previamente. Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo Pocock y el número real de eventos observados, el límite para declarar significancia estadística fue 0.0481 para un alfa general de 4.9% (Lan and DeMets 1983).
- ^g Respuesta objetiva confirmada por el investigador según RECIST 1.1. Basado en pacientes con enfermedad mensurable al inicio IMFINZI + gemcitabina y cisplatino (n = 341), Placebo + gemcitabina y cisplatino (n = 343).
- ^h El análisis se realizó usando una prueba de CMH estratificada con factores para el estado de la enfermedad y la ubicación del tumor. Valor p nominal de 2 lados.

Figura 12: Curva de Kaplan-Meier de la OS (DCO: 25 Feb 2022)

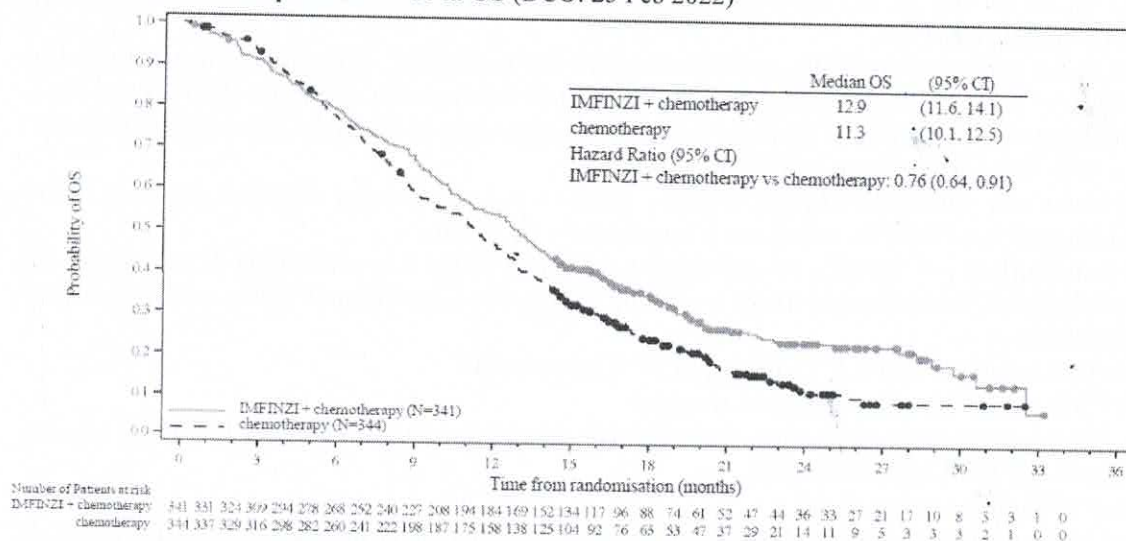
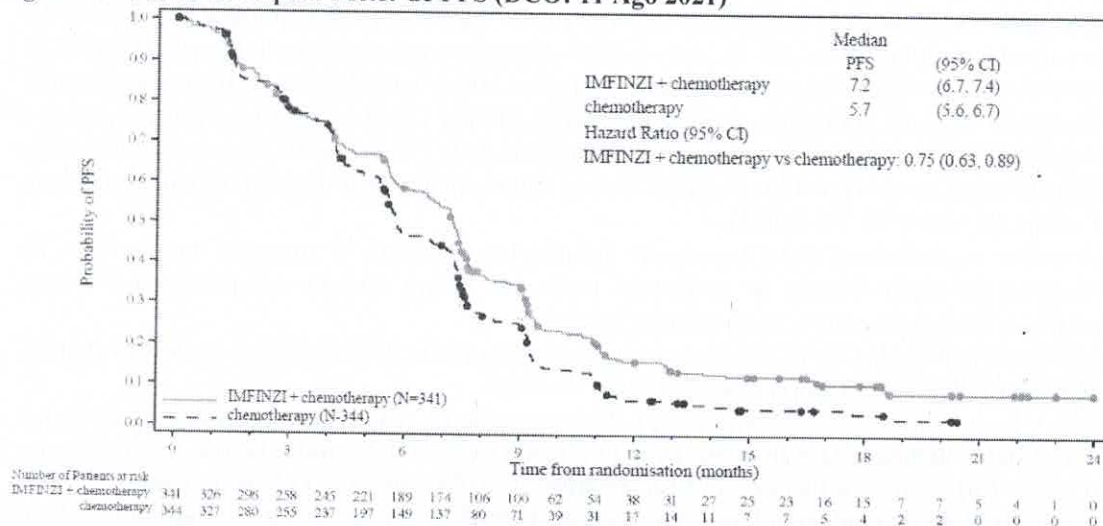


Figura 13: Curva de Kaplan-Meier de PFS (DCO: 11 Ago 2021)



Análisis de subgrupos

Las mejoras en la OS y la PFS a favor de los pacientes que recibieron IMFINZI + quimioterapia en comparación con los que recibieron placebo + quimioterapia se observaron sistemáticamente en los subgrupos preespecificados en función de los datos demográficos, la región geográfica, la ubicación del tumor primario, el estado de la enfermedad, el ECOG PS y el PD-L1 niveles de expresión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Resultados informados por el paciente

Los síntomas informados por el paciente, la función y el estado de salud global / QoL (GHS / QoL) se obtuvieron utilizando el EORTC QLQ C30 y su módulo de cáncer de vías biliares (EORTC QLQ BIL21). Al inicio, los síntomas informados por el paciente, el funcionamiento y las puntuaciones de GHS / QoL fueron comparables entre los brazos del estudio. El tiempo transcurrido hasta el deterioro y el cambio desde los análisis iniciales fueron consistentes con ningún perjuicio en los síntomas, la función y el GHS / QoL según EORTC QLQ C30 y EORTC QLQ BIL21 en el brazo de IMFINZI + quimioterapia en comparación con el brazo de placebo + quimioterapia.

HCC - Estudio HIMALAYA

La eficacia de STRIDE (combinación durvalumab más tremelimumab) se evaluó en el estudio HIMALAYA, un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico en pacientes con uHCC confirmado que no recibieron tratamiento sistémico previo para el HCC.

El estudio incluyó pacientes con BCLC en estadio C o B (no elegibles para tratamiento locorregional) y puntuación de Child-Pugh de clase A.

Se excluyeron del estudio pacientes con co-infección de hepatitis B y hepatitis C; hemorragia digestiva previa o activa documentada en el plazo de los 12 meses; ascitis que requirió intervención no farmacológica en el plazo de los 6 meses; encefalopatía hepática en el plazo de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento; trastornos autoinmunitarios o inflamatorios previos o activos documentados.

Se incluyeron pacientes con varices esofágicas, excepto aquellos con hemorragia digestiva previa o activa documentada en el plazo de los 12 meses anteriores a la entrada en el estudio.

La aleatorización se estratificó por invasión macrovascular (MVI) (sí frente a no), etiología de la enfermedad hepática (virus de la hepatitis B confirmado frente a virus de la hepatitis C confirmado frente a otros) y estado general del ECOG (0 frente a 1).

El estudio HIMALAYA asignó al azar a 1171 pacientes 1:1:1 para recibir:

- IMFINZI: 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas
- STRIDE: 300 mg de tremelimumab como dosis única de primoinfusión + 1500 mg de IMFINZI; seguido de 1500 mg de IMFINZI cada 4 semanas
- S: Sorafenib 400 mg dos veces al día

El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta toxicidad inaceptable. Los pacientes de todos los brazos podían continuar recibiendo tratamiento después de la evidencia de progresión de la enfermedad si, en opinión del investigador, se estaban beneficiando del fármaco del estudio y cumplían todos los criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento más allá de la evolución. Además, a los pacientes del brazo de STRIDE que continuaron el tratamiento más allá de la evolución se les permitió volver a recibir una dosis única adicional de 300 mg de tremelimumab después del quinto ciclo de IMFINZI. De los 182 pacientes inscritos en el brazo STRIDE que recibieron IMFINZI más allá de la progresión, la mediana de la OS fue de 19,5 meses (IC del 95%: 15,4, 23,4). De los 30 pacientes inscritos en el brazo STRIDE que volvieron a recibir tremelimumab, la mediana de la OS fue de 30,4 meses (IC del 95%: 23,4; NR).

Las evaluaciones del tumor se realizaron cada 8 semanas durante los primeros 12 meses y, luego, cada 12 semanas. Las evaluaciones de supervivencia se realizaron todos los meses durante los primeros 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento y, luego, cada 2 meses.

El criterio de valoración principal fue la OS. El objetivo secundario clave fue la PFS, la ORR y la DoR evaluadas por el investigador según RECIST v1.1. También se evaluaron los PRO.

Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad fueron, en general, representativos de los pacientes con uHCC. Los datos demográficos iniciales de la población general del estudio fueron los siguientes: varones (83,7%), <65 años (50,4%), raza blanca (44,6%), asiáticos (50,7%), negros o afroamericanos (1,7%), otros (2,3%), ECOG PS 0 (62,6%); puntuación Child-Pugh clase A (99,5%), invasión macrovascular (25,2%), diseminación extrahepática (53,4%), etiología viral; hepatitis B (30,6%), hepatitis C (27,2%), sin infección (42,2%).

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la OS con STRIDE frente a S (sorafenib) [HR = 0,78 [IC del 95%: 0,66, 0,92]; p = 0,0035]. El estudio también cumplió el objetivo secundario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

clave de no inferioridad de IMFINZI frente a S en la OS, con un límite superior del IC del 95,67% por debajo del margen de no inferioridad preestablecido de 1,08.
 Véase la Tabla 16, la Figura 14 y 15.

Tabla 16. Resultados de la eficacia para el estudio HIMALAYA de STRIDE vs S e IMFINZI vs S

	STRIDE (n=393)	S (n=389)	IMFINZI (n=389)
Duración del seguimiento			
Mediana de seguimiento	33,2	32,2	32,6
Rango	(31,7–34,5)	(30,4–33,7)	(31,6–33,7)
OS			
Número de muertes (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
Mediana OS (meses) (95% IC)	16,4 (14,2-19,6)	13,8 (12,3-16,1)	16,6 (14,1-19,1)
HR (95% IC)	0,78 (0,66, 0,92)		NA
p-valor ^a	0,0035		NA
HR (95% IC) ^b	NA	0,86 (0,73, 1,02)	
OS a 12 meses (%) (95% IC)	60,2 (55,2 – 64,9)	56,2 (51,0 – 61,0)	59,3 (54,2 – 64,0)
OS a 18 meses (%) (95% IC)	48,7 (43,6 – 53,5)	41,5 (36,5 – 46,4)	47,4 (42,4 – 52,3)
OS a 24 meses (%) (95% IC)	40,5 (35,6 – 45,3)	32,6 (27,9 – 37,4)	39,6 (34,8 – 44,5)
OS a 36 meses (%) (95% IC)	30,7 (25,8 – 35,7)	20,2 (15,8 – 25,1)	24,7 (20,0 – 29,8)
p-valor	0,0029		0,1926
Número de pacientes tratados hasta la progresión	182	192	188
PFS			
Número de eventos (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
Mediana PFS (meses) (95% IC)	3,78 (3,68 – 5,32)	4,07 (3,75 – 5,49)	3,65 (3,19 – 3,75)
HR (95% IC)	0,90 (0,77 – 1,05)		NA
p-valor ^c	0,1625		NA
HR (95% IC)	NA	1,02 (0,88 – 1,19)	
p-valor ^c	NA	0,7736	
ORR			
ORR n (%) ^{c,d}	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Respuesta complete n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Respuesta parcial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
Odds ratio 95% IC	4,69 (2,85, 8,04)		NA
	NA	3,8 (2,3, 6,6)	
p-valor ^c	< 0,0001		NA
p-valor ^c	NA	< 0,0001	
DoR ^d			
Mediana DoR (meses)	22,3	18,4	16,8
Tamaño de la muestra (n)	79	20	66
% duración ≥ 6 meses	82,3	78,9	81,8
% duración ≥ 12 meses	65,8	63,2	57,8

^a Basado en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados, el límite para declarar la significación estadística para STRIDE frente a S fue 0,0398 para un 4,9% de probabilidad bilateral general (Lan and DeMets 1983).

^b El valor p es para la prueba de superioridad de IMFINZI frente a S. Con base en una función de gasto alfa de Lan-DeMets con un límite de tipo O'Brien Fleming y el número real de eventos observados, el límite para declarar la significación estadística para IMFINZI frente a S fue 0,0433 (Lan and DeMets 1983).

^c Valor nominal de p. La PFS y la ORR no se incluyeron en el procedimiento de prueba múltiple (MTP).

^d Respuesta completa confirmada.

NR = no alcanzada, IC = intervalo de confianza

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Figure 14. Curva Kaplan-Meier de OS

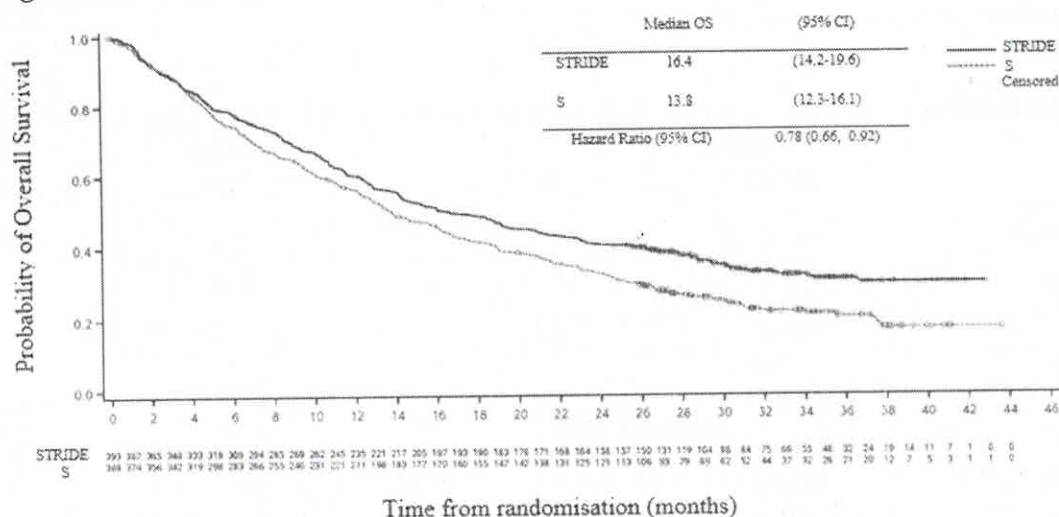
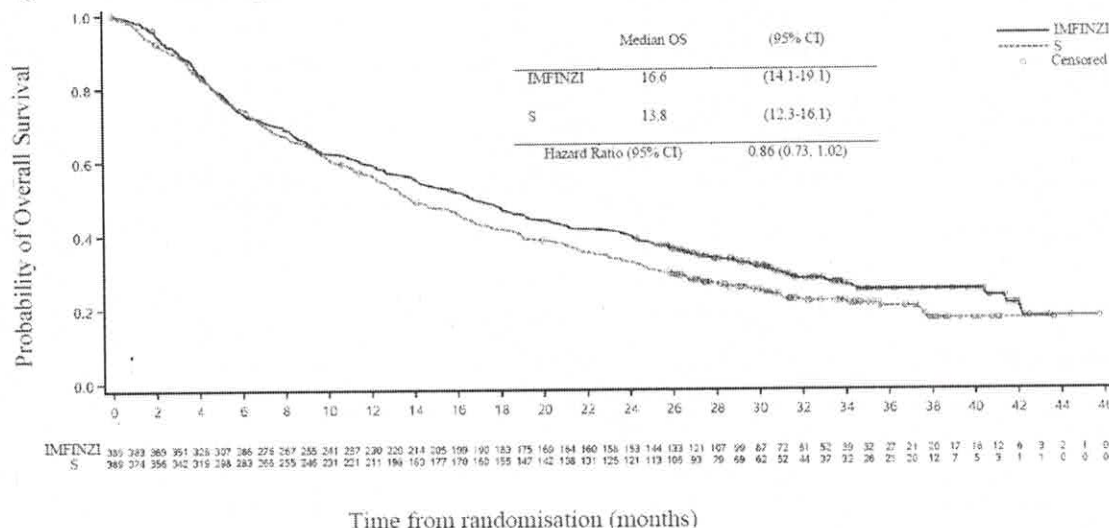


Figure 15. Curva Kaplan-Meier de OS

**Resultados informados por los pacientes**

Los síntomas, la función y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) informados por los pacientes se recopilaban utilizando el EORTC QLQ-C30 y su módulo de carcinoma hepatocelular (EORTC QLQ-HCC18). Al inicio del estudio, los síntomas informados por los pacientes, el funcionamiento o las puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud fueron comparables entre los dos brazos del estudio.

STRIDE frente a S**Retraso en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas, el funcionamiento y el estado de salud global/QoL:**

STRIDE frente a S mostró una mejora clínicamente significativa al retrasar el tiempo hasta el deterioro en un amplio rango de síntomas reportados por pacientes, funciones y estado de salud global/QoL en comparación con S. Se observó un mayor tiempo hasta el deterioro (mediana en meses) en el brazo de STRIDE en comparación con S para los siguientes síntomas: estado de salud global (7,5 frente a 5,7 meses, cociente de riesgos (HR) 0,76, $p = 0,0306$); funcionamiento físico (12,9 frente a 7,4 meses, HR 0,68; $p = 0,0020$), fatiga (7,4 frente a 5,4 meses, HR 0,71; $p = 0,0026$), náuseas (25,0 frente a 11,0 meses, HR 0,65; $p = 0,0033$), pérdida de apetito (12,6 frente a 6,9 meses, HR 0,59; $p < 0,0001$), dolor abdominal (16,8 frente a 8,9 meses, HR 0,61; $p = 0,0008$) e inflamación abdominal (20,9 frente a 11,1 meses, HR 0,74; $p = 0,0431$).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Cambio del valor inicial en los síntomas informados por los pacientes (modelo mixto para medidas repetidas): STRIDE mejoró la función HRQoL informada por los pacientes y la diarrea al demostrar una diferencia nominal y un cambio medio clínicamente significativo desde el inicio frente a. S desde la aleatorización hasta los 8 meses (diferencia media estimada a los 8 meses: -18,5 IC del 95%: -23,24, -13,84 y valor de p: <0,0001).

Los resultados informados por los pacientes se deben interpretar en el contexto del diseño del estudio abierto.

HCC - Estudio 22

La seguridad y la eficacia de STRIDE se evaluó en el estudio 22, un estudio abierto, multicéntrico en 75 pacientes con uHCC sin inmunoterapia previa que habían progresado, son intolerantes o habían rechazado sorafenib. El estudio incluyó a pacientes con BCLC en estadio C o B (no elegibles para tratamiento locorregional), estado general del ECOG de 0 o 1 y puntuación de Child-Pugh clase A.

Se excluyeron del estudio a los pacientes con coinfección de hepatitis vírica B y hepatitis C; hemorragia digestiva previa o activa documentada en el plazo de los 12 meses; ascitis que requirió intervención no farmacológica en el plazo de los 6 meses; encefalopatía hepática en el plazo de los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento; trastornos autoinmunitarios o inflamatorios previos o activos documentados.

El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta toxicidad inaceptable. Los pacientes que finalizaron los ciclos de dosificación asignados y se beneficiaron del fármaco del estudio según opinión del investigador y que posteriormente presentaron evidencia de progresión de la enfermedad durante la fase de monoterapia con IMFINZI podrían volver a recibir tremelimumab 300 mg.

Se realizaron evaluaciones tumorales cada 8 semanas.

El objetivo principal fue la seguridad y la tolerabilidad. Los criterios de valoración secundarios claves incluyeron la OS, la ORR y la DoR. La ORR, la DoR y la PFS se basaron en las evaluaciones del investigador y el BICR según RECIST 1.1.

Los datos demográficos iniciales de la población del estudio (STRIDE) fueron los siguientes: hombres (86,7%); edad <65 años (45,3%), raza blanca (36,0%); asiáticos (58,7%); negros o afroamericanos (5,3%); otros (0%), ECOG PS 0 (61,3%), clase/puntuación de Child-Pugh A/5 (68,0%), clase/puntuación de Child-Pugh A/6 (30,7%), invasión macrovascular (21,3%); diseminación extrahepática (70,7%); etiología viral hepatitis B (36,0%), hepatitis C (28,0%), no infectada (36,0%); tratamiento sistémico previo (73,3%).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Resultados de Eficacia - Estudio 22^a

	STRIDE (n=75)	IMFINZI (n=104)
ORR		
ORR n (%) ^{b,c}	18 (24,0)	12 (11,5)
95% IC	14,9, 35,3	6,1, 19,3
DoR ^b		
Mediana DoR (meses) 95% IC)	18,4 (5,6, 24,0)	15,0 (8,5, NR)
% duración ≥ 6 meses	71,8	83,3
% duración ≥ 12 meses	64,6	56,3
OS		
Número de muertes (%)	49 (65,3)	78 (75,0)
Mediana OS (meses) (95% IC)	17,05 (10,6-22,8)	12,9 (8,7-16,8)
OS a 12 meses (%) (95% IC)	57,6 (45,5-68,0)	50,4 (40,3-59,7)
OS a 18 meses (%) (95% IC)	47,8 (35,9-58,7)	34,0 (24,9-43,3)
OS a 24 meses (%) (95% IC)	38,3 (26,9-49,6)	26,2 (17,9-35,3)

^a DCO del análisis final: 6 de noviembre de 2020.

^b Confirmado por BICR según RECIST v1.1.

^c Respuesta completa confirmada.

NR = No alcanzado, IC = Intervalo de confianza.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Cáncer de endometrio – Estudio DUO-E

DUO-E fue un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo sobre quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con IMFINZI, seguida de mantenimiento con IMFINZI con o sin olaparib en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente. En pacientes con enfermedad recurrente, la quimioterapia previa solo se permitió si se administró como tratamiento adyuvante y si habían transcurrido al menos 12 meses desde la fecha de la última dosis de quimioterapia administrada hasta la fecha de la recaída posterior. El estudio incluyó pacientes con carcinomas epiteliales de endometrio de todas las histologías, incluidos los carcinosarcomas. Se excluyó a las pacientes con sarcoma de endometrio.

La aleatorización se estratificó según el estado de reparación de desajustes (MMR) del tejido tumoral (proficiente frente a deficiente), el estado de la enfermedad (recurrente frente a recién diagnosticada) y la región geográfica (Asia frente al resto del mundo). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes brazos:

- Brazo 1 (Quimioterapia con platino): Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con durvalumab placebo cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron durvalumab placebo cada 4 semanas y olaparib placebo en comprimidos dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.
- Brazo 2 (Quimioterapia con platino + IMFINZI): Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1120 mg de IMFINZI cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas con comprimidos de placebo de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.
- Brazo 3 (Quimioterapia con platino + IMFINZI + olaparib): Quimioterapia con platino (paclitaxel y carboplatino) cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos con 1120 mg de IMFINZI cada 3 semanas. Tras finalizar la quimioterapia, los pacientes sin progresión objetiva de la enfermedad recibieron 1500 mg de durvalumab cada 4 semanas con comprimidos de 300 mg de olaparib dos veces al día como tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes que interrumpieron cualquiera de los productos (durvalumab/placebo u olaparib/placebo) por razones distintas a la progresión de la enfermedad podrían continuar el tratamiento con el otro producto si fuera apropiado según consideraciones de toxicidad y el criterio del investigador.

El tratamiento se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, según RECIST v1.1. La evaluación del estado tumoral se realizó cada 9 semanas durante las primeras 18 semanas en relación con la aleatorización y cada 12 semanas a partir de entonces.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad estuvieron, en general, bien equilibrados entre los tres brazos del estudio (241 pacientes en el Brazo 1, 238 pacientes en el Brazo 2 y 239 pacientes en el Brazo 3). Los datos demográficos basales fueron los siguientes: edad ≥ 65 años (47%), mediana de edad de 64 años (rango: 22 a 86 años), raza blanca (57%), asiática (30%), raza negra (5%) y otras razas (4%). Las características de la enfermedad fueron las siguientes: OMS/ECOG PS 0 (67%) frente a PS 1 (33%), 47% de diagnóstico reciente y 53% de enfermedad recurrente; 80% con estado tumoral pMMR y 20% con estado tumoral dMMR.

Los subtipos histológicos fueron endometriode (60%), seroso (21%), carcinosarcoma (7%), epitelial mixto (4%), células claras (3%), indiferenciado (2%), mucinoso (<1%) y otros (3%).

El criterio de valoración principal fue la PFS, determinada mediante la evaluación del investigador mediante RECIST 1.1. Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la OS, la PFS2, el TFST, el TDT, el TSST, la ORR y la DoR.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa de la PFS en pacientes tratados con quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib, y en pacientes tratados con quimioterapia basada en platino + IMFINZI, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola (véanse la Tabla 18, Figuras 16 y 17). Los resultados de la PFS según la evaluación del BICR fueron consistentes. La mediana del tiempo de seguimiento en pacientes censurados fue de 15,4 meses en el brazo de quimioterapia con platino + IMFINZI + olaparib, de 15,4 meses en el brazo de quimioterapia con platino + IMFINZI y de 12,6 meses en el brazo de quimioterapia con platino. En

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

el momento del análisis de la PFS, los datos provisionales de OS presentaban una madurez del 28%, con eventos en 199 de 718 pacientes.

Tabla 18. Resultados de eficacia del estudio DUO-E

	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib n=239	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI n=239	Quimioterapia basada en platino n=241
PFS^a (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	126 (52,7)	139 (58,4)	173 (71,8)
Mediana ^b de PFS (meses) (95% IC)	15,1 (12,6-20,7)	10,2 (9,7-14,7)	9,6 (9,0-9,9)
HR ^c (95% IC)	0,55 (0,43-0,69)	0,71 (0,57-0,89)	NA
Valor-p ^d	< 0,0001	0,003	NA
Tasa PFS a los 12 meses (%) (95% IC)	61,5 (54,9-67,4)	48,5 (41,8-54,9)	41,1 (34,6-47,5)
Tasa PFS a los 18 meses (%) (95% IC)	46,3 (39,2-53,0)	37,8 (31,0-44,5)	21,7 (16,0-27,9)
OS (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	52 (21,8)	65 (27,3)	82 (34,0)
Mediana ^b de OS (meses) (95% IC)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	25,9 (23,9, NR)
HR ^c (95% IC)	0,59 (0,42-0,83)	0,77 (0,56-1,07)	NA
Valor-p ^{d,e}	0,003 (NS)	0,120 (NS)	NA
OS a los 12 meses (%) (95% IC)	87,7 (82,7, 91,3)	84,2 (78,9, 88,3)	79,7 (74,0, 84,3)
OS a los 18 meses (%) (95% IC)	79,4 (73,2, 84,3)	74,6 (68,0, 80,1)	69,0 (62,3, 74,8)
PFS2 (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	64 (26,8)	85 (35,7)	96 (39,8)
Mediana ^b de PFS2 (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	22,2 (18,7-NR)	19,1 (16,4-22,9)
HR (95% IC)	0,55 (0,40-0,76)	0,80 (0,59-1,07)	NA
TFST (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	105 (43,9)	128 (53,8)	160 (66,4)
Mediana ^b de TFST (meses) (95% IC)	21,4 (18,1-NR)	14,0 (11,5-19,8)	11,1 (10,2-12,7)
HR (95% IC)	0,50 (0,39-0,64)	0,72 (0,57-0,91)	NA
TD^f (DCO: 12 Abril 2023)			
Número de eventos (%)	139 (58,2)	163 (68,5)	198 (82,2)
Mediana ^b de TD (meses) (95% IC)	15,1 (12,5-18,6)	9,9 (8,8-11,2)	8,8 (7,6-9,7)
HR (95% IC)	0,51 (0,41-0,63)	0,74 (0,60-0,91)	NA
TSST^g (DCO: 12 abril 2023)			
Número de eventos (%)	57 (23,8)	75 (31,5)	93 (38,6)
Mediana ^b de TSST (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	23,9 (21,6-NR)
HR (95% IC)	0,57 (0,40-0,78)	0,77 (0,57-1,05)	NA
ORR (DCO: 12 Abril 2023)			
ORR ^h n (%)	117/184 (63,6)	125/202 (61,9)	109/198 (55,1)
Respuesta completa n (%)	30 (16,3)	26 (12,9)	19 (9,6)
Respuesta parcial n (%)	87 (47,3)	99 (49,0)	90 (45,5)
DoR (DCO: 12 Abril 2023)			
Mediana de DoR ^h (meses) (95% IC)	21,3 (12,9-NR)	13,1 (10,4-NR)	7,7 (7,4-10,3)

En un análisis exploratorio de PFS planificado previamente de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib en comparación con quimioterapia basada en platino + IMFINZI, el HR fue 0,78 (IC del 95%, 0,61, 0,99).

^a Evaluado por investigador

^b Calculado utilizando la técnica de Kaplan-Meier.

^c Un HR menor a 1 favorece al brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib o quimioterapia basada en platino + IMFINZI frente a la quimioterapia basada en platino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN** **120 mg/2,4 mL**

^d Valor p calculado mediante una prueba de rango logarítmico.

^e No significativo a un nivel de significancia bilateral de 0,0006 para quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib frente a quimioterapia basada en platino y 0,0011 para el brazo de quimioterapia basada en platino + durvalumab frente a quimioterapia basada en platino.

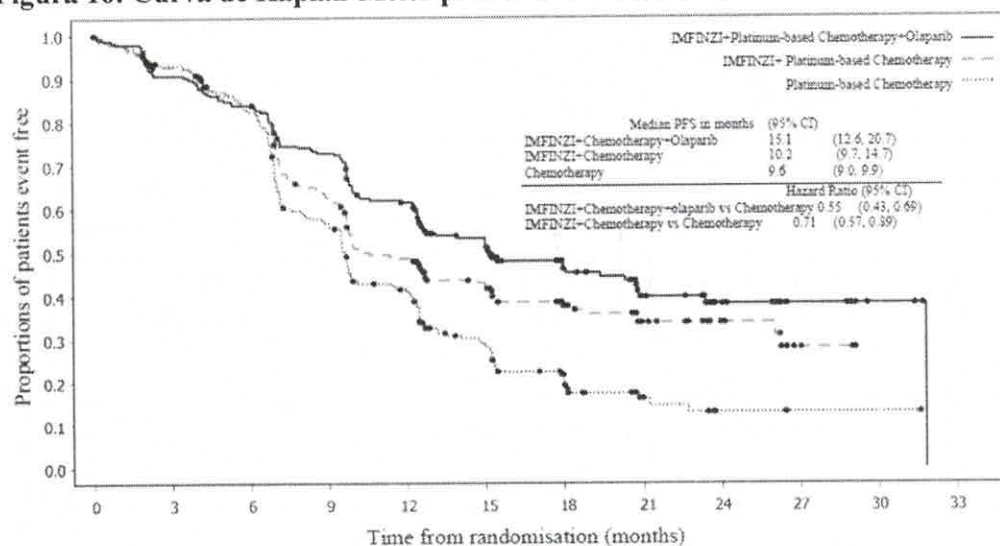
^f El TDT se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la interrupción del tratamiento o la muerte.

^g TSST se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la segunda terapia posterior o la muerte.

^h Respuesta: La mejor respuesta objetiva es la respuesta completa confirmada o la respuesta parcial.

IC=Intervalo de confianza, NR=No alcanzado, NS=No significativo

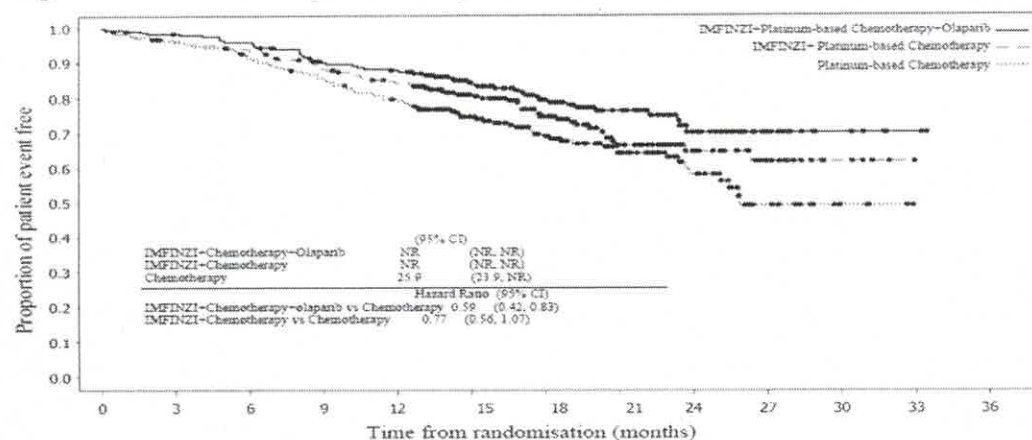
Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para la PFS en DUO-E



Number of patients at risk:

IMFINZI-Platinum-based Chemotherapy-Olaparib	239	214	198	169	139	95	51	30	16	7	3	0
IMFINZI-Platinum-based Chemotherapy	238	211	188	138	105	69	45	26	13	5	0	0
Platinum-based Chemotherapy	241	213	184	125	86	45	26	10	3	1	1	0

Figura 17: Curva de Kaplan-Meier para OS en DUO-E



Number of patients at risk:

IMFINZI-Platinum-based Chemotherapy-Olaparib	239	233	227	208	202	152	109	77	38	18	8	2	0
IMFINZI-Platinum-based Chemotherapy	238	227	221	205	192	147	105	64	34	17	6	0	0
Platinum-based Chemotherapy	241	229	215	201	185	136	104	69	35	15	4	0	0

Los análisis de eficacia según el estado de MMR se presentan en la Tabla 19

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

Tabla 19. Análisis de subgrupos de eficacia según el estado de MMR en pacientes con cáncer de endometrio avanzado o recurrente recién diagnosticado en DUO-E.

	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib	Quimioterapia basada en platino + IMFINZI	Quimioterapia basada en platino
MMR			
PFS^a (DCO: 12 Abril 2023)			
pMMR	N=191	N=192	N=192
Número de eventos (%)	108 (56,5)	124 (64,6)	148 (77,1)
Mediana^b de PFS (meses) (95% IC)	15,0 (12,4-18,0)	9,9 (9,44-12,5)	9,7 (9,2-10,1)
HR ^c (95% IC)	0,57 (0,44-0,73)	0,77 (0,60-0,97)	NA
PFS a los 12 meses (%) (95% IC)	59,4 (52,0-66,0)	44,4 (37,1-51,4)	40,8 (33,6-47,8)
PFS a los 18 meses (%) (95% IC)	42,0 (34,1-49,6)	31,3 (24,2-38,6)	20,0 (14,1-26,7)
Dmmr	N=48	N=46	N=49
Número de eventos (%)	18 (37,5)	15 (32,6)	25 (51,0)
Mediana^b de PFS (meses) (95% IC)	31,8 (12,4-NR)	NR (NR-NR)	7,0 (6,7-14,8)
HR ^c (95% IC)	0,41 (0,21-0,75)	0,42 (0,22-0,80)	NA
PFS a los 12 meses (%) (95% IC)	70,0 (54,7-81,0)	67,9 (51,1-80,0)	43,3 (27,3-58,3)
PFS a los 18 meses (%) (95% IC)	62,7 (46,9-75,0)	67,9 (51,1-80,0)	31,7 (16,7-47,9)
OS (DCO: 12 Abril 2023)			
Pmmr	N=191	N=192	N=192
Número de eventos (%)	46 (24,1)	58 (30,2)	64 (33,3)
Mediana^b de OS (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	25,9 (25,1-NR)
HR ^c (95% IC)	0,69 (0,47-1,00)	0,91 (0,64-1,30)	NA
OS a los 12 meses (%) (95% IC)	87,3 (81,7-91,3)	82,5 (76,3-87,2)	81,0 (74,6-85,9)
OS a los 18 meses (%) (95% IC)	76,9 (69,5-82,7)	71,7 (64,0-78,1)	69,9 (62,3-76,2)
Dmmr	N=48	N=46	N=49
Número de eventos (%)	6 (12,5)	7 (15,2)	18 (36,7)
Mediana^b de OS (meses) (95% IC)	NR (NR-NR)	NR (NR-NR)	23,7 (16,9-NR)
HR ^c (95% IC)	0,28 (0,10-0,68)	0,34 (0,13-0,79)	NA
OS a los 12 meses (%) (95% IC)	89,2 (76,0-95,4)	91,2 (78,2-96,6)	74,4 (59,4-84,6)
OS a los 18 meses (%) (95% IC)	89,2 (76,0-95,4)	86,1 (71,5-93,6)	65,8 (49,4-78,0)

^a Evaluado por investigador

^b Calculado utilizando la técnica de Kaplan-Meier.

^c Un HR menor a 1 favorece al brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib o quimioterapia basada en platino + IMFINZI frente a la quimioterapia basada en platino.

IC=Intervalo de confianza, NR=No alcanzado

Resultados informados por los pacientes

IMFINZI, en combinación con quimioterapia basada en platino, seguido de tratamiento de mantenimiento con IMFINZI en monoterapia o en combinación con olaparib, en comparación con la quimioterapia basada en platino, no tuvo efectos detrimentales sobre los síntomas de cáncer/enfermedad endometrial. Los cambios con respecto al inicio en diversos síntomas, funciones y estado de salud global/calidad de vida informados por las pacientes fueron similares entre los brazos.

Pacientes pediátricos y adolescentes

El estudio D419EC00001 fue un estudio multicéntrico, abierto, de búsqueda y expansión de dosis para evaluar la seguridad, la eficacia preliminar y la farmacocinética de IMFINZI en combinación con tremelimumab, seguido de IMFINZI en monoterapia, en pacientes pediátricos con tumores sólidos malignos avanzados (excepto tumores primarios del sistema nervioso central) que presentaron progresión de la enfermedad y para quienes no existe un tratamiento de referencia. El estudio incluyó a 50 pacientes pediátricos de entre 1 y 17 años, con tumores primarios clasificados como neuroblastoma, tumor sólido y sarcoma. Los pacientes recibieron IMFINZI 20 mg/kg en combinación con tremelimumab 1 mg/kg o IMFINZI 30 mg/kg en combinación con tremelimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de IMFINZI en monoterapia cada 4 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

En la fase de búsqueda de dosis, la terapia combinada de IMFINZI y tremelimumab fue precedida por un ciclo único de monoterapia con IMFINZI; sin embargo, 8 pacientes en esta fase interrumpieron el tratamiento antes de recibir tremelimumab.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (PK) de durvalumab se evaluó tanto para IMFINZI como un agente único en combinación con quimioterapia, en combinación con tremelimumab y en quimioterapia basada en platino, en combinación con tremelimumab y en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de IMFINZI en combinación con olaparib.

La farmacocinética de durvalumab se estudió en pacientes con tumores sólidos, y con dosis que oscilan entre 0,1 a 20 mg/kg administrados una vez cada dos, tres o cuatro semanas. La exposición PK aumentó de manera más que proporcional a la dosis (PK no lineal) a dosis < 3 mg/kg y de manera proporcional a la dosis (PK lineal) a dosis ≥ 3 mg/kg. El estado de equilibrio se logró aproximadamente a las 16 semanas. Con base en el análisis de PK poblacional que incluyó pacientes con dosis de 10 mg/kg cada dos semanas, 15 mg/kg cada 3 semanas y 20 mg/kg cada 4 semanas, la media geométrica del volumen de distribución en estado de equilibrio (Vss) fue de 5,64 L. El clearance de durvalumab (CL) disminuyó con el tiempo, lo que resultó en una media geométrica de clearance en estado de equilibrio (CLss) de 8,16 mL/h en el día 365; la disminución en CLss no se consideró clínicamente relevante. La vida media (t1/2), basada en el CL inicial, fue de aproximadamente 18 días. No se observó una diferencia clínicamente significativa entre la PK del durvalumab como agente único, y en combinación con quimioterapia, en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino, en combinación con tremelimumab o en combinación con quimioterapia basada en platino seguido de IMFINZI en combinación con Olaparib.

Poblaciones especiales

Edad (19-96 años), peso corporal (31-149 Kg), sexo, estado positivo de anticuerpos anti-medicamentos (ADA), niveles de albúmina, niveles de LDH, niveles de creatinina, PD-L1 soluble, tipo de tumor, raza, insuficiencia renal leve (clearance de creatinina (CRCL) de 60 a 89 mL/min) insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina (CRCL) de 30 a 59 mL/min), insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ ULN y AST > ULN o bilirrubina > 1,0 a 1,5 × ULN y cualquier valor de AST), insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1,5 a 3 × ULN y cualquier AST) o el estado ECOG no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de durvalumab. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CRCL 15 a 29 mL/min) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3,0 × ULN y cualquier valor de AST) en la farmacocinética de durvalumab.

Niños y adolescentes

La farmacocinética de durvalumab en combinación con tremelimumab se evaluó en un estudio de 50 pacientes pediátricos con un rango etario de 1 a 17 años, en el estudio D419EC00001. Los pacientes recibieron 20 mg/kg de durvalumab en combinación con 1 mg/kg de tremelimumab o 30 mg/kg de durvalumab en combinación con 1 mg/kg de tremelimumab por vía intravenosa cada 4 semanas durante 4 ciclos, seguido de durvalumab como monoterapia cada 4 semanas. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la exposición sistémica a durvalumab en pacientes pediátricos ≥ 35 kg que reciben durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas fue similar a la exposición en adultos que reciben durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas, mientras que en pacientes pediátricos (≥ 35 kg) que reciben durvalumab 30 mg/kg cada 4 semanas, la exposición fue aproximadamente 1,5 veces mayor en comparación con la exposición en adultos que reciben durvalumab 20 mg/kg cada 4 semanas. En pacientes pediátricos < 35 kg que recibieron 30 mg/kg de durvalumab cada 4 semanas, la exposición sistémica fue similar a la exposición en adultos que recibieron 20 mg/kg de durvalumab cada 4 semanas.

Adultos mayores:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad).

De los 476 pacientes con NSCLC irresecable localmente avanzado (población de eficacia primaria) tratados con IMFINZI, 215 pacientes tenían 65 años o más. No se reportaron diferencias globales clínicamente significativas en la seguridad entre pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

De los 401 pacientes con NSCLC resecable tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia en el estudio AEGEAN, 209 (52%) pacientes tenían 65 años o más y 49 (12%) pacientes tenían 75 años o más. No hubo diferencias generales clínicamente significativas en seguridad o efectividad entre pacientes ≥ 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 262 pacientes con LS-SCLC tratados con IMFINZI, 103 pacientes (39,3%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los más jóvenes.

De los 265 pacientes con ES-SCLC tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia, 101 pacientes (38%) tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales clínicamente significativas en la seguridad o eficacia entre los pacientes ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes.

De los 338 pacientes con NSCLC metastásico tratados con IMFINZI en combinación con tremelimumab y quimioterapia basada en platino, 147 (43%) pacientes tenían 65 años o más. No hubo diferencias generales clínicamente significativas en la seguridad o efectividad entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes.

De los 462 pacientes con uHCC tratados con STRIDE, 173 (37,4%) pacientes tenían 65 años o más, y 63 (13,6%) pacientes tenían 75 años o más. No hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad o efectividad entre los pacientes de 65 años o más, y los pacientes más jóvenes.

De los 338 pacientes con BTC tratados con IMFINZI en combinación con gemcitabina y cisplatino, 158 (46,7%) pacientes tenían 65 años o más. No hubo diferencias generales clínicamente significativas en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes.

De las 238 pacientes con cáncer de endometrio aleatorizadas para recibir quimioterapia con platino + IMFINZI, 116 (48,7%) tenían 65 años o más y 29 (12,2%) tenían 75 años o más. De las 239 pacientes con cáncer de endometrio aleatorizadas para recibir quimioterapia con platino + IMFINZI + olaparib, 104 (43,5%) tenían 65 años o más y 19 (7,9%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni la eficacia entre las pacientes de 65 años o más y las más jóvenes.

De los 533 pacientes con MIBC tratados con IMFINZI en combinación con quimioterapia, 275 (51,6%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes.

Estudios de interacción medicamentosa

La interacción PK medicamentosa entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó ninguna interacción PK medicamentosa clínicamente importante.

En el estudio POSEIDON se evaluó la interacción farmacocinética entre durvalumab, tremelimumab y quimioterapia basada en platino, pero no se identificó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La inmunogenicidad del IMFINZI como monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con IMFINZI en dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos contra el medicamento (ADA). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el examen de ADA surgidos durante el tratamiento. En el 0,5% (12/2280) de los pacientes se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab. La presencia de ADA no tuvo un efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética, farmacodinámica ni sobre la seguridad.

En el estudio ADRIATIC, de los 206 pacientes tratados con IMFINZI en monoterapia y evaluables para la presencia de ADAs, 7 pacientes (3,4%) dieron positivo en la prueba de ADAs emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en el 1% (2/206) de los pacientes. La presencia de ADAs no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética ni en la seguridad.

En el estudio AEGEAN, de los 375 pacientes que fueron tratados con IMFINZI 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas después de la cirugía, y fueron evaluables para la presencia de ADA, 25 (6,7%) de los pacientes dieron positivo en los ADA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en 2 pacientes (0,5%). La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente sobre la farmacocinética o la seguridad de IMFINZI.

En el estudio CASPIAN, de los 201 pacientes que fueron tratados con 1500 mg de IMFINZI cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables para detectar la presencia de ADA, 0 pacientes (0%) dieron positivo en el examen de ADA surgidos durante el tratamiento. El efecto de los ADA surgidos durante el tratamiento sobre la farmacocinética y seguridad clínica del durvalumab no fue evaluable ya que ninguna de las muestras de los pacientes examinados dio positivo para la presencia de ADA contra durvalumab surgidas durante el tratamiento.

En el estudio TOPAZ-1, de los 240 pacientes que fueron tratados con IMFINZI 1500 mg cada 3 semanas en combinación con gemcitabina y cisplatino, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas y evaluables para la presencia de ADA, 2 (0,8%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Hubo un número insuficiente de pacientes con ADA emergentes del tratamiento o anticuerpos neutralizantes (2 pacientes cada uno) para determinar si los ADA tienen un impacto en la farmacocinética y la seguridad clínica de durvalumab.

En el estudio POSEIDON, de los 286 pacientes que recibieron tratamiento con 1500 mg de IMFINZI en combinación con tremelimumab cada 3 semanas y quimioterapia con platino y evaluables para la presencia de ADA, 29 (10,1%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en el 1% (3/286) de los pacientes. La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética o la seguridad.

En el estudio HIMALAYA, de los 294 pacientes que recibieron tratamiento con STRIDE y evaluables para la presencia de ADA, 9 (3,1%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en el 1,7% (5/294) de los pacientes. La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética o la seguridad.

En el estudio DUO-E, del número de pacientes tratados con quimioterapia basada en platino + IMFINZI (n = 198) o quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib (n = 207) y evaluables para la presencia de anticoagulantes orales (ADA), 2 (1,0%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento en el brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI y ningún paciente dio positivo para ADA emergentes del tratamiento en el brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en 1 (0,5%) paciente en el brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI y en ningún paciente en el brazo de quimioterapia basada en platino + IMFINZI + olaparib. El número de pacientes con ADA emergentes del tratamiento o anticuerpos neutralizantes fue insuficiente para determinar si los ADA tienen un impacto en la farmacocinética o la seguridad de durvalumab.

En el estudio NIAGARA, de los 453 pacientes tratados con IMFINZI 1500 mg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas antes de la cirugía, seguido de IMFINZI 1500 mg cada 4 semanas después de la cirugía, y evaluados para la presencia de ADA, 8 (1,8%) pacientes dieron positivo para ADA emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra durvalumab en 6 (1,3%) pacientes. La presencia de ADA no tuvo un efecto aparente en la farmacocinética ni en la seguridad.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, incluida la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad de base.

Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra IMFINZI con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser equívoca.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico y genotóxico de durvalumab.

Toxicología reproductiva

Como se ha reportado en la literatura, la vía PD-1/PD-L1 desempeña un papel central en la preservación del embarazo al mantener la tolerancia inmune materna al feto, y en modelos de rata alogénica preñadas la disrupción de la señal PD-L1 resulta en un aumento de la pérdida fetal. En estudios de reproducción en monos *Cynomolgus*, la administración de durvalumab desde la confirmación del embarazo hasta el parto a niveles de exposición aproximadamente 22 veces mayores que los observados a la dosis clínica de 10 mg/kg de durvalumab (basada en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

el ABC) se asoció a transferencia placentaria pero no a toxicidad materna ni efectos en el desarrollo embrionario fetal, el desenlace del embarazo o el desarrollo postnatal.

Toxicología y/o farmacología animal

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos *Cynomolgus* sexualmente maduros con durvalumab de hasta 3 meses de duración no reportaron ningún efecto adverso que se considerara relevante para los humanos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

~~L-histidina~~

~~L-histidina clorhidrato monohidrato~~

~~α,α dihidrato de trehalosa~~

~~Polisorbato 80~~

~~Agua para inyección~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2. Incompatibilidades

Durvalumab

No se han observado incompatibilidades entre IMFINZI y cloruro de sodio 9 g/L (0,9%) o dextrosa 50 g/L (5%) en bolsas de polivinilcloruro o poliolefina intravenosa (IV).

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.5.

No administrar junto con otros medicamentos en la misma línea intravenosa.

6.3. Vida Útil

Vial sin abrir

~~3 años a 2 °C - 8 °C.~~ De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario

Luego de la preparación de la solución para perfusión

IMFINZI no contiene preservantes. Administrar la solución para perfusión inmediatamente una vez preparada. Si la solución para perfusión no se administra inmediatamente y necesita almacenarse, siga las siguientes recomendaciones:

1. La solución preparada para perfusión, en la bolsa intravenosa, debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento posteriores a la dilución antes de su uso son responsabilidad del usuario.
2. La estabilidad microbiológica de la solución preparada para perfusión ha sido demostrada durante un máximo de 30 días entre 2° a 8°C y hasta 12 horas a temperatura de 25°C desde el momento de la preparación si es realizada en un lugar con condiciones asepticas controladas y validadas.

a. Precauciones especiales de almacenamiento

Vial sin abrir

Almacenar los viales bajo refrigeración a una temperatura entre 2 °C y 8 °C en el envase original para protegerlos de la luz.

No congelar.

No agitar.

Solución diluida

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la preparación de la perfusión, véase la sección 6.3.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
120 mg/2,4 mL

6.4. Naturaleza y contenido del envase

Hay dos tipos de envase disponibles de IMFINZI:

~~• 10 mL (un total de 500 mg de durvalumab) concentrado en un vial de vidrio tipo I con un tapón elastomérico y un sello de aluminio blanco tipo flip-off. Tamaño de envase de 1 vial.~~

~~• 2,4 mL (un total de 120 mg de durvalumab) concentrado en un vial de vidrio tipo I con un tapón elastomérico y un sello de aluminio gris tipo flip-off. Tamaño de envase de 1 vial.~~

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario.

6.5. Instrucciones de uso, manipulación y eliminaciónPreparación de la solución

IMFINZI se suministra como un vial de monodosis sin preservantes; se debe usar una técnica aséptica.

- Inspeccionar visualmente el medicamento para detectar partículas y cambios de la coloración. IMFINZI es una solución transparente a opalescente, incolora o ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución es turbia, descolorida o se observan partículas visibles. No agitar el vial.
- Extraer el volumen requerido de los viales de IMFINZI y transferirlo a una bolsa intravenosa (IV) que contenga cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% para inyección. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave. La concentración final de la solución diluida debe ser entre 1 mg/mL y 15 mg/mL. No congelar o agitar la solución.
- Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas.
- No ingresar en el vial nuevamente después de retirar el medicamento; administrar únicamente una dosis por vial.
- Descartar cualquier porción sin usar que quede en el vial.

Administración

- Administrar la solución para perfusión por vía intravenosa durante 1 hora a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de baja unión a proteínas y de 0,2 o 0,22 micras.
 - No administrar junto con otros medicamentos en la misma línea para perfusión.
- Todo medicamento sin utilizar o material de desperdicio se debe eliminar según la normativa local.

Fabricado y envasado por: AstraZeneca AB, ubicado en Gärtnavägen, Sodertälje 152 57, Suecia

Envasado secundario por: AstraZeneca AB, ubicado en Forskargatan 18, Södertälje, 151 36, Suecia y/o AstraZeneca AB, ubicado en Gärtunavägen, Sodertälje 152 57, Suecia.

Importado por: AstraZeneca S.A., ubicado en Isidora Goyenechea 3477, piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A., ubicado en Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**